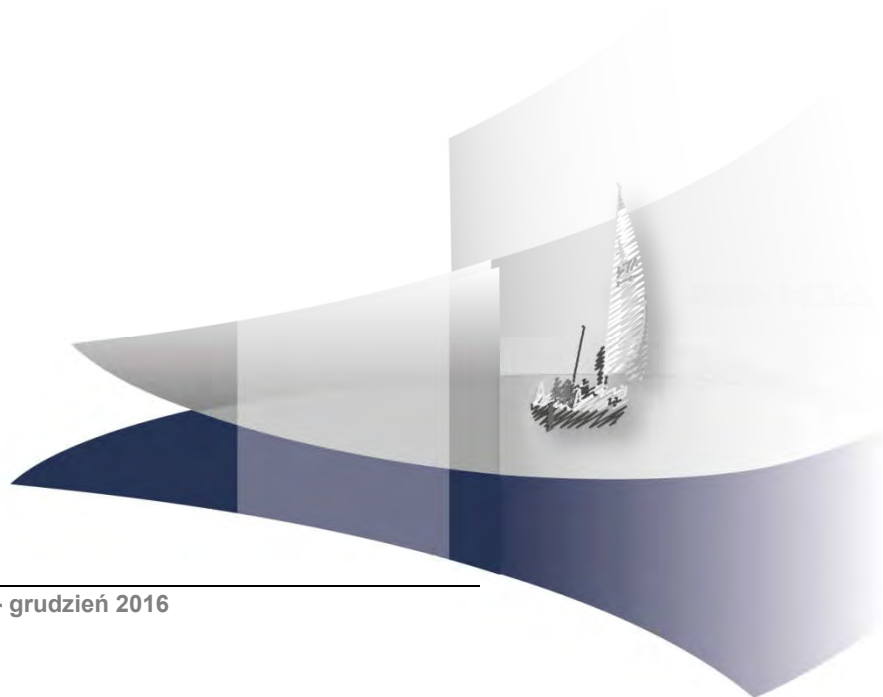


ANALIZA KLINICZNA

OZYMERTYNIB W TERAPII ZAAWANSOWANEGO NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA Z OBECNOŚCIĄ MUTACJI T790M W GENIE EGFR PO NIEPOWODZENIU TERAPII INHIBITOREM KINAZY TYROZYNOWEJ EGFR

Wersja 1.0



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

SPIS TREŚCI

KLUCZOWE INFORMACJE	8
STRESZCZENIE ANALIZY KLINICZNEJ	10
1. WSTĘP	13
1.1. Cel analizy.....	13
1.2. Definicja problemu decyzyjnego	13
2. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ	14
2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej	14
2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	14
2.3. Wyszukiwanie badań klinicznych.....	16
2.3.1. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej	16
2.3.2. Selekcja odnalezionych publikacji.....	17
2.3.3. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych oraz ocena siły dowodów naukowych.....	17
2.4. Ekstrakcja danych z badań klinicznych.....	18
2.5. Analiza statystyczna wyników	18
3. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH	20
3.1. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej.....	20
3.2. Charakterystyka odnalezionych doniesień naukowych	23
3.2.1. Porównanie OZM vs P-CTH.....	23
3.2.2. Pozostałe badania dla OZM.....	24
4. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ	28
4.1. Wyniki porównania OZM vs P-CTH	28
4.1.1. Przeżycie całkowite.....	28
4.1.2. Przeżycie wolne od progresji	28
4.1.3. Odpowiedź na leczenie	30
4.1.4. Jakość życia.....	31
4.1.5. Przerwanie terapii	32
4.1.6. Bezpieczeństwo terapii	33
4.2. Dane uzupełniające dla OZM.....	38
4.2.1. Przeżycie całkowite.....	38
4.2.2. Przeżycie wolne od progresji	38

4.2.3.	Odpowiedź na leczenie	40
4.2.4.	Jakość życia.....	42
4.2.5.	Przerwanie terapii	44
4.2.6.	Bezpieczeństwo terapii	45
5.	POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA	47
6.	WNIOSKI	51
7.	OPRACOWANIA WTÓRNE	52
8.	OGRANICZENIA.....	54
9.	DYSKUSJA	55
10.	ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE / OCENA ZGODNOŚCI ANALIZY Z ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU.....	60
11.	BIBLIOGRAFIA	61
12.	SPIS TABEL I RYSUNKÓW	69
13.	ANEKS.....	72
13.1.	Strategia wyszukiwania badań.....	72
13.2.	Charakterystyka badań włączonych do analizy	73
13.3.	Formularze do ekstrakcji danych z badania.....	94
13.4.	Formularze oceny wiarygodności badań	94
13.5.	Pozostałe wyniki badania AURA3.....	95
13.5.1.	Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia	95
13.5.2.	Bezpieczeństwo	95
13.6.	Pozostałe wyniki badań klinicznych oraz obserwacyjnych dla OZM	96
13.6.1.	Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia	96
13.6.2.	Bezpieczeństwo terapii	96
13.7.	Badania wykluczone z analizy klinicznej.....	104
13.8.	Badania kliniczne w toku.....	107

INDEKS SKRÓTÓW

AE	Zdarzenie niepożądane (niezależnie od stopnia, chyba, że zaznaczono inaczej) (<i>Adverse event</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ATU	Program wczesnego dostępu do terapii (<i>Temporary authorization for use</i>)
bd	Brak danych
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CIS	Cisplatyna
CR	Całkowita odpowiedź na leczenie (<i>Complete response</i>)
CRB	Karboplatyna (<i>Carboplatin</i>)
CTCAE	Powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych (<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)
CTH	Chemioterapia (<i>Chemotherapy</i>)
DOR	Czas trwania odpowiedzi na leczenie (<i>Duration of response</i>)
ECOG	Wschodnia Grupa Współpracy Onkologicznej (<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
EAP	Program rozszerzonego dostępu do terapii (<i>Expanded Access Program</i>)
EGFR	Receptor naskórkowego czynnika wzrostu (<i>Epidermal growth factor receptor</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Agency for the Evaluation of Medicinal Products</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
GEM	Gemcytabina
HR	Hazard względny (<i>Hazard Ratio</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)

ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Intention-to-treat analysis</i>)
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Modified intention to treat analysis</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NC	Nie policzono/brak możliwości policzenia (<i>Not calculated/calculable</i>)
ND	Nie dotyczy
NR	Nie osiągnięto (<i>Not reached</i>)
N	Liczebność pacjentów
n	Liczba pacjentów ze zdarzeniem
NNH	Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej, zamiast porównywanej, spowoduje pojawienie się jednego dodatkowego zdarzenia niepożądanego – efektu szkodliwego (<i>Number needed to harm</i>)
NNT	Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu niekorzystnego epizodu klinicznego lub uzyskać pozytywny efekt u jednego z nich (<i>Number needed to treat</i>)
NDRP	Niedrobnokomórkowy rak płuca
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja HTA (<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
OZM	Ozymertynib
ORR	Ogólna odpowiedź na leczenie (<i>Overall response rate</i>)
OS	Przeżycie całkowite (<i>Overall survival</i>)
p	Poziom istotności statystycznej (wartość p)
PFS	Przeżycie wolne od progresji (czas od randomizacji do progresji lub zgonu) (<i>Progression-free survival</i>)
P-CTH	Chemioterapia dwulekowa zawierająca związki platyny (<i>Platin-based doublet chemotherapy</i>)
PAC	Paklitaksel (<i>paclitaxel</i>)

PICO	Akronim pytania klinicznego: populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe (<i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PMX	Pemetreksed (<i>PMX</i>)
PD	Progresja choroby (<i>Progressive disease</i>)
PR	Częściowa odpowiedź na leczenie (<i>Partial response</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized controlled trial</i>)
RD	Różnica ryzyk (<i>Risk difference</i>)
RECIST	Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie antynowotworowe (<i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i>)
RR	Ryzyko względne (<i>Relative risk</i>)
SAE	Ciężkie zdarzenie niepożądane (<i>Serious adverse event</i>)
SD	Odchylenie standardowe (<i>Standard deviation</i>)
SDi	Stabilizacja choroby (<i>Stable disease</i>)
T790M	Mutacja T790M w genie EGFR
TTR	Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (<i>Time to response</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)
WIN	Winorelbina
95%CI	95-procentowy przedział ufności (<i>95% confidence interval</i>)

KLUCZOWE INFORMACJE

Cel analizy	<ul style="list-style-type: none">• Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa ozymertynibu (produkt leczniczy Tagrisso®) w terapii zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z obecnością mutacji T790M w genie EGFR po niepowodzeniu leczenia I linii inhibitorem kinazy tyrozynowej EGFR (EGFR-TKI).
PICO	<ul style="list-style-type: none">• Populację docelową stanowili dorośli pacjenci z obecnością mutacji T790M w genie EGFR po niepowodzeniu terapii I linii obejmującej inhibitor EGFR (EGFR-TKI).• Oceniana technologia medyczna obejmowała monoterapię ozymertynibem (OZM) stosowanym w dawce 80 mg/dzień.• Komparatorem dla ozymertynibu była dwulekowa chemioterapia zawierająca związki platyny (P-CTH, platin-based doublet chemotherapy).• W ramach analizy klinicznej przeprowadzono ocenę:<ul style="list-style-type: none">• punktów końcowych związanych z progresją choroby i przeżyciem pacjenta, odpowiedzi na leczenie, jakości życia, toksyczności terapii.
Rak płuca – definicja, epidemiologia i rokowanie	<ul style="list-style-type: none">• Rak płuca (ICD-10: C34) to najczęściej raportowany nowotwór złośliwy w Polsce, a jego najczęstszym rodzajem (85% wszystkich przypadków) jest niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP). [1–4]• Zgodnie z danymi KRN, w Polsce liczba zachorowań na nowotwory złośliwe płuca w 2013 roku wynosiła ponad 21,5 tys., a liczba zgonów z powodu tego nowotworu wyniosła prawie 23 tys. [5, 6] <p>• Za najbardziej znamieny czynnik ryzyka występowania raka płuc w całej populacji, warunkujący ok. 87–90% wszystkich zachorowań, uznaje się czynną lub bierną ekspozycję na działanie kancerogennych składników dymu tytoniowego. [2–4]</p> <p>• Rokowanie dla pacjentów w zaawansowanym stadium choroby (nawet 80–85% przypadków w momencie diagnozy) jest złe:<ul style="list-style-type: none">• mediana czasu przeżycia nie przekracza roku, przeżycia dłuższe niż 2-letnie są niezmiernie rzadkie, 1-roczone przeżycie takich pacjentów wynosi 16%. [4, 7]</p>
Leczenie chorych z mutacją EGFR	<ul style="list-style-type: none">• Pacjenci z zaawansowanym NDRP nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego, konieczne jest u nich zastosowanie terapii systemowej, a jej wybór jest zależny od obecności mutacji lub rearanżacji genetycznych.• U około 10% chorych na NDRP występuje aktywująca mutacja w genie receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR, ang. <i>epidermal growth factor receptor</i>).• Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące postępowania terapeutycznego w leczeniu NDRP wskazują na konieczność przeprowadzenia wiarygodnych testów diagnostycznych w kierunku wykrycia aktywującej mutacji w EGFR przed rozpoczęciem leczenia antynowotworowego. <p>• W Polsce pacjenci z obecnością mutacji w EGFR leczeni są w ramach programów lekowych jednym z trzech refundowanych w Polsce inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR (EGFR-TKI) I lub II generacji – afatynibem, erlotynibem lub gefitynibem.</p>
Oporność na terapię z powodu mutacji T790M	<ul style="list-style-type: none">• Większość chorych leczonych EGFR-TKI po około roku terapii ma progresję choroby.• Najczęstszym czynnikiem leżącym u podstaw oporności, spotykanym w przynajmniej 50% przypadków, jest ujawnienie się mutacji wtórnej T790M w genie EGFR.

<p>■ Unmet need – brak dostępu do skutecznej terapii</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Populacja pacjentów opornych na EGFR-TKI z powodu mutacji T790M w genie EGFR jest mała (około 60% spośród 10% chorych z NDRP) i nie posiada aktualnie dostępu do skutecznych terapii, co powoduje, że są to chorzy z ultra-rzadkim (rzadziej niż 1/50 000 osób) wskazaniem o niezaspokojonej potrzebie (<i>high unmet need</i>). [redacted] • Immunoterapia (np. niwolumab lub pembrolizumab) nie jest zalecana dla chorych z mutacją T790M, a na EGFR-TKI I lub II generacji chorzy są już oporni. Mogą oni zatem otrzymać jedynie standardowe leczenie obejmujące najczęściej chemioterapię zawierającą związki platyny, która jednak pozwala uzyskać odpowiedź na leczenie u niewielkiego odsetka chorych (30%), a mediana przeżycia wolnego od progresji wynosi jedynie około 4 miesiące. [8]
<p>■ Ozymertynib (Tagrisso®) – skuteczny lek ukierunkowany na mutację T790M w genie EGFR</p>	<ul style="list-style-type: none"> • W lutym 2016 roku zarejestrowano w Unii Europejskiej pierwszy lek opracowany z myślą o chorych z obecnością mutacji T790M w genie EGFR – ozymertynib (Tagrisso®)– inhibitor kinazy tyrozynowej III generacji charakteryzujący się dużą siłą oddziaływania i aktywnością hamującą wzrost komórek nowotworowych, zaprojektowany na miarę w celu zwalczania mechanizmu oporności na dotychczas stosowane leczenie EGFR-TKI. • Leczenie ozymertynibem to kolejny etap sekwencyjnego leczenia po niepowodzeniu terapii EGFR-TKI wcześniejszych generacji, które pozwala uzyskać odpowiedź na leczenie u aż 60–70% pacjentów, a także zmniejsza ryzyko progresji o 70% i pozwala uzyskać blisko 6 mies. dłuższą medianę PFS niż standardowe leczenie dwulekową chemioterapią opartą na pochodnych platyny. • Co istotne, efekt terapeutyczny ozymertynibu jest spójny zarówno w obrębie badań klinicznych jak i efektywności rzeczywistej (rzeczywista praktyka kliniczna). • Terapia ozymertynibem posiada ponadto lepszy profil bezpieczeństwa niż standardowa chemioterapia (zdarzenia niepożądane powodujące konieczność zaprzestania terapii wystąpiły u odpowiednio 7% oraz 10% chorych, a zdarzenia niepożądane w stopniu ≥ 3. uznane za prawdopodobnie związane z leczeniem wystąpiły u odpowiednio 6% i 34% osób).
<p>■ Terapia przełomowa</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ozymertynib jest najszybciej zarejestrowanym lekiem w historii – od momentu podania pierwszej dawki pacjentowi w ramach badania klinicznego minęły niecałe 3 lata. FDA nadała terapii status przełomowej i oceniała lek w trybie przyspieszonym, podobnie jak EMA. • Zgodnie z warunkami rejestracji EMA, skuteczność i bezpieczeństwo ozymertynibu zostało potwierdzone w badaniu RCT III fazy AURA3 opublikowanym w grudniu 2016 roku.
<p>■ Nowy standard leczenia chorych z mutacją T790M</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ozymertynib w szybkim czasie stał się uznanym standardem leczenia u pacjentów, u których po I linii leczenia EGFR-TKI potwierdzono mutację T790M w genie EGFR – jest zalecany przez najnowsze wytyczne praktyki klinicznej wydane w 2016 roku przez ESMO, NCCN, IASLC, CCO i NICE.
<p>■ [redacted]</p>	<p>[redacted]</p>
<p>■ [redacted]</p>	<p>[redacted]</p>

STRESZCZENIE ANALIZY KLINICZNEJ

■ Cel

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa ozymertynibu (produkt leczniczy Tagrisso®) w terapii zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z obecnością mutacji T790M w genie EGFR po niepowodzeniu leczenia I linii inhibitorem kinazy tyrozynowej EGFR (EGFR-TKI).

■ Zakres analiz (PICO)

Populacja

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z obecnością mutacji T790M w genie EGFR po niepowodzeniu leczenia I linii inhibitorem kinazy tyrozynowej EGFR (EGFR-TKI).

Interwencja

Oceniana technologia medyczna obejmuje monoterapię ozymertynibem (OZM) stosowanym w dawce 80 mg/dzień.

Komparatory

Komparator dla OZM stanowi dwulekowa chemioterapia zawierająca związki platyny (P-CTH, platin-based doublet chemotherapy).

Punkty końcowe

W ramach analizy klinicznej przeprowadzono ocenę:

- punktów końcowych związanych z progresją choroby i przeżyciem pacjenta,
- odpowiedzi na leczenie,
- jakości życia,
- toksyczności terapii.

■ Metodyka

Analizę kliniczną przeprowadzono w oparciu o wyniki badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oraz z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dotyczących raportów HTA. Przeszukano w sposób systematyczny elektroniczne bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL) w celu identyfikacji badań bezpośrednio porównujących OZM z P-CTH, a także badań oceniających efektywność OZM.

Charakterystyka badań klinicznych

Odnalezione badania

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano łącznie 513 pozycje literaturowe (w tym powtarzające się tytuły). Weryfikacji poddano także strony towarzystw naukowych i producentów leków oraz rejestry badań w toku. W oparciu o przyjęte kryteria włączenia i wykluczenia do analizy klinicznej włączono 13 badań opisanych w 35 publikacjach, w tym:

- 1 badanie kliniczne z randomizacją (AURA3) porównujące OZM z P-CTH,
- 5 badań oceniających efektywność OZM w warunkach klinicznych, w tym
 - 4 jednoramienne badania kliniczne (AURA, AURA2, AURA17, AURA18)
 - 1 przedłużenie jednoramiennego badania klinicznego AURA (AURAex),
- 7 badań obserwacyjnych oceniających efektywność OZM w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (Buder 2016, Denis 2016, Hochmair 2016, Li 2016, Remon 2016, Planchard 2016, Santos 2016).

Zakres analiz

W związku z różnorodnością metodyczną odnalezionych badań analiza została podzielona na dwie części:

- główną, w ramach której na podstawie 1 badania z randomizacją (AURA3) przedstawiono wyniki porównania bezpośredniego OZM z P-CTH w populacji chorych leczonych w ramach II linii terapii NDRP,
- uzupełniającą, w ramach której przedstawiono wyniki pozostałych 12 badań, w których OZM stosowano w populacji chorych z bardziej zaawansowaną chorobą leczonych w ramach II i kolejnych linii terapii NDRP.

Wyniki analizy skuteczności

Analiza główna: OZM vs P-CTH

Dane dotyczące przeżycia całkowitego pacjentów pochodzą z analizy śródkresowej, dla której mediana okresu obserwacji wynosi 8,3 mies. W momencie jej przeprowadzenia odnotowano 61 zgonów (15%), w tym 13% wśród osób leczonych OZM oraz 19% w grupie otrzymującej P-CTH.

Wykazano istotną statystycznie przewagę OZM nad P-CTH odnośnie do:

- wydłużenia przeżycia wolnego od progresji (mediana 10,1 vs 4,4 mies.; HR = 0,30 [0,23; 0,41]),
- uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie (71% vs 31%; RR = 2,25 [1,74; 2,90], NNT = 3 [3; 4]).

Ponadto odsetek pacjentów pozostających przy życiu oraz wolnych od progresji w ramieniu OZM był ponad 4-krotnie wyższy w porównaniu z grupą pacjentów leczonych P-CTH po 12 mies. od randomizacji (44% vs 10%).

Analiza uzupełniająca dla OZM

Wyniki uzyskane w ramach badań klinicznych oraz badań efektywności rzeczywistej dla OZM były spójne z wynikami badania randomizowanego AURA3 odnośnie do przeżycia wolnego od progresji choroby (mediana PFS 8,3–13,5 mies.) oraz odsetka pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie (57–89%). Ponadto w badaniach klinicznych estymowane odsetki pacjentów pozostających przy życiu w 9 mies. i 12 mies. od momentu rozpoczęcia terapii OZM były bardzo wysokie (84–87% oraz 81%), a w badaniu oceniającym efektywność praktyczną po 4,3-miesięcznym okresie obserwacji mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta.

■ Wyniki analizy bezpieczeństwa

Analiza główna: OZM vs P-CTH

Pomimo prawie 2-krotnie dłuższej ekspozycji na terapię OZM w porównaniu z terapią P-CTH, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami odnośnie do ryzyka wystąpienia AE ogółem, AE prawdopodobnie związanych z leczeniem, AE prowadzących do zaprzestania terapii, a także SAE oraz śmiertelnych AE.

Szczegółowa analiza wykazała, że stosowanie OZM w porównaniu z P-CTH wiązało się z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem nieprawidłowości hematologicznych, w tym ≥ 3 . stopnia (anemii, leukopenii, neutropenii, trombocytopenii), zwiększonej aktywności aminotransferazy asparaginianowej, nudności i wymiotów, zaparć, zmniejszonego apetytu, a także zdarzeń związanych z samopoczuciem pacjentów (osłabienia, zmęczenia, złego samopoczucia). U pacjentów leczonych OZM istotnie statystycznie wyższe niż w ramieniu P-CTH było ryzyko wystąpienia biegunki, suchości skóry, świądu, wysypki oraz zanokcicy, jednak zdarzenia te miały w zdecydowanej większości charakter łagodny.

Analiza uzupełniająca dla OZM

Profil bezpieczeństwa OZM obserwowany w nierandomizowanych badaniach klinicznych oraz w badaniach efektywności rzeczywistej nie odbiegał od profilu bezpieczeństwa OZM obserwowanego w badaniu AURA3.

■ Jakość życia pacjentów

Analiza główna: OZM vs P-CTH

Wykazano istotną statystycznie poprawę jakości życia pacjentów stosujących OZM w porównaniu z pacjentami leczonymi P-CTH odnośnie do takich parametrów związanych z chorobą, jak utrata apetytu, zmęczenie, kaszel, duszność i ból w klatce piersiowej.

Analiza uzupełniająca dla OZM

W badaniach klinicznych AURAex oraz AURA2, podobnie jak w badaniu randomizowanym odnotowano poprawę jakości życia chorych leczonych OZM w obszarze oceny funkcjonalnej pacjenta oraz w obszarach związanych z objawami choroby (ból w klatce piersiowej, kaszel, duszność).

■ Wnioski końcowe

OZM stosowany w monoterapii w dawce 80 mg/dzień jest lekiem o potwierdzonej skuteczności w leczeniu zaawansowanego NDRP z obecnością mutacji T790M w genie EGFR po niepowodzeniu leczenia I linii inhibitorem kinazy tyrozynowej EGFR, a ponadto cechuje się znacznie wyższą skutecznością niż obecnie stosowana chemioterapia dwulekowa zawierająca związki platyny. OZM w porównaniu z P-CTH wydłuża czas wolny od progresji choroby i zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie. Co istotne, efekt terapeutyczny jest spójny zarówno w obrębie badań klinicznych jak i efektywności rzeczywistej. OZM cechuje się mniejszą toksycznością niż standardowa chemioterapia, co w połączeniu z wyższą skutecznością przekłada się korzystnie na jakość życia chorych.

1. WSTĘP

1.1. Cel analizy

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa ozymertynibu (produkt leczniczy Tagrisso®) w terapii zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z obecnością mutacji T790M w genie EGFR po niepowodzeniu leczenia I linii inhibitorem kinazy tyrozynowej EGFR (EGFR-TKI).

1.2. Definicja problemu decyzyjnego

Zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe, metodyka badań). Szczegółowe informacje dotyczące schematu przeprowadzenia analizy klinicznej przedstawiono poniżej. Opis problemu zdrowotnego, w tym opis dostępnych wskaźników epidemiologicznych, populacji docelowej, charakterystykę interwencji oraz technologii opcjonalnych, a także uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w ramach analizy problemu decyzyjnego. [9]

Populacja:

- Pacjenci z zaawansowanym NDRP z obecnością mutacji T790M w genie EGFR po niepowodzeniu leczenia I linii inhibitorem kinazy tyrozynowej EGFR (EGFR-TKI).

Interwencja:

- Ozymertynib stosowany w zarejestrowanej dawce 80 mg/dobę.

Komparatory:

- Chemioterapia dwulekowa zawierająca związki platyny (ang. *platin-based doublet chemotherapy*; P-CTH)

Punkty końcowe:

- Przeżycie całkowite pacjentów,
- przeżycie wolne od progresji choroby,
- odpowiedź na leczenie,
- jakość życia,
- toksyczność terapii.

Metodyka badań:

- randomizowane oraz nierandomizowane badania kliniczne,
- badania obserwacyjne,
- rejestry pacjentów
- opracowania wtórne.

2. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ

2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o wyniki badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego wg poniższego schematu:

- określenie kryteriów włączenia badań do analizy,
- opracowanie strategii wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeszukanie źródeł informacji medycznej,
- odnalezienie doniesień naukowych potencjalnie przydatnych w analizie klinicznej,
- selekcja pierwotnych badań w oparciu o kryteria włączenia do analizy,
- ocena homogeniczności badań,
- opracowanie wyników badań,
- przeprowadzenie kumulacji wyników badań dla punktów końcowych, dla których było to możliwe i uzasadnione,
- porównanie siły interwencji poszczególnych opcji terapeutycznych i opracowanie wniosków.

2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączano badania kliniczne spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, metodyki oraz uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych poniżej punktów końcowych, a także niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia (Tabela 1).

Tabela 1.
Zakres analizy klinicznej (PICO)

Kryteria	Populacja	Interwencja	Komparatory	Punkty końcowe	Metodyka	Inne
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z zaawansowanym NDRP, z obecnością mutacji T790M w genie EGFR, oporni na terapię I linii EGFR-TKI 	<ul style="list-style-type: none"> Ozymertynib w dawce 80 mg/dobę 	<ul style="list-style-type: none"> Chemioterapia dwulekowa zawierająca związek platyny 	<ul style="list-style-type: none"> Przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby, odpowiedź na leczenie, jakość życia, toksyczność terapii. 	<ul style="list-style-type: none"> Randomizowane oraz nierandomizowane badania kliniczne, badania obserwacyjne, rejstry pacjentów. 	<ul style="list-style-type: none"> Publikacje w języku polskim lub angielskim
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci dotychczas nieleczeni z powodu NDRP 	<ul style="list-style-type: none"> Ozymertynib stosowany w dawce innej niż zarejestrowana 	<ul style="list-style-type: none"> x 	<ul style="list-style-type: none"> x 	<ul style="list-style-type: none"> Opisy pojedynczych przypadków (<i>case studies</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> x
Uwagi	<ul style="list-style-type: none"> x 	<ul style="list-style-type: none"> x 		<ul style="list-style-type: none"> x 	<ul style="list-style-type: none"> Włączano także opracowania wtórne – przeglądy systematyczne, w ramach których dokonano oceny OZM 	Analiza uzupełniająca: <ul style="list-style-type: none"> Włączano także badania raportujące wyniki dla ≥ 5 pacjentów leczonych OZM.

2.3. Wyszukiwanie badań klinicznych

Wyszukiwanie badań klinicznych przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół opracowany w ramach analizy problemu decyzyjnego. Uwzględniono w nim kryteria włączenia i wykluczenia badań do/z przeglądu, strategię wyszukiwania, sposób selekcji badań oraz planowaną metodykę przeprowadzenia analizy i syntezy danych.

W pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych dotyczących interwencji. Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do punktów końcowych i metodyki, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie. W projektowaniu strategii wyszukiwania uczestniczyło dwóch analityków [REDACTED]. W przypadku niezgodności opinii w trakcie tworzenia strategii wyszukiwania, ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu.

Przebieg wyszukiwania w poszczególnych bazach w oparciu o finalną wersję strategii wyszukiwania przedstawiono w aneksie na końcu opracowania. Niezależne wyszukiwanie w oparciu o ustaloną strategię wyszukiwania przeprowadziła jedna osoba [REDACTED]. Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (zapis słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została potwierdzona przez drugiego analityka [REDACTED].

Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach w postaci szczegółowej strategii wyszukiwania przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 13.1).

2.3.1. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej

W celu identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi zdrowotnemu przeprowadzono przeszukiwanie elektronicznych źródeł informacji zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Korzystano z:

- elektronicznych baz informacji medycznej, do których zaimplementowano strategię wyszukiwania,
- referencji odnalezionych doniesień naukowych,
- doniesień z konferencji naukowych,
- rejestrów badań klinicznych.

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej w celu odnalezienia badań:

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,

- CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials),
- rejestry badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register),
- strony internetowe towarzystw i organizacji zajmujących się problematyką onkologiczną (American Society of Clinical Oncology (ASCO), The European Society for Medical Oncology (ESMO)),
- strony internetowe z raportami z badań opublikowane przez producentów produktów leczniczych (AstraZeneca).
- strony internetowe wybranych agencji rządowych (URPL, EMA, MHRA, FDA).

Przeszukanie źródeł informacji medycznej przeprowadzono w listopadzie 2016 roku. Szczegółowe informacje na temat użytych słów kluczowych wraz z wynikami wyszukiwania przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 13.1).

2.3.2. Selekcja odnalezionych publikacji

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie przez dwóch analityków (■■■■). Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów (etap I) odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu włączano wszystkie doniesienia uznane za przydatne przynajmniej przez jednego z nich. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań w oparciu o pełne teksty doniesień (etap II), ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy innego, niezależnego analityka (■■■■). Stopień zgodności pomiędzy analitykami na etapie analizy pełnych tekstów wynosił 100%.

2.3.3. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych oraz ocena siły dowodów naukowych

Dla każdego badania randomizowanego oceniono ryzyko błędu systematycznego zgodnie z metodologią zaprezentowaną w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, która bierze pod uwagę:

- błąd selekcji wynikający z nieprawidłowo przeprowadzonego procesu randomizacji lub z zastosowania niewystarczających metod chroniących przed wpływem badaczy na proces alokacji uczestników do poszczególnych grup,
- błąd wykonania związany z wiedzą osób związanych z badaniem na temat interwencji, jakie otrzymali poszczególni uczestnicy badania,
- błąd detekcji związany z wiedzą osób oceniających punkty końcowe na temat przydziału pacjentów do poszczególnych interwencji,
- błąd utraty wynikający z liczby niekompletnych wyników końcowych, natury (charakteru) lub przedstawiania niekompletnych wyników końcowych,
- błąd raportowania związany z wybiórczym przedstawianiem wyników końcowych,

- inne błędy systematyczne, wcześniej nieuwzględnione (np. stosowanie leczenia wspomagającego w jednej z grup).

Wiarygodność pozostałych badań została oceniona przy użyciu formularza służącego do oceny serii przypadków, zaproponowanego przez brytyjską agencję HTA (NICE). Na podstawie domen uwzględnionych w formularzu współczynnik wiarygodności może przyjąć wartości całkowite w granicach od 0 do 8 pkt. Najwyższą punktację w zakresie poprawności zaprojektowania próby klinicznej przyznaje się wielośrodkowym prospektywnym badaniom, z konsekwentną rekrutacją pacjentów, w których jasno określone zostały: cel badania, kryteria włączenia i wykluczenia oraz definicje punktów końcowych. Ocenie podlega również sposób przedstawienia najważniejszych wyników badania. Punktację w tej ostatniej kategorii przyznaje się za analizę wyników umożliwiającą jasne wnioskowanie oraz za przeprowadzenie analizy w warstwach.

Niezależnie od przeprowadzonej oceny wiarygodności, każde badanie scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania,
- populacji (liczebność, wiek, płeć, rodzaj wcześniejszej terapii anty-EGFR, status sprawności ECOG),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (schemat terapeutyczny, dawka, okres leczenia i obserwacji, dozwolone kointerwencje),
- ocenianych punktów końcowych (dotyczących skuteczności klinicznej, jakości życia oraz bezpieczeństwa),
- metodyki (rodzaj badania, typ i podtyp badania).

2.4. Ekstrakcja danych z badań klinicznych

Ekstrakcja danych z badań włączonych do analizy została przeprowadzona jednego analityka [REDACTED]. Następnie poprawność ekstrakcji podlegała weryfikacji przez innego analityka [REDACTED].

2.5. Analiza statystyczna wyników

Analiza statystyczna została przeprowadzona przez jednego analityka [REDACTED]. Poprawność przeprowadzenia analizy statystycznej podlegała weryfikacji przez innego analityka [REDACTED].

W ramach analiz ekstrahowano dane dychotomiczne w postaci odsetka pacjentów ze zdarzeniem (n/N (%), gdzie „n” oznacza liczbę pacjentów ze zdarzeniem, a „N” liczbę pacjentów w grupie. Dla danych związanych z czasem raportowano mediany.

Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RR) oraz bezwzględnych (RD, NNT lub NNH). Parametry NNT (*number needed to treat*) lub NNH (*number needed to harm*) prezentowano tylko w sytuacji, kiedy różnica

między grupą badaną a kontrolną była istotna statystycznie, w przeciwnym wypadku podawano wartość parametru RD.

Wyniki dla punktów końcowych zależnych od czasu (m.in. PFS, OS) prezentowano w postaci hazardów względnych (HR).

Przedstawiano również wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania, wyrażone w postaci wartości p.

We wszystkich przypadkach wyniki przedstawiono z 95-procentowymi przedziałami ufności. Za akceptowalną granicę poziomu istotności statystycznej przyjęto wartość 0,05 ($p \leq 0,05$).

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2010,
- Sophie v. 1.5.0 (program do obliczeń i metaanaliz opracowany przez zespół HTA Consulting – poddany weryfikacji z programem STATA v. 10.0).

3. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH

3.1. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano łącznie 513 pozycji literaturowych (w tym powtarzające się tytuły). Weryfikacji poddano także referencje zidentyfikowanych przeglądów systematycznych i badań włączonych do analizy, strony towarzystw naukowych oraz rejestry badań. Po usunięciu powtarzających się tytułów przeprowadzono selekcję 454 publikacji na podstawie tytułów i abstraktów, kwalifikując do dalszej analizy na podstawie pełnych tekstów 79 pozycji. W oparciu o przyjęte kryteria włączenia i wykluczenia do analizy klinicznej włączono 13 badań opisanych w 35 publikacjach, w tym:

- 1 badanie kliniczne z randomizacją (AURA3) porównujące OZM z P-CTH,
- 5 badań oceniających efektywność OZM w warunkach klinicznych, w tym
 - 4 jednoramienne badania kliniczne (AURA, AURA2, AURA17, AURA18)
 - 1 przedłużenie jednoramiennego badania klinicznego AURA (AURAex),
- 7 badań obserwacyjnych oceniających efektywność OZM w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (Buder 2016, Denis 2016, Hochmair 2016, Li 2016, Remon 2016, Planchard 2016, Santos 2016 (Rysunek 1, Tabela 66)).

W randomizowanym badaniu AURA3 w sposób bezpośredni porównywano OZM z P-CTH w populacji docelowej analizy tj. u chorych po niepowodzeniu terapii EGFR-TKI (II linia leczenia). Z kolei wszystkie pozostałe badania zaprojektowano jako próby jednoramienne, bez randomizacji, obejmujące pacjentów leczonych w ramach \geq II linii leczenia, po niepowodzeniu EGFR-TKI. W związku z powyższym analiza kliniczna została podzielona na dwie części:

- główną, w ramach której na podstawie 1 RCT AURA3 przedstawione zostaną wyniki porównania bezpośredniego OZM z P-CTH w populacji chorych leczonych w ramach II linii terapii NDRP,
- uzupełniającą, w ramach której przedstawione zostaną wyniki badań dla OZM w warunkach klinicznych oraz w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, przeprowadzone w populacji chorych leczonych w ramach II i kolejnych linii terapii NDRP.

Ponadto zidentyfikowano 3 opracowania wtórne dla OZM (Rozdz. 7). Doniesienia naukowe wykluczone z analizy wraz z przyczynami wykluczenia zestawiono w Aneksie (Rozdz. 13.7).

Tabela 2.
Badania włączone do analizy klinicznej

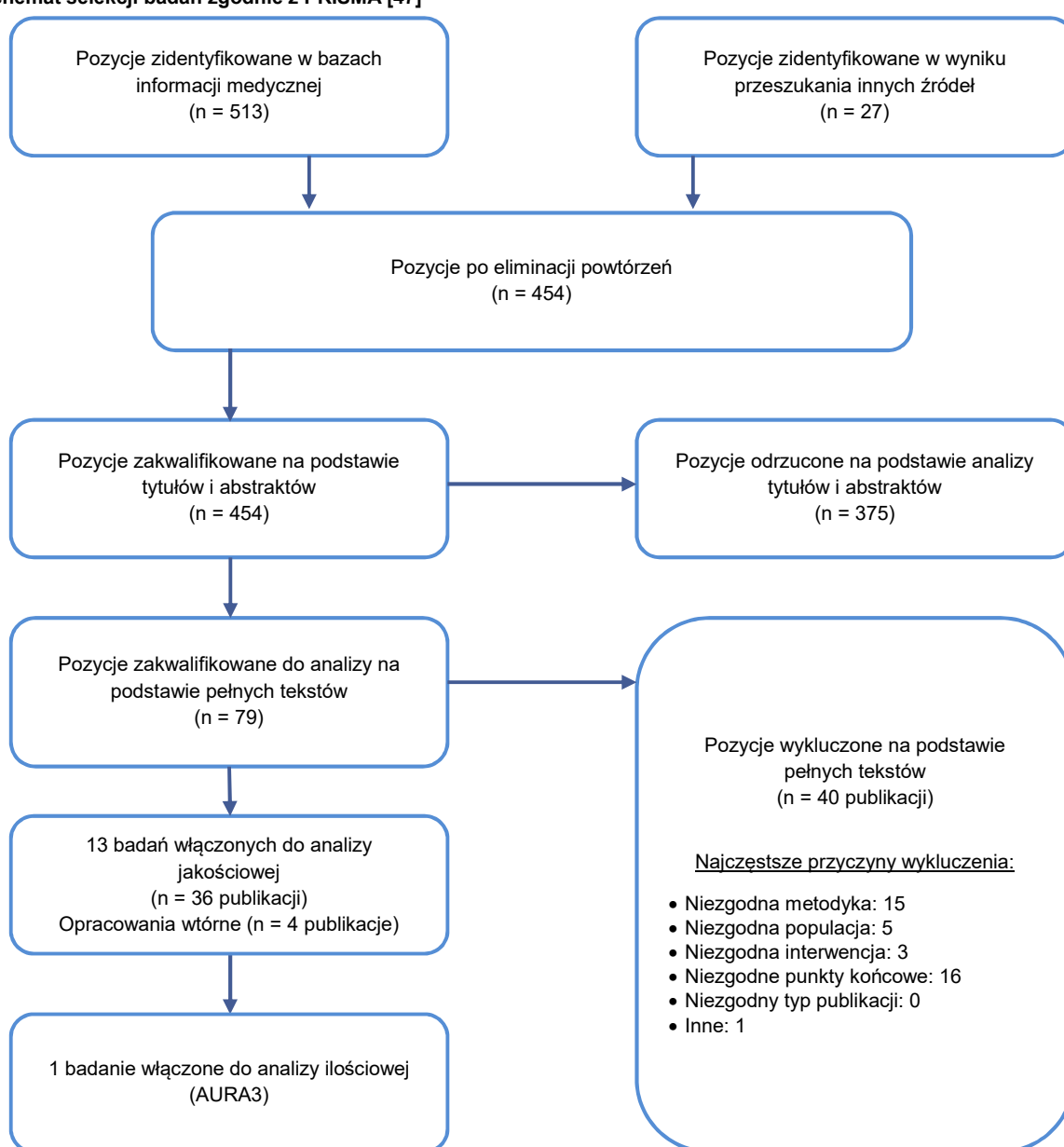
Badanie (AKRONIM)	Rodzaj badania	Publikacja	Ref.
Badania RCT			
AURA3	Badanie kliniczne RCT	Mok 2016*	[8]
		Papadimitrakopoulou 2016	[10]
		Wu 2016	[11]
		NCT02151981 dane pochodzące z clinicaltrials.gov	[12]
Badania kliniczne bez randomizacji			
AURA	Badanie kliniczne nRCT	Janne 2015a*	[13]
		Janne 2015b	[14]
		NCT01802632 dane pochodzące z clinicaltrials.gov	[15]
		Planchard 2015	[16]
AURAx	Przedłużenie badania klinicznego AURA	Yang 2015*	[17]
AURA2	Badanie kliniczne nRCT	Goss 2016a*	[18]
		Mitsudoni 2015	[19]
		Ryden 2015a	[20]
		Ruddel 2016	[21]
		NCT02094261 dane pochodzące z clinicaltrials.gov	[22]
AURA17	Badanie kliniczne nRCT	Zhou 2016*	[23, 24]
		NCT02442349 dane pochodzące z clinicaltrials.gov	[25]
AURA18	Badanie kliniczne nRCT	Cao 2016*	[26]
		NCT02529995 dane pochodzące z clinicaltrials.gov	[27]
Publikacje zawierające wyniki badań AURAx i AURA2	Kliniczne badania nRCT	EMA 2015 (raport)	[28]
		FDA 2015 (raport)	[29]
		Goss 2015	[30]
		Goss 2016b	[31]
		NICE 2016 (raport)	[32, 33]
		Novello 2016	[34]
		Yang 2016a	[35]
Badania obserwacyjne (efektywność rzeczywista)			
Buder 2016	Badanie obserwacyjne (efektywność rzeczywista)	Buder 2016*	[36]
Denis 2016	Badanie obserwacyjne (efektywność rzeczywista)	Denis 2016*	[37]
Hochmair 2016	Badanie obserwacyjne (efektywność rzeczywista)	Hochmair 2016a*	[38]
		Hochmair 2016b*	[39, 40]
Li 2016	Badanie obserwacyjne (efektywność rzeczywista)	Li 2016*	[41]

Badanie (AKRONIM)	Rodzaj badania	Publikacja	Ref.
Planchard 2016 (ATU Francja)	Program wczesnego dostępu do terapii we Francji (efektywność rzeczywista)	Planchard 2016a*	[42]
Remon 2016	Badanie obserwacyjne (efektywność rzeczywista)	Remon 2016*	[43]
Santos 2016 (EAP USA)	Program rozszerzonego dostępu do terapii w USA (efektywność rzeczywista)	Santos 2016a*	[44, 45]
		Santos 2016b (poster)	[44]
		NCT02451852 dane pochodzące z clinicaltrials.gov	[46]

ATU – program wczesnego dostępu do terapii (ang. *temporary authorization for use*); EAP – program rozszerzonego dostępu do terapii (ang. *early access program*); EMA – Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency*); FDA – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*)

* Gwiazdką oznaczono publikacje główne.

Rysunek 1.
Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA [47]



3.2. Charakterystyka odnalezionych doniesień naukowych

3.2.1. Porównanie OZM vs P-CTH

Odnaleziono 1 badanie kliniczne (AURA3), które stanowiło wielośrodową, randomizowaną, otwartą próbę kliniczną fazy III (typ II A wg AOTMI) porównującą skuteczność i bezpieczeństwo OZM z chemioterapią dwulekową zawierającą pochodną platyny (P-CTH). Badanie AURA3 jest w toku, a dostępne są wyniki dla analizy śródkresowej, dla której data odcięcia wynosi 15 kwietnia 2016 roku.

Populację badania AURA3 stanowili dorośli pacjenci z potwierdzonym, lokalnie zaawansowanym lub rozsiały niepłaskonabłonkowym NDRP, u których wystąpiła progresja po stosowaniu w I linii leków z grupy EGFR TKI, z obecną mutacją T790M w genie EGFR. Spośród 419 włączonych do badania pacjentów, 279 przydzielono losowo do grupy stosującej OZM w dawce 80 mg na dzień, a 140 pacjentów zrandomizowano do grupy przyjmującej PMX w dawce 500 mg/m², i.v w skojarzeniu z karboplatiną w dawce wyliczonej za pomocą wzoru Calverta z docelową wartością AUC równą 5 (69% pacjentów) lub w skojarzeniu z cisplatiną w dawce 75 mg/m² (31% pacjentów).

Pacjenci przyjmowali OZM do momentu progresji lub nieakceptowanej toksyczności, czas leczenia schematem P-CTH ograniczony był do 6 cykli (każdy trwał 21 dni), lub wystąpienia progresji lub nieakceptowalnej toksyczności. Grupy OZM i P-CTH były porównywalne pod względem mediany wieku (62 vs 63 lata), odsetka mężczyzn (38% vs 31%), odsetków poszczególnych ras (rasa biała: 32% vs 32%, azjatycka: 65% vs 66%), stopnia sprawności wg WHO (0: 37% vs 40%, 1: 63% vs 60%), typu histologicznego NDRP (gruczolakorak: 83% vs 87%) i odsetka pacjentów palących kiedykolwiek papierosy (32% vs 33%). W obu porównywanych grupach prawie wszyscy pacjenci przyjmowali w ramach prowadzonego badania OZM w II linii leczenia (96% vs 96%). Najczęściej stosowanym uprzednio EGFR-TKI był gefitynib (59% vs 62%), rzadziej erlotynib (34% vs 35%) oraz afatynib (7% vs 3%).

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania AURA3 było oceniane przez badacza przeżycie wolne od progresji (PFS). Jako drugorzędowe punkty końcowe uwzględniano odpowiedź na leczenie, czas trwania odpowiedzi na leczenie, przeżycie całkowite, zmniejszenie się guza, bezpieczeństwo terapii oraz jakość życia. Analizę skuteczności przeprowadzono zgodnie z zaplanowaną intencją leczenia (ITT). Przeżycie wolne od progresji, przeżycie całkowite i odpowiedź na leczenie oceniano w oparciu o kryteria RECIST w wersji 1.1. W analizie bezpieczeństwa uwzględniono pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku (analiza zgodna ze zmodyfikowaną intencją leczenia; mITT). Ocenę występowania zdarzeń niepożądanych przeprowadzono w oparciu o kryteria CTCAE w wersji 4.0. Jakość życia pacjentów oceniano przy wykorzystaniu kwestionariuszy EORTC QLQ i EORTC QLQ-Lung Cancer 13 items.

W badaniu przeprowadzono centralną randomizację IVRS ze stratyfikacją ze względu na rasę/pochodzenie azjatyckie i nieazjatyckie. Badanie nie było zaślepienie. Przedstawiono pełną

informację o pacjentach, którzy nie otrzymali zaplanowanego leczenia lub przerwali terapię. W ocenie wg Cochrane ryzyko wystąpienia błędu systematycznego zostało uznane za niskie we wszystkich obszarach, z wyjątkiem niejasnego ryzyka błędu selekcji dotyczącego procesu randomizacji oraz wysokiego ryzyka błędu wykonania ze względu na brak zaślepienia pacjentów i badaczy (Tabela 3). Sponsorem badania była firma AstraZeneca. Szczegółową charakterystykę badania przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 13.2).

Tabela 3.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania RCT AURA3 na podstawie Cochrane Handbook

Obszar	Proces randomizacji	Ukrycie kodu alokacji	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Zaślepienie oceny wyników*	Kompletność danych	Selektywne raportowanie wyników	Inne
Ryzyko	NJ	N	W	N	N	N	N
Uzasadnienie	Randomizacja centralna ze stratyfikacją; brak opisu dotyczącego sposobu randomizacji danych	Centralny system (IVRS)	Brak zaślepienia (badanie otwarte)	Analiza wrażliwości dla I ^o punktu końcowego (PFS) przez zaślepioną niezależną komisję oceniającą	Analiza skuteczności ITT, analiza bezpieczeństwa mITT; kompletny opis utraty pacjentów z badania (przerwanie terapii 41% vs 88%, główna różnica dotyczy utraty z powodu progresji choroby i nie wpływa na kompletność danych)	Kompletne wyniki dla wszystkich punktów końcowych ocenianych w badaniu	Brak

W – wysokie; N – niskie; NJ – niejasne, brak możliwości oceny; dotyczy pierwszorzędnego PK; IVRS Interactive Voice Response System

3.2.2. Pozostałe badania dla OZM

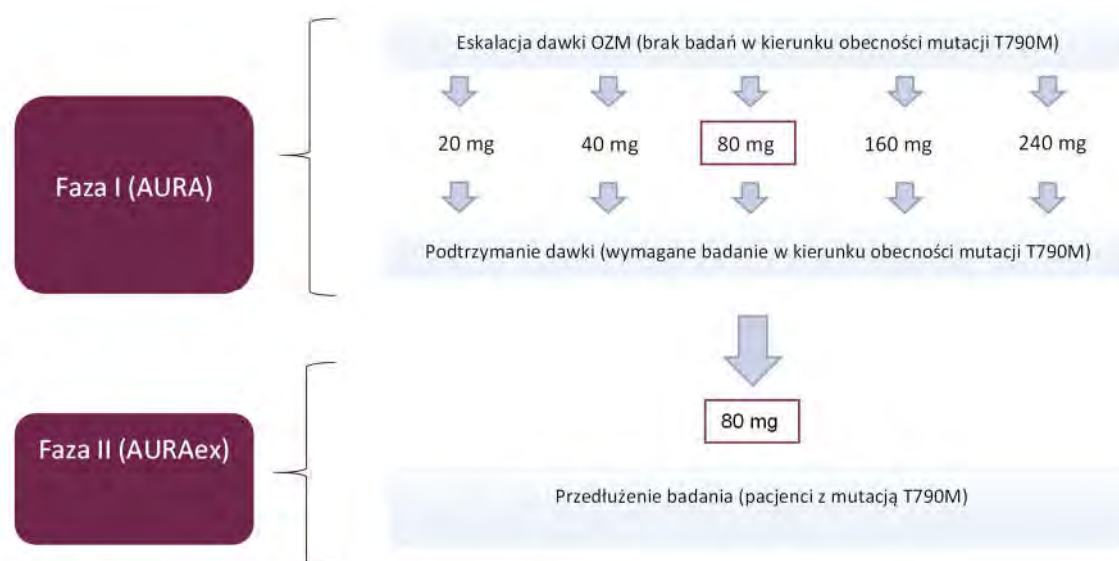
Badania kliniczne

Badania AURA, AURAex (przedłużenie AURA), AURA2, AURA17 oraz AURA18 (wszystkie badania typ IID wg AOTMiT) to wieloośrodkowe, otwarte próby kliniczne, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo OZM u pacjentów z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym NDRP po niepowodzeniu terapii zawierającej m.in. EGFR-TKI (≥II linia leczenia NDRP). Badanie AURA (stanowiło próbę kliniczną I fazy złożoną z dwóch kohort:

- kohorta 31 osób z eskalacją dawki OZM 20–240 mg (w tym 6 osób leczonych OZM 80 mg), do której włączono chorych niezależnie od obecności mutacji T790M, w genie EGFR, a OZM podano dwa razy w odstępie 7 dni w celu oceny farmakokinetycznej oraz bezpieczeństwa,
- kohorta 222 osób z podtrzymaniem dawki OZM 20–240 mg (w tym 84 osoby leczone OZM 80 mg), w ramach której wymagano badania na obecność mutacji T790M, którą z kolei stwierdzono u 62% spośród włączonych pacjentów (Rysunek 2).

Badanie AURA zostało następnie przedłużone w ramach badania II fazy AURAex, do którego zakwalifikowano 201 chorych z obecnością mutacji T790M leczonych OZM w zarejestrowanej dawce 80 mg (Rysunek 2).

Rysunek 2.
Schemat badania AURA i AURAex



W badaniu klinicznym II fazy AURA2 włączono 210 pacjentów z potwierdzoną mutacją T790M, u których doszło do progresji podczas wcześniejszego leczenia systemowego obejmującego stosowanie EGFR TKI. Wszyscy pacjenci otrzymali OZM 80 mg/dzień. Badania AURA17 oraz AURA18 były przeprowadzone na odpowiednio 171 oraz 31 pacjentach z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym NDRP oraz potwierdzoną mutacją w genie EGFR po niepowodzeniu co najmniej jednej poprzedniej linii terapii (w tym EGFR-TKI). Wszyscy pacjenci włączeni do badania AURA17 posiadali potwierdzoną mutację T790M w genie EGFR, natomiast w badaniu AURA18 obecność tej mutacji potwierdzono u 84% chorych. Łącznie w badaniach wzięło udział 1295 pacjentów. Badania AURA, AURAex i AURA2 zostały przeprowadzone na populacji mieszanej odnośnie do rasy (32–38% pacjentów rasy białej), natomiast badania AURA17 i AURA18 były przeprowadzone na populacji azjatyckiej.

Wiarygodność badań wahała się od 4 (AURA18) do 7 punktów (AURA2) w 8-stopniowej skali NICE (najczęstszą przyczyną nieprzyznania punktów był brak informacji o konsekwentnym włączaniu pacjentów do badania). Szczegółową charakterystykę badań przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 13.2).

Badania efektywności rzeczywistej

W wyniku przeprowadzonych przeszukań zidentyfikowano 7 badań dotyczących efektywności rzeczywistej (Buder 2016, Denis 2016, Hochmair 2016, Li 2016, Planchard 2016, Remon 2016, Santos 2016). Wszystkie prace dostępne są w formie abstraktów konferencyjnych i miały charakter obserwacyjny (typ IVC wg AOTMiT). Trzy spośród 7 badań stanowią doniesienia z prowadzonych programów leczenia OZM: badanie Hochmair 2016 przeprowadzone zostało w ramach Programu Indywidualnego Leczenia Pacjentów (NPP, ang. *Named Patient Program*), badanie Planchard 2016 w ramach Programu wczesnego dostępu do terapii we Francji (ATU, ang. *temporary authorization for*

use), natomiast badanie Santos 2016 w ramach Programu rozszerzonego dostępu do terapii w USA (EAP, ang. *early access program*).

W badaniach uczestniczyli pacjenci z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia, obejmującego m.in. EGFR-TKI (\geq II linia leczenia NDRP). W badaniu Denis 2016 obok pacjentów przyjmujących OZM, byli też tacy, którzy stosowali gefitynib, erlotynib lub afatynib. Stosowaną dawką OZM było 80 mg na dzień. Liczebność pacjentów wynosiła od 27 pacjentów (badanie Denis 2016) do 364 pacjentów (badanie Planchard 2016), a łącznie w badaniach wzięło udział 860 osób. Jedynie w badaniu Santos 2016 raportowano informacje odnośnie do rasy pacjentów (71% rasa biała). Wszystkie badania, z wyjątkiem pracy Li 2016, miały charakter prospektywny. Wiarygodność badań wahała się od 2 (Li 2016) do 7 punktów (Santos 2016) w 8-stopniowej skali NICE (najczęstszymi przyczynami nieprzyznania punktów był brak informacji o konsekwentnym włączaniu pacjentów do badania oraz brak jasno określonych kryteriów włączenia do badania). Poniżej przedstawiono najważniejsze informacje z zakresu charakterystyki badań dotyczących efektywności klinicznej i rzeczywistej OZM, włączonych do niniejszej analizy (Tabela 4). Szczegółową charakterystykę badań przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 13.2).

Tabela 4.
Charakterystyka badań klinicznych i obserwacyjnych włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Stosowana terapia	Metodyka (faza badania)	Liczba pacjentów	Rasa biała	Wiek pacjentów (mediana (zakres))	Linia leczenia (II/≥III linia leczenia)	T790M w EGFR (% pacjentów)	Ocena wiarygodności (NICE lub Cochrane)
Efektywność kliniczna								
AURA3	OZM vs P-CTH	RCT	419	32%	62 lat (25–85) vs 63 lat (20–90)	96%/4%	99%	Niskie ryzyko*
AURA	OZM	nRCT (I faza)	263	32%	61 lat (39–81) ^a i 60 lat (20–88) ^b	26%/53% ^c	62%	6/8
AURAx	OZM	nRCT (II faza)	201	38%	61 lat (37–89)	30%/70%	98%	6/8
AURA2	OZM	nRCT (II faza)	210	34%	64 lat (35–88)	32%/68%	99%	7/8
AURA17	OZM	nRCT (II faza)	171	bd ^f	60 (bd)	32%/68%	100%	6/8
AURA18	OZM	nRCT (I faza)	31	0%	57 lat (bd)	bd/bd (≥II linia)	84%	4/8
Efektywność rzeczywista								
Buder 2016	OZM	Badanie obserwacyjne	44	bd	bd	bd/bd (≥II linia)	100%	4/8
Denis 2016	OZM	Badanie obserwacyjne	27 ^d	bd	bd	bd/bd (≥II linia)	100%	3/8
Hochmair 2016	OZM	Badanie obserwacyjne	82	bd	bd	bd/bd (≥II linia)	100%	3/8
Li 2016	OZM	Badanie obserwacyjne	47 ^e	bd	bd	bd/bd (≥II linia)	100%	2/8
Planchard 2016 (ATU Francja)	OZM	Program wczesnego dostępu do terapii	364	bd	68 (28–92)	23%/77%	100%	6/8
Remon 2016	OZM	Badanie obserwacyjne	48	bd	65 (37–83)	bd/bd (≥II linia)	100%	5/8
Santos 2016 (EAP USA)	OZM	Program rozszerzonego dostępu do terapii	248	71%	65 (31–91)	15%/85%	100%	7/8

* Niskie ryzyko błędu systematycznego, z wyjątkiem niejasnego ryzyka błędu selekcji dotyczącego procesu randomizacji oraz wysokiego ryzyka błędu wykonania ze względu na brak zaslepienia pacjentów i badaczy

a) Kohorta z eskalacją dawki.

b) Kohorty z podtrzymaniem dawki.

c) Wartości podano łącznie dla kohorty z eskalacją dawki i dla kohort z podtrzymaniem dawki. 20% osób leczonych w ramach I linii terapii.

d) Spośród 27 pacjentów, 11 po niepowodzeniu EGFR TKI, w tym 9 pacjentów z mutacją T790M w EGFR, leczonych OZM.

e) Spośród 47 pacjentów 19 pacjentów z mutacją T790M EGFR, w tym 14 pacjentów leczonych OZM.

f) Podano jedynie informację, że rasę azjatycką stanowi 98% pacjentów.

4. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ

4.1. Wyniki porównania OZM vs P-CTH

4.1.1. Przeżycie całkowite

Dane dotyczące przeżycia całkowitego pacjentów w badaniu AURA3 pochodzą z I analizy pośredniej (mediana okresu obserwacji 8,3 mies., punkt odcięcia danych 15 kwietnia 2016 roku). W momencie jej przeprowadzenia odnotowano 61 zgonów (15%), w tym 13% wśród osób leczonych OZM oraz 19% w grupie otrzymującej P-CTH. Wykazanie wpływu OZM na przeżycie całkowite chorych było utrudnione ze względu na *cross-over* pacjentów (60% z grupy P-CTH przeszło na leczenie OZM), jednakże należy zaznaczyć, że chorzy z grupy P-CTH po rozpoczęciu leczenia OZM dalej odnosili korzyści z terapii (77% pacjentów było dalej leczonych OZM w momencie punktu odcięcia danych, czas trwania ekspozycji na leczenie wynosił 0,1–12,5 mies., a mediana 4,2 mies.).

4.1.2. Przeżycie wolne od progresji

Stosowanie OZM w porównaniu z P-CTH przyczyniło się do istotnego statystycznie wydłużenia czasu wolnego od progresji choroby. W grupie pacjentów leczonych OZM mediana czasu wolnego od progresji była ponad 2-krotnie dłuższa od mediany w grupie chorych stosujących P-CTH (Tabela 5). Odsetek pacjentów pozostających przy życiu i wolnych od progresji choroby w ramieniu OZM był znacznie wyższy w porównaniu z grupą pacjentów leczonych P-CTH po 6 i 12 mies. od randomizacji (Tabela 6). Efekty terapeutyczne uzyskane w predefiniowanych podgrupach były spójne (Tabela 7).

Tabela 5. Przeżycie wolne od progresji dla porównania OZM vs P-CTH u pacjentów z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI

Ocena	Mediana okresu obserwacji	OZM		P-CTH		OZM vs P-CTH	
		Nb	Mediana [95% CI]	Nk	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p
Badacz	8,3 mies.	279	10,1 mies. [8,3; 12,3]	140	4,4 mies. [4,2; 5,6]	0,30 [0,23; 0,41] *	<0,001
Niezależna komisja	8,3 mies.	279	11,0 mies. [9,4; NC]	140	4,2 mies. [4,1; 5,6]	0,28 [0,20; 0,38] *	<0,001

NC – nie obliczono (*not calculable*);* HR po dostosowaniu dla rasy azjatyckiej i nieazjatyckiej.

Tabela 6.

Estymowane z krzywej Kaplana-Meiera odsetki pacjentów wolnych od progresji dla porównania OZM vs P-CTH u pacjentów z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI

Czas od randomizacji	Ocena	OZM		P-CTH	
		Nb	Odsetek pacjentów [95% CI]	Nk	Odsetek pacjentów [95% CI]
6 mies.	Badacz	279	69% [63; 74]	140	37% [29; 45]
	Niezależna komisja	279	70% [64; 75]	140	34% [26; 43]
12 mies.	Badacz	279	44% [37; 51]	140	10% [5; 17]
	Niezależna komisja	279	47% [39; 54]	140	11% [6; 19]

Mediana okresu obserwacji: 8,3 mies.

Rysunek 3.

Analiza w podgrupach dla przeżycia wolnego od progresji – porównanie OZM vs P-CTH u pacjentów z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI

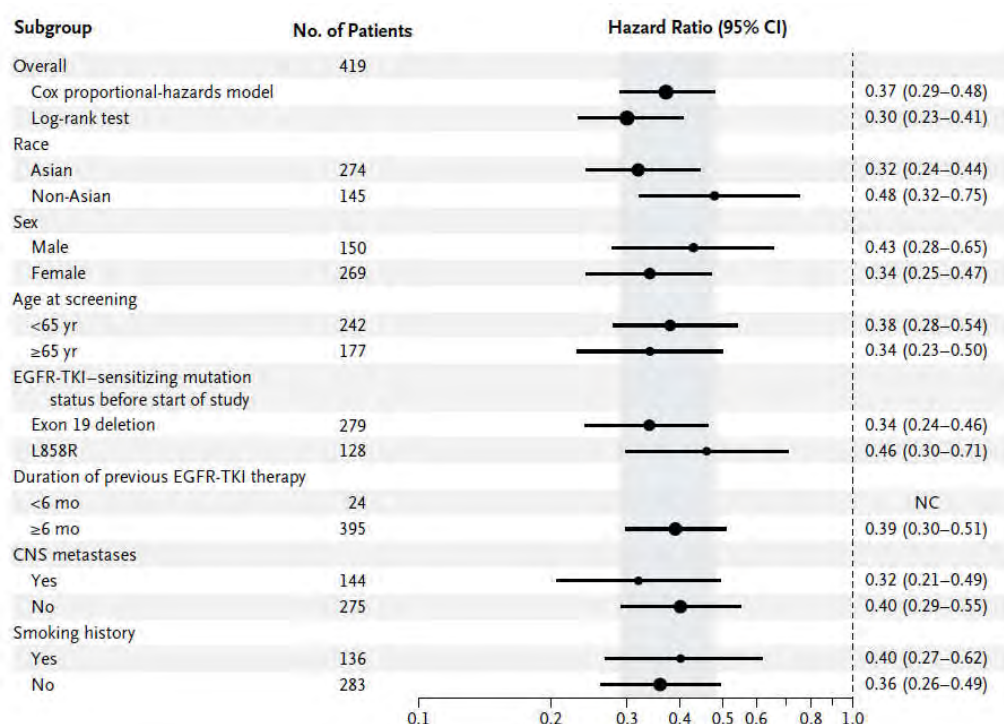


Tabela 7.

Analiza w podgrupach dla przeżycia wolnego od progresji (PFS) – porównanie OZM vs P-CTH u pacjentów z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI

Podgrupa	N	HR [95%CI]	Wartość p dla interakcji
Ogółem	Model proporcjonalnego hazardu Coxa	0,37 [0,29; 0,48]	0,312
	Test log-rank	0,30 [0,23; 0,41]	
Rasa	Rasa azjatycka	0,32 [0,24; 0,44]	0,147
	Rasa nieazjatycka	0,48 [0,32; 0,75]	
Płeć	Mężczyźni	0,43 [0,28; 0,65]	0,381
	Kobiety	0,34 [0,25; 0,47]	
Wiek	<65 lat	0,38 [0,28; 0,54]	0,676
	≥65 lat	0,34 [0,23; 0,50]	

	Podgrupa	N	HR [95%CI]	Wartość p dla interakcji
Lokalizacja mutacji EGFR	Ekson19	279	0,34 [0,24; 0,46]	0,263
	L858R	128	0,46 [0,30; 0,71]	
Czas trwania poprzedniej terapii EGFR-TKI	<6 miesięcy	24	NC [NC; NC]	bd
	≥6 miesięcy	395	0,39 [0,30; 0,51]	
Przerzuty do OUN	Tak	144	0,32 [0,21; 0,49]	0,411
	Nie	275	0,40 [0,29; 0,55]	
Palenie papierosów	Tak	136	0,40 [0,27; 0,62]	0,700
	Nie	283	0,36 [0,26; 0,49]	

Mediana okresu obserwacji: 8,3 mies.; NC – nie obliczono (*not calculable*); OUN – ośrodkowy układ nerwowy

4.1.3. Odpowiedź na leczenie

Odsetek osób z obiektywną odpowiedzią na leczenie w grupie OZM był ponad 2-krotnie większy niż w grupie P-CTH (71% vs 31%). Ponadto, w grupie leczonej OZM odnotowano istotnie statystycznie mniej przypadków progresji oraz stabilizacji choroby niż w ramieniu P-CTH (Tabela 8). Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR) w obu grupach wyniosła nieco ponad 6 tyg., natomiast mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) wśród pacjentów leczonych OZM była ponad 2-krotnie dłuższa w porównaniu z P-CTH (Tabela 9). Wykazano ponadto korzystny wpływ OZM w porównaniu z P-CTH na zmianę wielkości guza ($p < 0,001$; Tabela 10, Rysunek 4).

Tabela 8. Odpowiedź na leczenie dla porównania OZM vs P-CTH u pacjentów z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI (ocena badacza)

Punkt końcowy	OZM	P-CTH	OZM vs P-CTH		Wartość p
	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)	197/279 (71%)	44/140 (31%)	2,25 [1,74; 2,90] OR = 5,39 [3,47; 8,48] ^a	NNT = 3 [3; 4]	<0,001
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	4/279 (1%)	2/140 (1%)	1,00 [0,19; 5,41]	0,0001 [-0,02; 0,02]	bd
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	193/279 (69%)	42/140 (30%)	2,31 [1,77; 3,01]	NNT = 3 [3; 4]	bd
Stabilna choroba (SDI) ^b	63/279 (23%)	60/140 (43%)	0,53 [0,39; 0,70]	NNT = 5 [4; 10]	bd
Progresja choroby (PD)	18/279 (6%)	26/140 (19%)	0,35 [0,20; 0,61]	NNT = 9 [6; 20]	bd
Progresja choroby (PD, kryteria RECIST)	15/279 (5%)	22/140 (16%)	0,34 [0,18; 0,64]	NNT = 10 [6; 27]	bd
Zgon	3/279 (1%)	4/140 (3%)	0,38 [0,09; 1,66]	-0,02 [-0,05; 0,01]	bd
Brak oceny odpowiedzi na leczenie	1/279 (<1%)	10/140 (7%)	ND	ND	ND

Mediana okresu obserwacji: 8,3 mies.

a) Wartość raportowana przez autorów badania.

b) Stabilna choroba po ≥6 tygodniach od randomizacji.

Tabela 9.

Czas do uzyskania odpowiedzi (TTR) i czas trwania obiektywnej odpowiedzi na leczenie (DOR) dla porównania OZM vs P-CTH u pacjentów z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI (ocena badacza)

Punkt końcowy	OZM		P-CTH		OZM vs P-CTH	
	Nb	Mediana [95% CI]	Nk	Mediana [95% CI]	Współczynnik czasu trwania [95%CI]	Wartość p
TTR	197	6,1 tyg. [NC; NC]	44	6,4 tyg. [6,3; 7,0]	bd	bd
DOR	197	9,7 mies. [8,3; 11,6]	44	4,1 mies. [3,0; 5,6]	6,22 [4,04; 9,57]^a	<0,001

NC – nie obliczono (*not calculable*)

a) Współczynnik oczekiwanego czasu trwania obiektywnej odpowiedzi na leczenie (współczynnik EDOR; ang. *ratio of expected duration of response*).

Tabela 10.

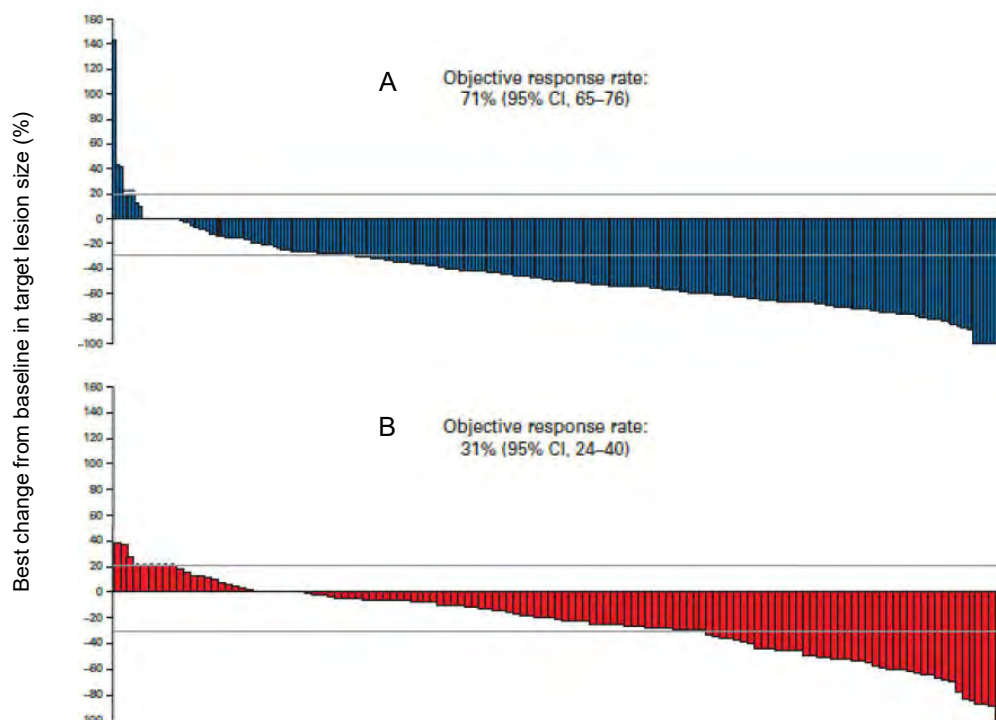
Wpływ leczenia na zmniejszenie wielkości guza (najlepsza % zmiana vs baseline) dla porównania OZM vs P-CTH u pacjentów z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI

Nb	OZM		P-CTH		OZM vs P-CTH	
	Średnia (SD)	Nk	Średnia (SD)	Różnica LSM [95%CI]	Wartość p	
279	-46 (30)	140	-24 (29)	-22% [-28; -16]	<0,001	

LSM – średnia najmniejszych kwadratów (Least squares mean)

Rysunek 4.

Wpływ leczenia na zmniejszenie wielkości guza (najlepsza % zmiana vs baseline) dla porównania OZM (A) vs P-CTH (B) u pacjentów z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI



Linia na poziomie 20% oznacza granicę dla progresji choroby, linia na poziomie -30% oznacza granicę dla częściowej odpowiedzi na leczenie. Wartość ujemna oznacza redukcję guza.

4.1.4. Jakość życia

Jakość życia w badaniu AURA3 mierzono przy pomocy kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (ang. *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30*)

items) oraz kwestionariusza EORTC QLQ-LC13 (ang. *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13 items*). Narzędzie EORTC QLQ-C30 jest kwestionariuszem stosowanym w dowolnej populacji pacjentów onkologicznych niezależnie od umiejscowienia nowotworu i składa się z 30 pytań podzielonych na 3 moduły: czynnościowy, objawowy oraz ogólnego stanu zdrowia. Narzędzie EORTC QLQ-LC13 jest natomiast kwestionariuszem stosowanym równoległe z kwestionariuszem podstawowym (EORTC QLQ-C30) w konkretnym rozpoznaniu raka płuc. W badaniu AURA3 analizowano jakość życia pacjentów dla takich parametrów związanych z chorobą, jak: utrata apetytu i zmęczenie (na podstawie kwestionariusza EORTC QLQ-C30), a także kaszel, ból w klatce piersiowej i duszność (na podstawie kwestionariusza EORTC QLQ-LC13). OZM w porównaniu z P-CTH w sposób istotny statystycznie poprawiał jakość życia pacjentów odnośnie do ww. objawów (Tabela 11).

Tabela 11.

Jakość życia mierzona za pomocą kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 oraz EORTC QLQ-LC13 dla porównania OZM vs P-CTH u pacjentów z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI –zmiana wartości wyników względem wartości początkowej

EORTC	Parametr	OZM		P-CTH		OZM vs P-CTH	
		Nb	Średnia zmiana vs baseline	Nk	Średnia zmiana vs baseline	MD [95%CI]	Wartość p
QLQ-C30	Utrata apetytu	239	-5,51	97	2,73	-8,24 [-12,88; -3,60]	<0,001
	Zmęczenie	239	-5,68	97	4,71	-10,39 [-14,55; -6,23]	<0,001
	Kaszel	228	-12,22	113	-6,69	-5,53 [-8,89; -2,17]	0,001
QLQ-LC13	Ból w klatce piersiowej	228	-5,15	113	0,22	-5,36 [-8,20; -2,53]	<0,001
	Duszność	228	-5,61	113	1,48	-7,09 [-9,86; -4,33]	<0,001

Różnica w wartościach <0 faworyzuje terapię OZM. MD – różnica średnich (mean difference)

4.1.5. Przerwanie terapii

Odsetek pacjentów przerywających terapię niezależnie od przyczyny w grupie OZM był istotnie statystycznie mniejszy niż w grupie P-CTH, co w dużej należy tłumaczyć niższym ryzykiem zaprzestania terapii z powodu progresji choroby, którą ponad 2 razy częściej raportowano w ramieniu P-CTH. W grupie badanej rzadziej przerywano terapię z powodu AE oraz ze względu na decyzję pacjentów, aczkolwiek różnice pomiędzy grupami nie były znamienne statystycznie (Tabela 12).

Tabela 12.

Przerwanie terapii dla porównania OZM vs P-CTH u pacjentów z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI

Przyczyna przerwania terapii	OZM	P-CTH	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)		
Ogółem	113/279 (41%)	120/136 (88%)	0,46 [0,39; 0,54]	NNT = 3 [2; 3]
AE	18/279 (6%)	15/136 (11%)	0,58 [0,30; 1,12]	-0,05 [-0,11; 0,01]
Progresja choroby	77/279 (28%)	83/136 (61%)	0,45 [0,36; 0,57]	NNT = 3 [3; 5]

Przyczyna przerwania terapii	OZM	P-CTH	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)		
Decyzja pacjenta	9/279 (3%)	9/136 (7%)	0,49 [0,20; 1,20]	-0,03 [-0,08; 0,01]
Poważne naruszenie protokołu	1/279 (<1%)	0/136 (0%)	1,47 [0,06; 35,80]	0,004 [-0,01; 0,02]
Otrzymanie maksymalnej liczby cykli CTH	ND	10/136 (7%)	ND	ND
Inne	8/279 (3%)	3/136 (2%)	1,30 [0,35; 4,82]	0,01 [-0,02; 0,04]

Mediana okresu obserwacji 8,3 mies.

4.1.6. Bezpieczeństwo terapii

Pomimo prawie 2-krotnie dłuższej ekspozycji na terapię OZM w porównaniu z terapią P-CTH (Tabela 13), nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami odnośnie do ryzyka wystąpienia AE ogółem, AE prawdopodobnie związanych z leczeniem, AE prowadzących do zaprzestania terapii, a także SAE oraz śmiertelnych AE. W grupie OZM istotnie statystycznie wyższe było ryzyko wystąpienia AE w stopniu 1. (Aneks, Tabela 44), przy niższym ryzyku AE ≥ 3 . stopnia ogółem, w tym także AE ≥ 3 . stopnia uznanych za prawdopodobnie związane z leczeniem, a także SAE prawdopodobnie związanych z leczeniem (Tabela 14, Tabela 15, Tabela 17).

Szczegółowa analiza wykazała, że u pacjentów leczonych OZM istotnie statystycznie wyższe niż w ramieniu P-CTH było ryzyko wystąpienia biegunki, suchości skóry, świądu, wysypki oraz zanokcicy, raportowanych jako AE występujące u co najmniej 10% pacjentów w którejkolwiek z grup, a także jako AE uznane za prawdopodobnie związane z leczeniem (Tabela 14, Tabela 15). Należy jednak zauważyć, że zaobserwowane AE miały w większości charakter łagodny, gdyż w analizie obejmującej wyłącznie AE ≥ 3 . stopnia częstość zdarzeń w grupie OZM wynosiła 0 lub 1% (Tabela 14, Tabela 15). Z kolei stosowanie OZM w porównaniu z P-CTH wiązało się z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem nieprawidłowości hematologicznych (anemii, leukopenii, neutropenii, trombocytopenii), zwiększonej aktywności aminotransferazy asparaginianowej), nudności i wymiotów, zaparć, zmniejszonego apetytu, a także zdarzeń związanych z samopoczuciem pacjentów (osłabienia, zmęczenia, złego samopoczucia; Tabela 14). U pacjentów stosujących OZM w porównaniu z P-CTH odnotowano większą liczbę przypadków AE specjalnego zainteresowania, tj. wystąpienia niewydolności serca u 3% chorych, śródmiąższowej choroby płuc oraz wydłużenia odstępu QT u 4% chorych, jednak różnice pomiędzy grupami były istotne statystycznie tylko w analizie dla parametrów bezwzględnych (Tabela 16).

Tabela 13.
Czas ekspozycji na leczenie dla porównania OZM vs P-CTH u pacjentów z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI

Punkt końcowy	OZM		P-CTH	
	Nb	Mediana (zakres)	Nk	Mediana (zakres)
Czas trwania leczenia	279	8,1 mies. (0,2–18,5)	136	4,2 mies. (0,4–14,5 mies.)

Tabela 14.

Zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 10\%$ pacjentów w którejkolwiek z grup ogółem oraz ≥ 3 . stopnia dla porównania OZM vs P-CTH u pacjentów z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI

Punkt końcowy	Ogółem				≥ 3 . stopnia			
	OZM	P-CTH	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]	OZM	P-CTH	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)			nb/Nb (%)	nk/Nk (%)		
AE ogółem	273/279 (98%)	135/136 (99%)	0,99 [0,96; 1,01]	-0,01 [-0,04; 0,01]	63/279 (23%)	64/136 (47%)	0,48 [0,36; 0,64]	NNT = 5 [3; 7]
AE prowadzące do przerwania terapii	19/279 (7%)	14/136 (10%)	0,66 [0,34; 1,28]	-0,03 [-0,09; 0,02]	bd	bd	ND	ND
Anemia	21/279 (8%)	41/136 (30%)	0,25 [0,15; 0,41]	NNT = 5 [4; 7]	2/279 (1%)	16/136 (12%)	0,06 [0,01; 0,26]	NNT = 10 [7; 19]
Biegunka	113/279 (41%)	15/136 (11%)	3,67 [2,23; 6,04]	NNH = 3 [2; 4]	3/279 (1%)	2/136 (1%)	0,73 [0,12; 4,32]	-0,004 [-0,03; 0,02]
Ból głowy	28/279 (10%)	15/136 (11%)	0,91 [0,50; 1,65]	-0,01 [-0,07; 0,05]	0/279 (0%)	0/136 (0%)	ND	ND
Ból pleców	29/279 (10%)	12/136 (9%)	1,18 [0,62; 2,24]	0,02 [-0,04; 0,08]	1/279 (<1%)	1/136 (1%)	0,49 [0,03; 7,73]	-0,004 [-0,02; 0,01]
Duszności	24/279 (9%)	18/136 (13%)	0,65 [0,37; 1,16]	-0,05 [-0,11; 0,02]	3/279 (1%)	0/136 (0%)	3,43 [0,18; 65,84]	0,01 [-0,01; 0,03]
Gorączka	18/279 (6%)	14/136 (10%)	0,63 [0,32; 1,22]	-0,04 [-0,10; 0,02]	0/279 (0%)	0/136 (0%)	ND	ND
Kaszel	46/279 (16%)	19/136 (14%)	1,18 [0,72; 1,93]	0,03 [-0,05; 0,10]	0/279 (0%)	0/136 (0%)	ND	ND
Leukopenia	22/279 (8%)	20/136 (15%)	0,54 [0,30; 0,95]	NNT = 15 [8; 1245]	0/279 (0%)	5/136 (4%)	0,04 [0,002; 0,80]	NNT = 28 [15; 284]
Neutropenia	22/279 (8%)	31/136 (23%)	0,35 [0,21; 0,57]	NNT = 7 [5; 14]	4/279 (1%)	16/136 (12%)	0,12 [0,04; 0,36]	NNT = 10 [7; 22]
Nudności	45/279 (16%)	67/136 (49%)	0,33 [0,24; 0,45]	NNT = 4 [3; 5]	2/279 (1%)	5/136 (4%)	0,19 [0,04; 0,99]	-0,03 [-0,06; 0,004]
Oslabienie	20/279 (7%)	20/136 (15%)	0,49 [0,27; 0,87]	NNT = 14 [8; 117]	3/279 (1%)	6/136 (4%)	0,24 [0,06; 0,96]	-0,03 [-0,07; 0,003]
Suchość skóry	65/279 (23%)	6/136 (4%)	5,28 [2,35; 11,88]	NNH = 5 [4; 7]	0/279 (0%)	0/136 (0%)	ND	ND
Świąd	35/279 (13%)	6/136 (4%)	2,84 [1,23; 6,60]	NNH = 12 [7; 34]	0/279 (0%)	0/136 (0%)	ND	ND
Trombocytopenia	28/279 (10%)	27/136 (20%)	0,51 [0,31; 0,82]	NNT = 11 [6; 45]	1/279 (<1%)	10/136 (7%)	0,05 [0,01; 0,38]	NNT = 15 [9; 40]
Wymioty	31/279 (11%)	27/136 (20%)	0,56 [0,35; 0,90]	NNT = 12 [7; 92]	1/279 (<1%)	3/136 (2%)	0,16 [0,02; 1,55]	-0,02 [-0,04; 0,01]
Wysypka	94/279 (34%)	8/136 (6%)	5,73 [2,87; 11,44]	NNH = 3 [2; 4]	2/279 (1%)	0/136 (0%)	2,45 [0,12; 50,61]	0,01 [-0,01; 0,02]
Zanokcica	61/279 (22%)	2/136 (1%)	14,87 [3,69; 59,90]	NNH = 4 [3; 6]	0/279 (0%)	0/136 (0%)	ND	ND

Punkt końcowy	Ogółem				≥3. stopnia			
	OZM	P-CTH	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]	OZM	P-CTH	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)			nb/Nb (%)	nk/Nk (%)		
Zapalenie jamy gardłowo-nosowej	28/279 (10%)	7/136 (5%)	1,95 [0,87; 4,35]	0,05 [-0,002; 0,10]	0/279 (0%)	0/136 (0%)	ND	ND
Zapalenie jamy ustnej	41/279 (15%)	21/136 (15%)	0,95 [0,59; 1,54]	-0,01 [-0,08; 0,07]	0/279 (0%)	2/136 (1%)	0,10 [0,005; 2,02]	-0,01 [-0,04; 0,01]
Zaparcia	39/279 (14%)	47/136 (35%)	0,40 [0,28; 0,59]	NNT = 5 [4; 9]	0/279 (0%)	0/136 (0%)	ND	ND
Złe samopoczucie	11/279 (4%)	14/136 (10%)	0,38 [0,18; 0,82]	NNT = 16 [9; 133]	0/279 (0%)	0/136 (0%)	ND	ND
Zmęczenie	44/279 (16%)	38/136 (28%)	0,56 [0,38; 0,83]	NNT = 9 [5; 29]	3/279 (1%)	1/136 (1%)	1,46 [0,15; 13,93]	0,003 [-0,02; 0,02]
Zmniejszony apetyt	50/279 (18%)	49/136 (36%)	0,50 [0,36; 0,70]	NNT = 6 [4; 12]	3/279 (1%)	4/136 (3%)	0,37 [0,08; 1,61]	-0,02 [-0,05; 0,01]
Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	18/279 (6%)	15/136 (11%)	0,58 [0,30; 1,12]	-0,05 [-0,11; 0,01]	3/279 (1%)	1/136 (1%)	1,46 [0,15; 13,93]	0,003 [-0,02; 0,02]
Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej	14/279 (5%)	15/136 (11%)	0,45 [0,23; 0,92]	NNT = 17 [9; 639]	3/279 (1%)	1/136 (1%)	1,46 [0,15; 13,93]	0,003 [-0,02; 0,02]

Nie raportowano wartości p / informacji odnośnie do istotności statystycznej dla porównania OZM vs P-CTH.

Tabela 15.

Zdarzenia niepożądane uznane za prawdopodobnie związane z leczeniem w ocenie badacza występujące u ≥10% pacjentów w którejkolwiek z grup dla porównania OZM vs P-CTH u pacjentów z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI

Punkt końcowy	Ogółem				≥3. stopnia			
	OZM	P-CTH	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]	OZM	P-CTH	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)			nb/Nb (%)	nk/Nk (%)		
AE ogółem	231/279 (83%)	121/136 (89%)	0,93 [0,86; 1,01]	-0,06 [-0,13; 0,01]	16/279 (6%)	46/136 (34%)	0,17 [0,10; 0,29]	NNT = 4 [3; 6]
Anemia	9/279 (3%)	35/136 (26%)	0,13 [0,06; 0,25]	NNT = 5 [4; 7]	1/279 (<1%)	13/136 (10%)	0,04 [0,005; 0,28]	NNT = 11 [8; 24]

Punkt końcowy	Ogółem				≥3. stopnia			
	OZM	P-CTH	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]	OZM	P-CTH	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)			nb/Nb (%)	nk/Nk (%)		
Biegunka	82/279 (29%)	8/136 (6%)	5,00 [2,49; 10,03]	NNH = 4 [3; 5]	2/279 (1%)	1/136 (1%)	0,97 [0,09; 10,66]	-0,0002 [-0,02; 0,02]
Leukopenia	14/279 (5%)	17/136 (13%)	0,40 [0,20; 0,79]	NNT = 14 [8; 74]	0/279 (0%)	5/136 (4%)	0,04 [0,002; 0,80]	NNT = 28 [15; 284]
Neutropenia	15/279 (5%)	27/136 (20%)	0,27 [0,15; 0,49]	NNT = 7 [5; 14]	0/279 (0%)	15/136 (11%)	0,02 [0,001; 0,26]	NNT = 10 [7; 18]
Nudności	21/279 (8%)	64/136 (47%)	0,16 [0,10; 0,25]	NNT = 3 [3; 4]	0/279 (0%)	4/136 (3%)	0,05 [0,003; 1,003]	-0,03 [-0,06; 0,001]
Osłabienie	7/279 (3%)	15/136 (11%)	0,23 [0,09; 0,54]	NNT = 12 [8; 34]	0/279 (0%)	4/136 (3%)	0,05 [0,003; 1,003]	-0,03 [-0,06; 0,001]
Suchość skóry	52/279 (19%)	2/136 (1%)	12,67 [3,13; 51,26]	NNH = 5 [4; 8]	0/279 (0%)	0/136 (0%)	ND	ND
Świąd	30/279 (11%)	4/136 (3%)	3,66 [1,31; 10,17]	NNH = 12 [8; 31]	0/279 (0%)	0/136 (0%)	ND	ND
Trombocytopenia	21/279 (8%)	22/136 (16%)	0,47 [0,27; 0,82]	NNT = 12 [7; 58]	0/279 (0%)	9/136 (7%)	0,03 [0,002; 0,44]	NNT = 16 [10; 43]
Wymioty	11/279 (4%)	25/136 (18%)	0,21 [0,11; 0,42]	NNT = 7 [5; 14]	0/279 (0%)	3/136 (2%)	0,07 [0,004; 1,34]	-0,02 [-0,05; 0,005]
Wysypka	79/279 (28%)	6/136 (4%)	6,42 [2,87; 14,35]	NNH = 4 [3; 5]	1/279 (<1%)	0/136 (0%)	1,47 [0,06; 35,80]	0,004 [-0,01; 0,02]
Zanokcica	57/279 (20%)	1/136 (1%)	27,78 [3,89; 198,53]	NNH = 5 [4; 6]	0/279 (0%)	0/136 (0%)	ND	ND
Zapalenie jamy ustnej	34/279 (12%)	19/136 (14%)	0,87 [0,52; 1,47]	-0,02 [-0,09; 0,05]	0/279 (0%)	2/136 (1%)	0,10 [0,005; 2,02]	-0,01 [-0,04; 0,01]
Zaparcia	7/279 (3%)	21/136 (15%)	0,16 [0,07; 0,37]	NNT = 8 [6; 16]	0/279 (0%)	0/136 (0%)	ND	ND
Złe samopoczucie	0/279 (0%)	14/136 (10%)	0,02 [0,001; 0,28]	NNT = 10 [7; 20]	0/279 (0%)	0/136 (0%)	ND	ND
Zmęczenie	19/279 (7%)	32/136 (24%)	0,29 [0,17; 0,49]	NNT = 6 [5; 12]	0/279 (0%)	1/136 (1%)	0,16 [0,01; 3,98]	-0,01 [-0,03; 0,01]
Zmniejszony apetyt	20/279 (7%)	43/136 (32%)	0,23 [0,14; 0,37]	NNT = 5 [4; 7]	1/279 (<1%)	4/136 (3%)	0,12 [0,01; 1,08]	-0,03 [-0,06; 0,003]

Nie raportowano wartości p / informacji odnośnie do istotności statystycznej dla porównania OZM vs P-CTH

Tabela 16.

Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania dla porównania OZM vs P-CTH u pacjentów z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI

Punkt końcowy	OZM	P-CTH	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)		
Niewydolność serca	9/279 (3%)	0/136 (0%)	9,30 [0,55; 158,55]	NNH = 31 [17; 114]
Spadek LVEF o $\geq 10\%$ w stosunku do wartości wyjściowej oraz poniżej poziomu 50%	14/258 (5%)	bd	ND	ND
Śródmiąższowa choroba płuc	10/279 (4%) ^a	1/136 (1%) ^b	4,87 [0,63; 37,69]	NNH = 35 [18; 421]
Śródmiąższowa choroba płuc ^e	9/279 (3%)	1/136 (1%)	4,39 [0,56; 34,28]	0,02 [-0,0003; 0,05]
Śródmiąższowa choroba płuc ≥ 3 . stopnia ^e	1/279 (<1%)	1/136 (1%)	0,49 [0,03; 7,73]	-0,004 [-0,02; 0,01]
Wydłużenie odstępu QT	10/279 (4%) ^c	1/136 (1%) ^d	4,87 [0,63; 37,69]	NNH = 35 [18; 421]
Wydłużenie odstępu QT ^e	7/279 (3%)	1/136 (1%)	3,41 [0,42; 27,46]	0,02 [-0,01; 0,04]
Wydłużenie odstępu QT ≥ 3 . stopnia ^e	0/279 (0%)	0/136 (0%)	ND	ND
Zator tętnicy płucnej	7/279 (3%)	5/136 (4%)	0,68 [0,22; 2,11]	-0,01 [-0,05; 0,02]

Nie raportowano wartości p / informacji odnośnie do istotności statystycznej dla porównania OZM vs P-CTH; LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory serca (ang. *left ventricular ejection fraction*)

a) W tym 9 przypadków AE 1. lub 2. stopnia oraz 1 śmiertelny AE.

b) AE 3. stopnia.

c) W tym 1 przypadek AE 3. stopnia, pozostałe 1. lub 2. stopnia.

d) AE 2. stopnia.

e) AE prawdopodobnie związane z leczeniem w ocenie badacza.

Tabela 17.

Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) występujące u $\geq 1\%$ pacjentów w którejkolwiek z grup dla porównania OZM vs P-CTH u pacjentów z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI

Punkt końcowy	OZM	P-CTH	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)		
SAE ogółem	50/279 (18%)	35/136 (26%)	0,70 [0,48; 1,02]	-0,08 [-0,16; 0,01]
SAE prawdopodobnie związane z leczeniem	8/279 (3%)	17/136 (13%)	0,23 [0,10; 0,52]	NNT = 11 [7; 27]
Anemia	0/279 (0%)	3/136 (2%)	0,07 [0,004; 1,34]	-0,02 [-0,05; 0,005]
Duszności	3/279 (1%)	0/136 (0%)	3,43 [0,18; 65,84]	0,01 [-0,01; 0,03]
Epilepsja	0/279 (0%)	3/136 (2%)	0,07 [0,004; 1,34]	-0,02 [-0,05; 0,005]
Gorączka	2/279 (1%)	2/136 (1%)	0,49 [0,07; 3,42]	-0,01 [-0,03; 0,01]
Niesercowy ból w klatce piersiowej	1/279 (<1%)	2/136 (1%)	0,24 [0,02; 2,66]	-0,01 [-0,03; 0,01]
Nudności	1/279 (<1%)	2/136 (1%)	0,24 [0,02; 2,66]	-0,01 [-0,03; 0,01]
Zakrzepica żył głębokich	0/279 (0%)	4/136 (3%)	0,05 [0,003; 1,003]	-0,03 [-0,06; 0,001]
Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym	3/279 (1%)	0/136 (0%)	3,43 [0,18; 65,84]	0,01 [-0,01; 0,03]
Zator tętnicy płucnej	4/279 (1%)	2/136 (1%)	0,97 [0,18; 5,26]	-0,0004 [-0,02; 0,02]
Zmniejszony apetyt	0/279 (0%)	2/136 (1%)	0,10 [0,005; 2,02]	-0,01 [-0,04; 0,01]

Nie raportowano wartości p / informacji odnośnie do istotności statystycznej dla porównania OZM vs P-CTH

4.2. Dane uzupełniające dla OZM

4.2.1. Przeżycie całkowite

W badaniach klinicznych włączonych do analizy uzupełniającej estymowane odsetki pacjentów pozostających przy życiu w 9 mies. i 12 mies. od momentu rozpoczęcia terapii OZM były wysokie (84–87% oraz 81%; Tabela 18). W badaniu oceniającym efektywność praktyczną po 4,3-miesięcznym okresie obserwacji mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta (Tabela 19).

Tabela 18.
Przeżycie całkowite oraz estymowane odsetki chorych pozostających przy życiu u pacjentów leczonych OZM z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI – analiza uzupełniająca (efektywność kliniczna)

Badanie	Linia leczenia (% w II linii)	N	Mediana okresu obserwacji	Mediana OS [95%CI]	Estymowany odsetek pacjentów z OS [95% CI]			
					3 mies.	6 mies.	9 mies.	12 mies.
AURAex	≥II (30%) ^a	201	8,3 mies.	NC [bd]	97% [93; 98]	93% [88; 96]	84% [77; 89]	bd
AURA2	≥II (32%) ^a	210	7,0 mies.	NC [bd]	97% [94; 99]	92% [87; 95]	87% [81; 91]	81% [75; 86] ^b
AURA2 + AURAex	II ^a	129	bd	NR [bd]	bd	bd	bd	bd
	≥II (31%) ^a	411	7,4 mies.	NC [NC; NC]	97% [95; 98]	92% [89; 95]	85% [81; 89]	bd

NC – nie obliczono (*not calculable/calculated*)

a) Dane z raportu NICE, chyba że zaznaczono inaczej.

b) Dane z publikacji głównej, dla której mediana okresu obserwacji (IQR) wyniosła: 13 mies. (11,8–14,1).

Tabela 19.
Przeżycie całkowite u pacjentów leczonych OZM z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI – analiza uzupełniająca (efektywność rzeczywista)

Badanie	Linia leczenia (% w II linii)	N	Mediana okresu obserwacji	Mediana OS [95%CI]	Estymowany odsetek pacjentów z OS [95% CI]
Li 2016	≥II (bd)	14	4,3 mies.	NR [bd]	bd

NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*)

4.2.2. Przeżycie wolne od progresji

W badaniach klinicznych mediana czasu wolnego od progresji choroby wynosiła od 8,3 mies. do 13,5 mies. (Tabela 21). Z kolei w badaniu oceniającym efektywność praktyczną po 4,3-miesięcznym okresie obserwacji mediana czasu wolnego od progresji nie została osiągnięta (Tabela 20). Uzyskane wyniki, pomimo różnic w charakterystyce wyjściowej populacji, są spójne z danymi dla OZM uzyskanymi w badaniu AURA3, gdzie medianę PFS oszacowano na 10,1–11 mies. (Tabela 5).

Tabela 20.
Przeżycie wolne od progresji u pacjentów leczonych OZM z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI – analiza uzupełniająca (efektywność rzeczywista)

Badanie	Linia leczenia (% w II linii)	N	Mediana okresu obserwacji	Mediana PFS [95%CI]	Estymowany odsetek pacjentów z PFS [95% CI]
Li 2016	≥II (bd)	14	4,3 mies.	NR [bd]	bd

NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*)

Tabela 21.

Przeżycie wolne od progresji oraz estymowane odsetki chorych pozostających bez progresji u pacjentów leczonych OZM z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI – analiza uzupełniająca (efektywność kliniczna)

Badanie	Linia leczenia (% w II linii)	Ocena	N	Mediana okresu obserwacji	Mediana PFS [95%CI]	Odsetek pacjentów z PFS [95% CI]			
						3 mies.	6 mies.	9 mies.	12 mies.
AURA	≥II (bd) ^a	Badacz	63	bd	10,9 mies. [8,3; NC]	bd	bd	bd	bd
		Niezależna komisja	63	bd	13,5 mies. [8,3; NC]	bd	bd	bd	bd
AURAex	≥II (30%) ^b	Niezależna komisja	201	6,9 mies.	NC [8,1; NC]	82% [75; 86]	72% [65; 78]	55% [46; 62]	bd
AURA2	II	bd	68	bd	10,9 mies. [8,3; 13,1]	bd	bd	bd	bd
		Badacz	210	13 mies.	11,5 mies. [8,6; 12,6]	bd	bd	bd	bd
	≥II (32%)	Niezależna komisja	210	13 mies. 6,7 mies. ^b	9,9 mies. [8,5; 12,3] 8,6 mies. [8,3; 9,7]	bd 85% [79; 89]	71% [64; 77] 70% [63; 76]	56% [49; 63] 48% [36; 58]	44% [37; 51] bd
AURA2 + AURAex	II ^b	bd	129	bd	8,3 mies. [7,7; NC]	bd	bd	bd	bd
	≥II (31%) ^b	Niezależna komisja	411	6,8 mies. ≥12 mies. ^c	9,7 mies. [8,3; NC] 11 mies. [9,6; 12,4]	83% [79; 87] 83% [79; 87]	71% [66; 75] 70% [66; 75]	52% [45; 58] 57% [52; 62]	48% [42; 53] 48% [42; 53]
AURA17	≥II (32%)	Niezależna komisja	166	bd	NC [NC; NC]	bd	bd	bd	bd

NC – nie obliczono (*not calculable/calculated*)

a) Dane z abstraktu Janne 2015b. Zgodnie z abstraktem Yang 2016a mediana PFS w ocenie badacza wynosiła 9,7 mies. [8,3; 13,6].

b) Dane z raportu NICE.

c) Zaktualizowana analiza pośrednia, wszyscy pacjenci z przynajmniej 12-mies. okresem obserwacji (w oryginale: an updated interim analysis (November 2015 DCO) of the AURAex/2 studies, with all patients having at least 12 months of radiological follow-up, provides a further 6 months of additional follow up on all endpoints and increased data maturity).

4.2.3. Odpowiedź na leczenie

Wśród ponad 600 pacjentów leczonych OZM w ramach badań klinicznych włączonych do analizy uzupełniającej odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie był wysoki (58–73%), a mediana czasu trwania odpowiedzi mieściła się w zakresie 10–12,5 mies. (Tabela 22). Zbliżone wyniki uzyskano także w badaniach dotyczących efektywności rzeczywistej, gdzie wśród 288 pacjentów leczonych OZM odpowiedź na leczenie uzyskało od 57% do 89% (Tabela 23). Wyniki analizy uzupełniającej są zbieżne z rezultatami badania AURA3, w którym ORR uzyskało 71% leczonych OZM (Tabela 8). Wykazano ponadto korzystny wpływ OZM na redukcję wielkości guza (Rysunek 5, Tabela 24).

Tabela 22.
Odpowiedź na leczenie (ORR) i czas trwania obiektywnej odpowiedzi na leczenie (DOR) OZM u pacjentów z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI – analiza uzupełniająca (efektywność kliniczna)

Badanie	Linia leczenia (% w II linii)	Ocena	ORR*, n/N (%)	Mediana DOR [95% CI]
AURA	≥II (bd)	bd	30/43 (70%) ^a	bd
	II ^b	Niezależna komisja	36/61 (59%)	bd
AURAex	≥II (30%) ^b	Badacz	137/201 (68%)	NR [bd]
		Niezależna komisja	115/199 (58%) ^h	
AURA2	II	Niezależna komisja	46/63 (73%)	10 mies. [8,3; NC]
	≥II (32%)	Badacz	153/210 (73%)	11,3 mies. [10,0; 12,8]
		Niezależna komisja	140/199 (70%) ^c	11,4 mies. [9,0; NC]
AURA2 + AURAex	II ^d	Niezależna komisja	77/123 (63%)	bd
	≥II (31%) ^e	Niezależna komisja	262/397 (66%) ^f	12,5 mies. [11,1; NC]
AURA17	≥II (32%)	Niezależna komisja	100/166 (60%)	NC [NC; NC]
AURA18	≥II (bd)	bd	10/15 (67%) ^g	bd

Szczegółowe dane odnośnie do rodzaju uzyskanej odpowiedzi na leczenie (CR, PR) raportowano jedynie dla badania AURA2 (przypis c) DOR – czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. duration of response); NC – nie obliczono (*not calculated*); NR – nie osiągnięto (ang. not reached); ORR – ogólny odsetek odpowiedzi/ obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. overall/objective response rate)

a) Zgodnie z abstraktem Janne 2015b ORR wynosił w ocenie badacza 66%, mediana DOR NC [8,2; NC], natomiast w ocenie niezależnej komisji ORR wynosił 32/59 (54%), mediana DOR 12,4 mies. [8,3; NC]. Z kolei w publikacji Yang 2016a ORR wynosił w ocenie badacza 43/61 (71%), a mediana DOR 9,6 mies. [bd].

b) Dane z abstraktu Yang 2015.

c) Całkowita odpowiedź na leczenie (CR): 6/199 (3%), częściowa odpowiedź na leczenie (PR): 134/199 (67%), stabilizacja choroby po ≥6 tygodniach od randomizacji (SDi): 42/199 (21%), progresja choroby (PD): 15/199 (7%), brak oceny: 2/199 (1%).

d) Dane z abstraktu Goss 2015, chyba że zaznaczono inaczej.

e) Dane z abstraktu Yang 2016a.

f) Zgodnie z abstraktem Goss 2015 ORR wynosił w ocenie niezależnej komisji 242/397 (61%).

g) Wszystkie odpowiedzi miały charakter częściowej odpowiedzi na leczenie (PR).

h) Zgodnie z raportem NICE ORR wynosił w ocenie niezależnej komisji 122/198 (62%).

Tabela 23.
Odpowiedź na leczenie OZM u pacjentów z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI – analiza uzupełniająca (efektywność rzeczywista)

Badanie	Linia leczenia (% w II linii)	ORR, n/N (%)	CR, n/N (%)	PR, n/N (%)	SDi, n/N (%)	PD, n/N (%)
Buder 2016	≥II (bd)	37/44 (86%) ^a	13/44 (30%)	24/44 (55%)	1/44 (2%)	6/44 (14%)
Denis 2016	≥II (bd)	8/9 (89%)	1/9 (11%)	7/9 (78%)	0/9 (0%)	1/9 (11%)
Hochmair 2016 ^b	≥II (bd)	70/82 (85%)	14/82 (17%)	56/82 (68%)	5/82 (6%)	7/82 (9%) ^c

Badanie	Linia leczenia (% w II linii)	ORR, n/N (%)	CR, n/N (%)	PR, n/N (%)	SDi, n/N (%)	PD, n/N (%)
Li 2016	≥II (bd)	8/14 (57%)	0/14 (0%)	8/14 (57%)	5/14 (36%)	1/14 (7%)
Planchard 2016 (ATU Francja)	≥II (23%)	76/123 (62%)	7/123 (6%)	69/123 (56%)	23/123 (19%) ^e	24/123 (20%) ^c
Remon 2016	≥II (bd)	10/16 (63%) ^c	0/16 (0%) ^c	10/16 (63%)	6/16 (38%)	0/16 (0%) ^c

CR – całkowita odpowiedź na leczenie (ang. *complete response*); DCR – wskaźnik kontroli choroby (CR + PR + SDi, ang. *disease control rate*); ORR – ogólny odsetek odpowiedzi/ obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. *overall/objective response rate*); PD – progresja choroby (ang. *progressive disease*); PR – częściowa odpowiedź na leczenie (ang. *partial response*); SDi – stabilizacja choroby (ang. *stable disease*)

a) Wynik zgodny z publikacją, wg obliczeń 37/44 (84%).

b) Dane z abstraktu Hochmair 2016b. W publikacji Hochmair 2016a raportowano dane dla mniejszej liczby pacjentów, wyniki: ORR 28/30 (93%), CR 7/30 (23%), PR 21/30 (70%), SDi 2/30 (7%).

c) Obliczenia własne na podstawie pozostałych dostępnych danych.

d) Obliczenia własne na podstawie wskaźnika kontroli choroby DCR raportowanego w badaniu (CR + PR + SDi, ang. *disease control rate*) wynoszącego 99/123 (80%).

Tabela 24.

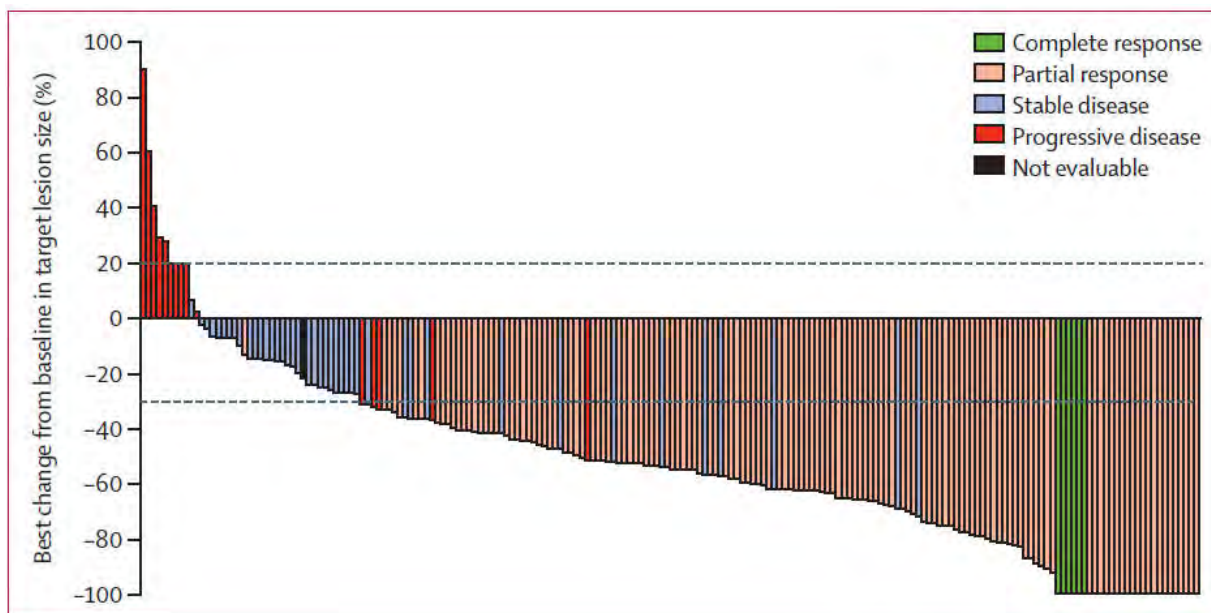
Wpływ leczenia na zmniejszenie wielkości guza (najlepsza % zmiana vs baseline) dla OZM u pacjentów z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI – analiza uzupełniająca (efektywność kliniczna)

Badanie	N	Średnia (SD)	Mediana (zakres)
AURAx	198	-42,66 (25,562)	-46,35 (-100–25)
AURA2	198	-52,36 (33,279)	-54,50 (-100–90,8)
AURA2 + AURAx	396	-47,51 (30,030)	-49,95 (-100–90,8)

Najlepsza % zmiana vs baseline oznacza maksymalną redukcję guza vs baseline lub minimalny wzrost guza vs baseline gdy nie wystąpiła jego redukcja. Wartość ujemna oznacza redukcję guza.

Rysunek 5.

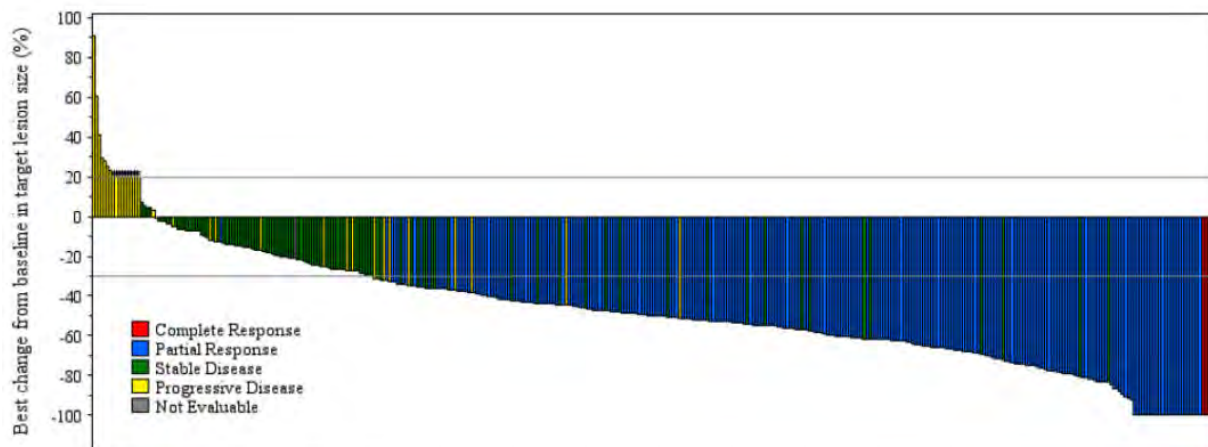
Wpływ leczenia na zmniejszenie wielkości guza (najlepsza % zmiana vs baseline) dla OZM u pacjentów z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI (badanie AURA2) – analiza uzupełniająca (efektywność kliniczna)



Lina na poziomie 20% oznacza granicę dla progresji choroby, linia na poziomie -30% oznacza granicę dla częściowej odpowiedzi na leczenie. Wartość ujemna oznacza redukcję guza.

Rysunek 6.

Wpływ leczenia na zmniejszenie wielkości guza (najlepsza % zmiana vs baseline) dla OZM u pacjentów z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI (badanie AURA2 + AURAex) – analiza uzupełniająca (efektywność kliniczna)



Najlepsza % zmiana vs baseline oznacza maksymalną redukcję guza vs baseline lub minimalny wzrost guza vs baseline gdy nie wystąpiła jego redukcja. Wartość ujemna oznacza redukcję guza.

4.2.4. Jakość życia

Jakość życia pacjentów leczonych OZM raportowano w dwóch badaniach klinicznych (AURA2 oraz AURAex).

W badaniu AURA2 jakość życia mierzono przy użyciu kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 oraz EORTC QLQ-LC13. Poprawę jakości życia u $\geq 30\%$ pacjentów w 54. tyg. badania odnotowano dla takich parametrów związanych z chorobą jak: duszność, kaszel oraz ból. W skali oceny funkcjonalnej poprawę jakości życia raportowano u 20–34% pacjentów, natomiast u większości pacjentów (46–63%) jakość życia została oceniona jako stabilna (Tabela 25).

Ponadto dla badania AURA2 oraz AURAex zestawiono dane dotyczące jakości życia zgodnie z kwestionariuszem EORTC QLQ-LC13 dla takich objawów związanych z NDRP jak ból w klatce piersiowej, duszności i kaszel. W obu badaniach odnotowano poprawę jakości życia związaną z ww. objawami wśród pacjentów leczonych OZM (Tabela 26).

Dodatkowo w badaniu AURA2 jakość życia mierzono za pomocą kwestionariuszy EQ-5D-5L oraz EQ-VAS, za pomocą których odnotowano systematyczną poprawę jakości życia wyrażoną wzrostem średniego wyniku jakości życia mierzonego w kolejnych punktach czasowych od początku badania do 42 tyg. trwania badania (Tabela 27).

Tabela 25.

Jakość życia mierzona za pomocą kwestionariuszy EORTC QLQ-LC13 oraz EORTC QLQ-C30 w badaniu AURA2 (≥II linia leczenia, w tym 32% II linia) dla OZM u pacjentów z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI – średnia zmiana wartości wyników w 54 tyg. badania względem wartości początkowej – analiza uzupełniająca (efektywność kliniczna)

Parametr	Średnia zmiana wartości (SD)	Zmiana jakości życia		
		Poprawa, n/N (%)	Stabilizacja, n/N (%)	Pogorszenie, n/N (%)
EORTC QLQ-LC13^a				
Ból w klatce piersiowej	-7,5 (24,9)	20/85 (24%)	57/85 (67%)	8/85 (9%)
Ból w ramieniu/barku	-5,5 (26,7)	22/85 (26%)	52/85 (61%)	11/85 (13%)
Duszność	-4,6 (17,8)	35/85 (41%)	29/85 (34%)	21/85 (25%)
Kaszel	-10,6 (28,7)	28/85 (33%)	46/85 (54%)	11/85 (13%)
EORTC QLQ-C30^b				
Biegunka	7,8 (24,5)	10/90 (11%)	55/90 (61%)	25/90 (28%)
Ból	-4,1 (24,3)	27/90 (30%)	44/90 (49%)	19/90 (21%)
Utrata apetytu	-4,4 (31,3)	22/90 (24%)	53/90 (59%)	15/90 (17%)
EORTC QLQ-C30 (skala oceny funkcjonalnej)^b				
Globalna ocena stanu zdrowia	0,4 (19,7)	18/90 (20%)	55/90 (61%)	17/90 (19%)
Funkcjonowanie fizyczne	-0,2 (17,8)	21/90 (23%)	48/90 (53%)	21/90 (23%)
Funkcjonowanie w rolach życiowych	-0,2 (29,6)	25/90 (28%)	41/90 (46%)	24/90 (27%)
Funkcjonowanie emocjonalne	4,4 (21,4)	20/90 (22%)	57/90 (63%)	13/90 (14%)
Funkcjonowanie poznawcze	-0,6 (20,1)	22/90 (24%)	44/90 (49%)	24/90 (27%)
Funkcjonowanie społeczne	6,1 (25,3)	31/90 (34%)	41/90 (46%)	18/90 (20%)

a) Zmiana wynosząca ≤-5 oznacza poprawę jakości życia, zmiana wynosząca ≥+5 oznacza pogorszenie jakości życia, pozostałe przypadki raportowano jako stabilizacja.

b) Zmiana wynosząca ≤-10 oznacza poprawę jakości życia, zmiana wynosząca ≥+10 oznacza pogorszenie jakości życia, pozostałe przypadki raportowano jako stabilizacja.

Tabela 26.

Jakość życia mierzona za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-LC13 w badaniach AURA2 (≥II linia leczenia, w tym 32% II linia) oraz AURAex (≥II linia leczenia, w tym 30% II linia) dla OZM u pacjentów z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI – analiza uzupełniająca (efektywność kliniczna)

Parametr	Średnia zmiana wartości względem wartości początkowej [95%CI]			
	Tydzień 6.	Tydzień 12.	Tydzień 18.	Tydzień 24.
AURA2				
Ból w klatce piersiowej	-8,12 [-10,64; -5,60]	-7,55 [-10,13; -4,98]	-5,97 [-8,61; -3,34]	-4,82 [-7,55; -2,10]
Duszność	-3,99 [-6,18; -1,80]	-5,31 [-7,55; -3,07]	-4,73 [-7,03; -2,44]	-4,23 [-6,60; -1,87]
Kaszel	-11,52 [-14,51; -8,53]	-10,55 [-13,63; -7,48]	-12,06 [-15,22; -8,89]	-10,91 [-14,19; -7,63]
AURAex				
Ból w klatce piersiowej	-10,36 [-12,63; -8,09]	-8,56 [-11,17; -5,95]	-9,76 [-11,99; -7,53]	-9,21 [-11,79; -6,63]
Duszności	-8,14 [-10,08; -6,21]	-8,87 [-10,75; -7,00]	-8,40 [-10,25; -6,56]	-5,95 [-8,06; -3,83]
Kaszel	-13,76 [-16,27; -11,26]	-11,56 [-14,46; -8,67]	-12,12 [-15,12; -9,12]	-8,65 [-11,88; -5,42]

a) Zmiana wynosząca ≤-5 oznacza poprawę jakości życia, zmiana wynosząca ≥+5 oznacza pogorszenie jakości życia, pozostałe przypadki raportowano jako stabilizacja.

Tabela 27.

Jakość życia mierzona za pomocą kwestionariusza EQ-5D-5L oraz EQ-VAS w badaniu AURA2 (II linia leczenia) dla OZM u pacjentów z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI – analiza uzupełniająca (efektywność kliniczna)

Czas trwania badania	EQ-5D-5L ^a		EQ-VAS ^b	
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)
Wartość początkowa	55	0,74 (0,26)	55	62,8 (22,02)
Tydzień 6	47	0,85 (0,15)	49	72,6 (17,85)
Tydzień 12	44	0,86 (0,14)	46	74,5 (17,29)
Tydzień 18	40	0,85 (0,23)	41	75,4 (16,84)
Tydzień 24	35	0,87 (0,15)	36	78,6 (14,09)
Tydzień 30	22	0,88 (0,13)	23	77,6 (15,37)
Tydzień 36	9	0,88 (0,16)	10	75,8 (20,02)
Tydzień 42	1	1,00	1	97,0

a) Jakość życia oceniana w skali 0–1, gdzie 0 oznacza zgon, a 1 najlepszy stan zdrowia.

b) Jakość życia oceniana w skali 0–100, gdzie 0 oznacza najgorszy wyobraźalny stan zdrowia, a 100 najlepszy wyobraźalny stan zdrowia.

4.2.5. Przerwanie terapii

Przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych dotyczyło około 4–5% pacjentów (Tabela 28, Tabela 29), a zatem utrzymywało się na podobnym poziomie jak w badaniu AURA3 (6%, Tabela 12).

Tabela 28.

Przerwanie terapii OZM u pacjentów z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI – analiza uzupełniająca (efektywność kliniczna)

Badanie	Linia leczenia (% w II linii)	Przyczyna przerwania terapii, n/N (%)					
		Ogółem	AE	Progresja choroby	Decyzja pacjenta	Zgon	Inne
AURA	≥II (bd)	bd	4/90 (4%)	bd	bd	bd	bd
AURAx	≥II (30%)	33/201 (16%) ^c	8/201 (4%) ^b	1/201 (<1%) ^c	4/201 (2%) ^c	28/201 (14%) ^c	bd
AURA2	≥II (32%)	88/210 (42%) ^a	10/210 (5%)	65/210 (31%)	4/210 (2%)	bd	9/210 (4%)
AURA2 + AURAx	≥II (31%)	bd	16/397 (4%) ^d	bd	bd	bd	bd
AURA17	≥II (32%)	bd	6/171 (4%)	bd	bd	bd	bd

a) Spośród 88 pacjentów, którzy przerwali terapię, 52 osoby zostały ca kowicie utracone z badania (43 zgony, 9 pacjentów wycofało zgodę na udział w badaniu), pozostałe 36 pacjentów było nadal obserwowanych.

b) Dane z abstraktu Yang 2015.

c) Dane z raportu clinicaltrials.gov.

d) Dane z abstraktu Goss 2015.

Tabela 29.

Przerwanie terapii OZM u pacjentów z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI – analiza uzupełniająca (efektywność rzeczywista)

Badanie	Linia leczenia (% w II linii)	Przyczyna przerwania terapii, n/N (%)					
		Ogółem	AE	Progresja choroby	Decyzja pacjenta	Zgon	Inne
Planchard 2016 (ATU Francja)	≥II (23%)	bd	13/350 (4%)	23/350 (7%)	bd	bd	bd
Santos 2016 (EAP USA)	≥II (15%)	bd	bd	17/248 (7%)	bd	12/248 (5%)	bd

4.2.6. Bezpieczeństwo terapii

W ramach badań klinicznych przynajmniej jednego zdarzenia niepożądanego, niezależnie od stopnia ciężkości, doświadczyło 92-99% pacjentów leczonych OZM. Z kolei przynajmniej jedno AE w stopniu ≥3. dotyczyło 20-34% pacjentów, a przynajmniej jedno SAE wystąpiło u 20–25% chorych. Najczęściej raportowanymi AE niezależnie od stopnia ciężkości wśród chorych leczonych OZM w badaniach klinicznych były biegunka oraz wysypka (Tabela 30). Dane dotyczące profilu bezpieczeństwa OZM raportowano również w 3 pracach oceniających efektywność rzeczywistą. W pracy Hochmair 2016 podano jedynie informację o braku klinicznie istotnych zdarzeń niepożądanych, w badaniu Planchard 2016 przynajmniej jednego AE związanego z leczeniem doświadczyło 10% pacjentów, a u 3% stwierdzono zgon. W badaniu Santos 2016 przynajmniej jednego SAE oraz SAE związanego z leczeniem doświadczyło odpowiednio 19% i 2% chorych (Tabela 31). Profil bezpieczeństwa obserwowany w nierandomizowanych badaniach klinicznych oraz w badaniach efektywności rzeczywistej nie odbiegał od profilu obserwowanego w badaniu AURA3 (Rozdz. 4.1.6). Szczegółowe dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania OZM przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 13.4).

Tabela 30.

Najczęściej raportowane AE u pacjentów z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR leczonych OZM po niepowodzeniu EGFR-TKI – analiza uzupełniająca (efektywność kliniczna oraz rzeczywista)

Parametr	Ef. kliniczna				Ef. rzeczywista
	AURA	AURAx	AURA2 + AURAx	AURA17	
Linia leczenia (% w II linii)	≥II (bd)	≥II (30%)	≥II (31%)	≥II (32%)	
Najczęstsze AE (niezależnie od stopnia)	<ul style="list-style-type: none"> • Biegunka (33%) • Wysypka i trądzik (32%) • Nudności (18%) • Świąd (17%) • Zaparcia (17%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Biegunka (41%) • Wysypka (37%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Biegunka (38%) • Wysypka (38%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Biegunka (29%) • Wysypka/trądzik (20%) • Suchość skóry (17%) 	Brak danych

Tabela 31.

Bezpieczeństwo terapii ogółem u pacjentów z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR leczonych OZM po niepowodzeniu EGFR-TKI – analiza uzupełniająca (efektywność kliniczna i rzeczywista)

Badanie	Linia leczenia (% w II linii)	Mediana okresu obserwacji	AE ogółem	AE ≥3. stopnia	SAE ogółem	Zgon
Efektywność kliniczna						
AURA	≥II (bd)	bd	83/90 (92%)	26/90 (29%)	20/90 (22%)	bd
AURAx	≥II (30%)	8,3 mies.	191/201 (95%) ^a	42/201 (21%)	41/201 (20%) ^a	bd
AURA2	≥II (32%)	13 mies.	207/210 (99%)	72/210 (34%)	52/210 (25%)	44/210 (21%)
AURA2 + AURAx	≥II (31%)	6,8 mies.	bd	80/397 (20%)	bd	bd
Efektywność rzeczywista						
Planchard 2016 (ATU Francja)	≥II (23%)	bd	bd	bd	bd	12/350 (3%)
Santos 2016 (EAP USA)	≥II (15%)	bd	bd	bd	48/248 (19%)	19/248 (8%)

a) Dane z raportu clinicaltrials.gov. b) Dane z abstraktu Yang 2015.

5. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania ozymertynibu (OZM), pemetreksedu (PMX), cisplatyny (CIS), karboplatyny (CRB), gemcytabiny (GEM), paklitakselu (PAC) oraz winorelbiny (WIN) opublikowanych na stronach internetowych:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA),
- Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Opieki Zdrowotnej (MHRA).

Ozymertynib (OZM)

Na stronie URPL, MHRA, EMA i FDA nie odnaleziono żadnych komunikatów odnośnie do bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających OZM jako substancję czynną.

Pemetreksed (PMX)

Na stronie URPL, MHRA i EMA nie odnaleziono żadnych komunikatów odnośnie do bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających PMX jako substancję czynną.

Komunikaty bezpieczeństwa agencji FDA odnosiły do wprowadzenia kolejnych modyfikacji do ulotki produktu leczniczego Alimta (PMX) o następujące treści:

- we wrześniu 2008 roku sekcja zdarzeń niepożądanych została poszerzona o informacje z badań klinicznych oraz dane zebrane po wprowadzeniu leku na rynek dotyczące przypadków zranień, zatruc oraz powikłań po podaniu leku, jak również zaburzeń oddechowych, [48]
- w czerwcu 2012 roku dopisano do sekcji zdarzeń niepożądanych, bazując na doniesieniach z prowadzonych badań klinicznych, informacje o przypadkach zapalenia błony śluzowej przełyku, [48]
- w październiku 2012 roku poszerzono sekcję środków ostrożności o zalecenie suplementacji doustnym kwasem foliowym oraz witaminą B12 domięśniowo, aby zmniejszyć nasilenie toksyczności hematologicznej i pokarmowej związanej z stosowaniem produktu Alimta, jak również o zalecenie stosowania deksametazonu dzień przed, w dniu podania oraz dzień po podaniu PMX, [49]
- we wrześniu 2013 roku dodano do sekcji zdarzeń niepożądanych informację o możliwości wystąpienia niedokrwistości hemolitycznej o podłożu immunologicznym. [50]

Cisplatyna (CIS)

Na stronie URPL, MHRA i EMA nie odnaleziono żadnych komunikatów odnośnie do bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających CIS jako substancję czynną.

Agencja FDA wydała następujące komunikaty bezpieczeństwa dotyczące aktualizacji ulotek produktów leczniczych opartych o CIS:

- z września 2010 roku o wprowadzeniu do sekcji zdarzeń niepożądanych informacji o nefrotoksyczności, zdarzeniach hematologicznych i innych zdarzeniach,
- z sierpnia 2011 roku o modyfikacji sekcji środków ostrożności o informacje dotyczące możliwości wystąpienia reakcji w miejscu wstrzyknięcia oraz o dodaniu do sekcji zdarzeń niepożądanych informacji o neurotoksyczności, w tym o przypadkach leukoencefalopatii oraz zespołu odwracalnej tylnej leukoencefalopatii,
- z lutego 2015 roku o dodaniu do sekcji zdarzeń niepożądanych informacji o ryzyku ototoksyczności spowodowanej terapią CIS oraz zależnej od czynników genetycznych (np. obecności wariantów genu kodującego S-metylotransferazę tiopuryny). [51–53]

Karboplatyna (CRB)

Na stronie URPL, MHRA i EMA nie odnaleziono żadnych komunikatów odnośnie do bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających CRB jako substancję czynną.

Następujące komunikaty bezpieczeństwa dotyczące produktów leczniczych mających w składzie CRB są dostępne na stronie FDA:

- z listopada 2010 roku o zmianach w ulotce produktu Paraplatin podyktowanych doniesieniami po wprowadzeniu leku do obrotu o zdarzeniach odwodnienia oraz zapalenia jamy ustnej,
- z grudnia 2012 roku oraz kwietnia 2015 roku o wycofaniu produktów do iniekcji wytwarzanych przez Hospira i Mylan z uwagi na widoczne stronty w lekach; stosowanie wadliwego produktu może spowodować zator naczyń krwionośnych, a w rezultacie doprowadzić do: zawału miejscowego, zakrzepu z zatorami czy zapalenia naczyń. [54–56]

Gemcytabina (GEM)

Na stronie URPL, MHRA i EMA nie odnaleziono żadnych komunikatów odnośnie do bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających GEM jako substancję czynną.

Komunikaty bezpieczeństwa znalezione na stronie agencji FDA dotyczyły następujących kwestii związanych z produktami leczniczymi mającymi w składzie GEM:

- z maja i września 2013 roku o dodaniu do ulotki w sekcji środków ostrożności informacji dotyczącej możliwości wystąpienia zespołu przeziąkania włósniczek wymagającego zaprzestania terapii oraz w sekcji zdarzeń niepożądanych o dopisaniu przypadków wystąpienia

zaburzeń naczyniowych, w szczególności: zapalenia naczyń obwodowych, zespołu przesiąkania włóściczek, zaobserwowanych w okresie po wprowadzeniu leku do obrotu,

- z maja 2014 roku o włączeniu do sekcji zdarzeń niepożądanych ulotki zespołu tylnej odwracalnej encefalopatii jako SAE,
- z kwietnia 2015 roku o dobrowolnym wycofaniu produktów leczniczych firmy Mylan, m.in. zawierających GEM, z uwagi na obecność widocznych strontów w lekach. [56–58]

Paklitaksel (PAC)

Na stronie URPL, MHRA i EMA nie odnaleziono żadnych komunikatów odnośnie do bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających PAC jako substancję czynną.

Na stronie agencji FDA dostępne są następujące komunikaty bezpieczeństwa dotyczące zmian w ulotkach produktów leczniczych zawierających PAC:

- z lipca 2008 roku i września 2012 roku o poszerzeniu sekcji:
 - ostrzeżeń i środków ostrożności o informację dotyczącą wystąpienia ciężkich reakcji nadwrażliwości, w tym reakcji anafilaktycznych,
 - zdarzeń niepożądanych o doniesienia zaraportowane po wprowadzeniu leku do obrotu dotyczące wystąpienia ogólnego zapalenia płuc oraz torbielowatego obrzęku płamki,
- z sierpnia 2010 roku o dodaniu do sekcji:
 - środków ostrożności informacji o możliwych interakcjach typu lek-lek związanych ze zbieganiem się szlaków metabolizowania (cytochrom 450 izoenzymów CYP2C8 i CYP3A4) stosowanych substancji czynnych, oraz z uwagi na możliwe zaburzenia czynności serca wynikające z leczenia PAC w skojarzeniu z doksorubicyną (np. w leczeniu przerzutowego raka piersi),
 - zdarzeń niepożądanych o możliwość wystąpienia u pacjentów z mięsakiem Kaposi'ego związanego z AIDS częstszych i cięższych przypadków toksyczności hematologicznej, infekcji (w tym zakażeń oportunistycznych) oraz gorączki neutropenicznej; ponadto, w populacji pacjentów z mięsakiem częściej niż w przypadku innych guzów litych obserwowano pozytywne wyniki testów na podwyższoną czynność enzymów wątrobowych oraz nefrotoksyczność; nieprawidłowości w elektrokardiogramie nierzadko występują na początku leczenia, jednak zwykle są bezobjawowe i nie wymagają interwencji,
- z grudnia 2011 roku o włączeniu do sekcji zdarzeń niepożądanych: gorączki, odwodnienia, pancytopenii, zastoinowej niewydolności serca, zaburzenia czynności lewej komory, zespołu Stevensa-Johnsona, martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka oraz wynacznienia,
- z czerwca 2013 roku o wprowadzeniu do sekcji zdarzeń niepożądanych informacji o przypadkach posocznicy oraz posocznicy neutropenicznej zgłaszanych w ramach badań klinicznych dotyczących terapii przerzutowego raka piersi,
- z października 2013 roku o włączeniu do sekcji zdarzeń niepożądanych zdarzeń o podłożu kardiologicznym, w szczególności: zastoinowej niewydolności serca, zaburzeń czynności lewej

komory oraz bloku przedsionkowo-komorowego na podstawie doniesień zaraportowanych po dopuszczeniu leku do obrotu,

- z grudnia 2014 roku o dodaniu do sekcji środków ostrożności ostrzeżenia dla pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o podniesionym ryzyku zahamowania czynności szpiku kostnego podczas terapii PAC. [59–62]

Winorelbina (WIN)

Na stronie URPL, MHRA, EMA i FDA nie odnaleziono żadnych komunikatów odnośnie do bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających winorelbine jako substancję czynną.

6. WNIOSKI

OZM stosowany w monoterapii w dawce 80 mg/dzień jest lekiem o potwierdzonej skuteczności w leczeniu zaawansowanego NDRP z obecnością mutacji T790M w genie EGFR po niepowodzeniu leczenia I linii inhibitorem kinazy tyrozynowej EGFR (EGFR-TKI).

Porównanie bezpośrednie oparte o badanie randomizowane AURA3 potwierdziło wyższą aktywność przeciwnowotworową OZM w porównaniu ze standardową chemioterapią zawierającą związki platyny (P-CTH). W populacji docelowej OZM ponad 2-krotnie wydłuża czas przeżycia wolnego od progresji choroby (mediana 11,0 vs 4,2 mies. w ocenie niezależnej komisji) oraz ponad 2-krotnie zwiększa odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie (71% vs 31%). Analiza warstwowa wykazała, że efekt terapeutyczny utrzymywał się na wysokim poziomie we wszystkich analizowanych podgrupach (m.in. wiek pacjentów, płeć, rasę, obecność przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego czy wcześniejsze palenie tytoniu).

Skuteczność OZM w populacji T790M jest niezależna od warunków realizacji badania oraz charakterystyki populacji. Dostępne dane ujęte w analizie uzupełniającej, pochodzące z nierandomizowanych badań klinicznych, a także z rzeczywistej praktyki klinicznej pomimo, że przeprowadzone były na populacji bardziej obciążonej (\geq II linia leczenia NDRP) niż w badaniu AURA3, potwierdzają wysoką aktywność przeciwnowotworową OZM. W grupie stosującej OZM w 12 miesiącu po randomizacji przy życiu pozostawało 81% chorych, mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wynosiła 8,3–13,5 mies., a odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie jest bardzo wysoki (57–89%).

OZM cechuje się mniejszą toksycznością niż chemioterapia zawierająca związki platyny, co odzwierciedla się niższym ryzykiem zdarzeń niepożądanych \geq 3. stopnia, w tym także zdarzeń \geq 3. stopnia uznanych za prawdopodobnie związane z leczeniem. Terapia OZM w porównaniu z P-CTH zmniejsza ryzyko występowania zdarzeń związanych z mielosupresją (neutropenia, leukopenia, anemia) i zdarzeń związanych z układem pokarmowym (wymioty, nudności, zmniejszenie apetytu, zaparcia), a także przyczynia się do poprawy stanu ogólnego, redukując ryzyko zmęczenia, osłabienia, czy złego samopoczucia. W grupie OZM częściej obserwowano biegunki oraz objawy dermatologiczne (wysypka, suchość skóry, zanokcica, świąd), przy czym w przeważającej większości były to zdarzenia łagodne (\leq 2. stopnia). Co istotne, profil bezpieczeństwa obserwowany w badaniu AURA3 nie różni się od profilu ujętego w badaniach klinicznych bez randomizacji oraz w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Wysoka skuteczność przeciwnowotworowa, a także korzystny profil bezpieczeństwa powodują, że OZM w porównaniu z terapią standardową przyczynia się do poprawy jakości życia chorych w istotnych obszarach związanych z chorobą – utracie apetytu, kaszlu, zmęczeniu, duszności i bólu w klatce piersiowej.

7. OPRACOWANIA WTÓRNE

W wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej oraz dodatkowych źródeł informacji zidentyfikowano 3 opracowania wtórne przeprowadzone w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa OZM w populacji pacjentów z zaawansowanym NDRP. Wszystkie 3 dokumenty stanowią opracowania agencyjne wydane przez NICE, EMA oraz FDA, zawierające zbiór danych przedklinicznych i klinicznych będących podstawą do oceny OZM i wydawania zgody na jego rejestrację (EMA, FDA) lub finansowanie (NICE) w terapii zaawansowanego NDRP u pacjentów z mutacją T790M w genie EGFR. Zestawienie odnalezionych prac przedstawia Tabela 32.

Tabela 32.
Charakterystyka odnalezionych opracowań wtórnych

Autor [ref]	Cel	Źródła informacji med. (data przeszukania) / rodzaj analizy	Porównywane interwencje	Liczba badań (liczba pacjentów)	Wnioski	Ocena w skali AMSTAR
Raport NICE [32, 33]	Raport oceniający skuteczność i bezpieczeństwo OZM w populacji pacjentów z przerzutowym NDRP, u których występuje mutacja T790M w genie EGFR	MEDLINE, MEDLINE In-Process, Excerpta Medical, Database (Embase), Cochrane Central, Register of Controlled Trials (CENTRAL) – całe przeszukiwanie obejmowało publikacje wprowadzone do baz do 4 stycznia 2016 roku	<ul style="list-style-type: none"> • OZM, • CIS/CRB + PMX, • PMX vs dwulekowa CTH, • PMX/DCT vs erlotynib + PMX/DCT • PMX • DCT vs DCT + Ramucyrumab • CIS + PMX vs GEF + CIS + PMX • GEM 	10 (1012) w tym: <ul style="list-style-type: none"> • 1 badanie oraz jego przedłużenie dotyczące OZM, • 6 badań dotyczących jednolekowej CTH, • 3 badania dotyczące dwulekowej CTH 	Dowody pochodzące z badań II/III fazy potwierdzają kliniczną efektywność OZM w leczeniu pacjentów z NDRP i mutacją T790M w genie EGFR.	8/11
Raport EMA [28]	Raport oceniający preparat Tagrisso u pacjentów z zaawansowanym NDRP i z mutacją T790M w genie EGFR, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia EGFR TKI	W raporcie zawarte są informacje, a także dane przedkliniczne i kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Tagrisso Brak dodatkowych danych na temat sposobu przeszukania	OZM	2 badania (AURA1 wraz z przedłużeniem oraz AURA2)	Bilans korzyści i ryzyka ze stosowania OZM w populacji pacjentów z NDRP i mutacją T790M jest korzystny.	ND
Raport FDA [29]	Raport oceniający preparat Tagrisso (NDRP u pacjentów z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z zastosowaniem EGFR TKI)	W raporcie zawarte są dane dotyczące wyników przedklinicznych i klinicznych leku Tagrisso Brak dodatkowych danych na temat sposobu przeszukania	OZM	2 badania (411 pacjentów, AURA1 wraz z przedłużeniem oraz AURA2)	W podgrupie pacjentów z mutacją T790M w genie EGFR odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR) wynosi 59% z medianą czasu trwania odpowiedzi 12 miesięcy. Korzyści wynikające z osiągnięcia długotrwałej ORR przewyższają ryzyko ze stosowania OZM, które jest podobne do ryzyka związanego z EGFR TKI.	ND

<5 pkt przegląd o niskiej jakości, ≥5 pkt przegląd o umiarkowanej jakości, ≥9 pkt przegląd o wysokiej jakości

8. OGRANICZENIA

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować, mając na uwadze istnienie ograniczeń, które napotkano w czasie opracowywania analizy klinicznej:

1. Brak zaślepienia w badaniach włączonych do analizy.
2. Dopuszczalny *cross-over* pacjentów z grupy P-CTH do grupy OZM, u których wystąpiło niepowodzenie terapii P-CTH, co jednak działa na niekorzyść OZM (charakter konserwatywny).
3. Brak kompletnych danych z badania randomizowanego AURA3 odnośnie do przeżycia całkowitego pacjentów ze względu fakt, iż badanie AURA3 jest na wczesnym etapie. Jednakże spójne wyniki wcześniejszych badań wskazujące na wyraźną korzyść OZM w porównaniu z dotychczas stosowanymi terapiami były podstawą do wydania zgody na dopuszczenie tej terapii do stosowania przez EMA i FDA. Pozytywne decyzje wydano pomimo faktu, że nie zebrano jeszcze danych odnośnie do przeżycia całkowitego.

9. DYSKUSJA

Rak płuca to najczęściej raportowany nowotwór złośliwy w Polsce, a około 85% spośród wszystkich jego przypadków stanowi NDRP. Wyleczenie raka płuca jest zależne m.in. od możliwości wykonania resekcji guza, jednak u aż 80–85% chorych w zaawansowanym stadium choroby (IIIB–IV) nie da się jej przeprowadzić. Pacjenci mogą otrzymać jedynie leczenie systemowe, którego wybór uzależniony jest od stanu klinicznego pacjenta oraz czynników genetycznych (obecność mutacji lub rearanżacji genetycznych). U około 10% pacjentów z NDRP badania genetyczne wykazują obecność aktywującej mutacji w genie receptora naskórkowego czynnika wzrostu EGFR. W warunkach polskich chorzy z mutacją EGFR mają możliwość leczenia EGFR-TKI I i II generacji (gefitynib, erlotynib i afatynib) stosowanych najczęściej w I linii leczenia NDRP. Niestety, specyficzne dla tej grupy chorych jest pojawienie się oporności na zastosowaną terapię celowaną po około roku od rozpoczęcia leczenia EGFR-TKI, której główną przyczyną jest obecność mutacji T790M w genie EGFR. Chorym z progresją pozostaje jedynie możliwość otrzymania dwulekowej chemioterapii zawierającej związek platyny, która jednak pozwala uzyskać odpowiedź na leczenie u niewielkiego odsetka chorych (30%), mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wynosi jedynie około 4 miesięcy. [8] Pojawia się zatem wysoka potrzeba uzyskania dostępu do terapii, która byłaby skuteczna u pacjentów z nabytą opornością na EGFR-TKI I i II generacji spowodowaną mutacją T790M w genie EGFR. Odpowiedzią na tę potrzebę jest ozymertynib (OZM), TKI III generacji charakteryzujący się dużą siłą oddziaływania i aktywnością hamującą wzrost komórek. [8] Terapia z zastosowaniem OZM jest kolejnym etapem sekwencyjnego leczenia NDRP po – aktualnie refundowanych w Polsce – EGFR-TKI, pozwalając na uzyskanie odpowiedzi na leczenie aż u 60–70% pacjentów, a także wydłużając czas do progresji choroby (70% redukcja ryzyka progresji, z medianą przeżycia wolnego od progresji choroby wynoszącą około 10,1 mies., dłuższą od standardowego leczenia o prawie 6 mies.) oraz pozwalając utrzymać jakość życia chorego jak przy wcześniejszym leczeniu EGFR-TKI. [8]

OZM jest zarejestrowany przez EMA do „stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym NDRP z obecną mutacją T790M w genie kodującym receptor dla naskórkowego czynnika wzrostu EGFR.” [63] Populację docelową niniejszej analizy stanowiła populacja pacjentów z mutacją EGFR, którzy w I linii terapii zaawansowanego NDRP leczeni byli jednym z EGFR-TKI I lub II generacji, i u których wystąpiła oporność na tę terapię spowodowana pojawieniem się mutacji T790M (wtórna mutacja T790M). Szacuje się, że mutacja T790M jest przyczyną oporności aż u 50–80% wszystkich chorych leczonych EGFR-TKI. Z powodu oporności na EGFR-TKI I i II generacji nie stanowią odpowiednich komparatorów dla OZM, a z kolei terapia immunologiczna nie jest zalecana jako opcja terapeutyczna dla chorych z mutacją EGFR. Jako komparator dla OZM [REDACTED] [REDACTED] wytyczne praktyki klinicznej wskazano natomiast refundowaną w Polsce standardową chemioterapię dwulekową zawierającą związek platyny (P-CTH, *platin-based chemotherapy*). [REDACTED]

Niniejsza analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny literatury zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie Minimalnych Wymagań. Przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej (Medline przez Pubmed, EMBASE, CENTRAL), jak również strony internetowe najważniejszych towarzystw naukowych zajmujących się problematyką onkologiczną. W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano i włączono do analizy jedno badanie randomizowane (AURA3), w którym uwzględniano chorych odpowiadających populacji wnioskowanej, tj. chorych z mutacją T790M w genie EGFR nabytą w trakcie terapii EGFR-TKI (I lub II generacji) stosowanym w ramach I linii leczenia zaawansowanego NDRP. W badaniu AURA3 terapię OZM porównano z P-CTH, przy czym rodzaj stosowanej w badaniu P-CTH różnił się od schematów stosowanych w aktualnej praktyce klinicznej w Polsce. W badaniu AURA3 wszyscy chorzy otrzymali związki platyny skojarzone z PMX, natomiast eksperci wskazują, że w Polsce oprócz skojarzenia z PMX stosuje się także skojarzenie związków platyny z WIN, GEM czy PAC. Na podstawie dostępnych przeglądów systematycznych [65–67] można wnioskować, że schematy zawierające PMX i związki platyny są przynajmniej tak samo skuteczne (a możliwe, że bardziej) jak schematy zawierające związki platyny i WIN, GEM czy PAC. Oznacza to, że wyniki uzyskane w grupie kontrolnej badania AURA3 można uznać za reprezentatywne dla terapii stosowanej w Polsce, a podejście to jest konserwatywne ze względu na prawdopodobne zawyżenie skuteczności w grupie kontrolnej.

Stosowanie OZM w porównaniu z P-CTH przyczynia się do istotnego statystycznie, ponad 2-krotnego wydłużenia przeżycia wolnego od progresji, a także ponad 2-krotnego zwiększenia odsetka pacjentów uzyskujących odpowiedź na zastosowane leczenie. Co więcej, w 12. miesiącu od randomizacji blisko połowa chorych leczonych OZM oraz jedynie około 1/10 pacjentów leczonych P-CTH pozostawała bez progresji choroby. Bardzo niskie wartości NNT dla odpowiedzi na leczenie (NNT = 3 [3; 4]) oraz niskie wartości HR dla PFS (0,30 [0,23; 0,41]) świadczą o wysokiej sile interwencji. Co więcej, efekty terapeutyczne obserwowane w badaniu AURA3 były spójne we wszystkich zidentyfikowanych *a priori* subpopulacjach, niezależnie od rasy (azjatycka vs nieazjatycka), obecności przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego czy uprzedniego palenia tytoniu. Dane dotyczące przeżycia całkowitego są mocno ograniczone, gdyż w momencie pierwszej analizy śródkresowej dla PFS (15 kwietnia 2016 roku) odnotowano zaledwie 61 zgonów (15%), kolejną analizę śródkresową, tym razem ukierunkowaną na przeżycie całkowite, zaplanowano wprowadzić po 4 miesiącach od analizy dla PFS, ale jej wyniki nie zostały jeszcze opublikowane. Tym niemniej, dostępne dane pozwalają na wnioskowanie również odnośnie śmiertelności ogólnej. Pomimo wysokiego ryzyka wyjściowego populacji uczestniczącej w badaniu AURA3, w okresie obserwacji śmiertelność utrzymywała się na stosunkowo niskim poziomie, sięgającym zaledwie 13% w grupie OZM oraz 19% w ramieniu kontrolnym, co prawdopodobnie związane jest z wysoką skutecznością OZM oraz możliwością stosowania OZM przez pacjentów z grupy kontrolnej, u których wystąpiła progresja podczas leczenia P-CTH. W momencie odcięcia danych (15 kwietnia 2016 roku) aż 60% pacjentów z grupy kontrolnej było leczonych OZM, co mogło mieć potencjalny wpływ na zmniejszenie różnic w śmiertelności pomiędzy grupą badaną a kontrolną (tzw. efekt *cross-over*). Należy zaznaczyć, że chorzy z grupy kontrolnej po rozpoczęciu leczenia OZM odnosili wysoką korzyść z terapii OZM (77% pacjentów było

dalej leczonych OZM w momencie punktu odcięcia danych, czas trwania ekspozycji na leczenie wynosił 0,1–12,5 mies., mediana 4,2 mies.).

Korzystny wpływ OZM na redukcję śmiertelności ogólnej potwierdzają również wyniki jednoramiennego badania AURA2, w którym po 12 miesiącach od rozpoczęcia terapii przy życiu pozostawało aż 81% chorych spośród 210 pacjentów otrzymujących OZM w II lub kolejnej linii leczenia. [18]

Efekt terapeutyczny OZM utrzymywał się na wysokim poziomie niezależnie od warunków przeprowadzania badania (kliniczne vs obserwacyjne) oraz charakterystyki wyjściowej populacji. Wskaźniki skuteczności OZM (PFS i ORR) wyznaczone na podstawie badania AURA3 w II linii leczenia NDRP były spójne z wynikami uzyskanymi w ramach wcześniejszych badań klinicznych na populacji bardziej obciążonej (\geq II linii leczenia), a także w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Wysoką skuteczność OZM w porównaniu z chemioterapią złożoną z PMX i CIS wykazano także w ramach porównania pośredniego na podstawie danych pochodzących z badań klinicznych II fazy dla OZM (AURA2, AURAex) oraz badania porównującego gefitynib dodany do chemioterapii z samą chemioterapią w populacji chorych z mutacją EGFR po niepowodzeniu terapii gefitynibem. Populacje chorych zostały dostosowane, a na podstawie porównania wykazano znamienne statystycznie przewagę OZM nad chemioterapią odnośnie do zwiększenia szansy uzyskania odpowiedzi na leczenie (ORR 67% vs 33%, OR = 5,631 [2,32, 13,67]) oraz wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby (mediana PFS 10,9 mies. vs 5,3 mies., HR = 0,24 [0,15; 0,39]). [68]

Należy dodać, że OZM zwiększa korzyści związane z sekwencyjnym leczeniem NDRP z zastosowaniem EGFR-TKI. Skumulowana korzyść dla pacjentów po leczeniu I linii z zastosowaniem EGFR-TKI I lub II generacji (czas wolny od progresji choroby to około 12 mies.), a następnie po leczeniu II linii z zastosowaniem EGFR-TKI III generacji tj. OZM (czas wolny od progresji choroby to kolejne 11 mies.) wynosi aż 23 mies., czyli niemal dwa lata wolne od progresji choroby.

Terapia OZM w porównaniu z terapią P-CTH jest dobrze tolerowana przez pacjentów. W badaniu AURA3 czas ekspozycji na OZM był prawie dwukrotnie dłuższy niż czas ekspozycji na P-CTH, mimo to częstość występowania zdarzeń ogółem, w tym tych uznanych za prawdopodobnie związane z leczeniem, nie różniła się istotnie statystycznie pomiędzy grupami badaną i kontrolną, a numerycznie była wręcz niższa w grupie badanej. Co więcej, terapia OZM wiązała się z istotnym statystycznie obniżeniem ryzyka zdarzeń niepożądanych \geq 3. stopnia, w tym zdarzeń \geq 3. stopnia uznanych za prawdopodobnie związane z leczeniem oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych uznanych za prawdopodobnie związane z leczeniem. Stosowanie terapii OZM powoduje zmniejszenie ryzyka występowania typowych dla chemioterapii, a bardzo uciążliwych dla pacjenta zdarzeń, takich jak wymioty oraz nudności, których doświadczyła blisko połowa pacjentów leczonych P-CTH. Należy zwrócić uwagę, iż cisplatyna stosowana w ramach P-CTH ma bardzo wysoki potencjał emetogenny, natomiast karboplatyna średni, co oznacza, że prawdopodobnie u ponad 90% leczonych cisplatyną oraz u 30–90% leczonych karboplatyną wystąpią nudności i wymioty wywołane chemioterapią. [69] Co

więcej, pacjenci oceniają występowanie nudności i wymiotów jako czynniki najbardziej wpływające na obniżenie ich jakości życia, co może powodować niechęć i strach przed chemioterapią, a w skrajnych przypadkach jej przerwanie. [70]

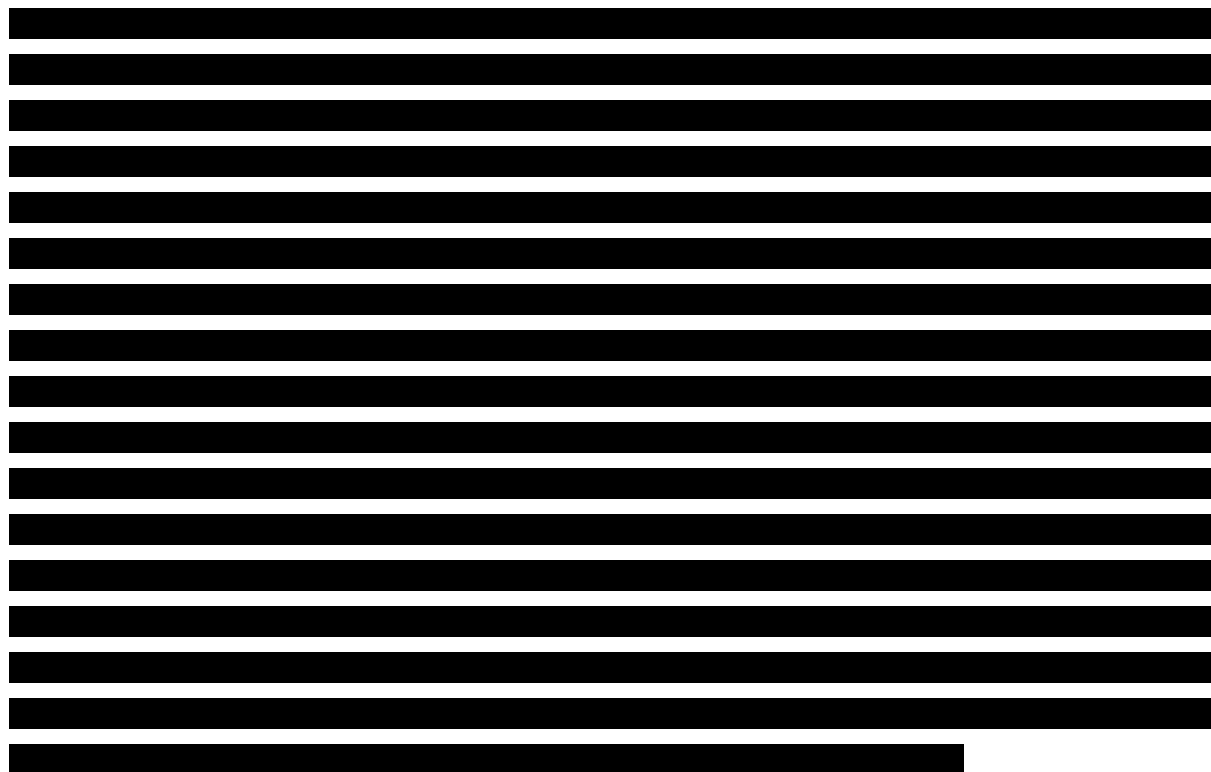
Ponadto terapia OZM w porównaniu z P-CTH wiązała się ze zmniejszeniem ryzyka występowania zdarzeń niepożądanych, których pojawienie się niesie ze sobą ryzyko konieczności przerwania oraz całkowitego zaprzestania terapii (neutropenia, anemia, trombocytopenia, w tym także ≥ 3 . stopnia). Terapia OZM wiąże się natomiast ze zwiększonym ryzykiem występowania biegunki oraz zdarzeń dermatologicznych (m.in. wysypki i suchości skóry), przy czym istotne statystycznie różnice na korzyść P-CTH w tych aspektach obserwowano wyłącznie dla analiz ogółem (stopnie nasilenia 1–5.), natomiast nie miało to miejsca w analizach dla stopnia ≥ 3 ., co sugeruje, że obserwowane zdarzenia w przeważającej większości miały łagodny charakter (≤ 2 . stopnia). Należy dodać, że profil bezpieczeństwa obserwowany w badaniu AURA3 nie różni się od profilu raportowanego w ramach badań klinicznych bez randomizacji oraz badań obserwacyjnych.

Analiza zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania z badania AURA3 potwierdza występowanie zdarzeń zidentyfikowanych już w ramach wcześniejszych badań i ujętych w Charakterystyce Produktu Leczniczego Tagrisso® przez EMA, tj. śródmiąższowej choroby płuc oraz wydłużenia odstępu QT. [63] Zdarzenia te dotyczyły jednak nielicznej grupy chorych (maksymalnie 14 osób (5% populacji badanej)). Z uwagi na dobrze poznane i opisane ryzyko występowania tego typu zdarzeń, w oparciu o ChPL dla Tagrisso®, [63] populacja docelowa pacjentów we wnioskowanym programie lekowym została zawężona do chorych z wykluczonym współwystępowaniem chorób o istotnym klinicznie znaczeniu: śródmiąższowej choroby płuc, wrodzonego zespołu wydłużonego odstępu QTc oraz wydłużenia odstępu QTc w połączeniu z którymkolwiek z następujących zaburzeń: *torsade de pointes*, polimorficzny częstoskurcz komorowy, objawy ciężkich zaburzeń serca.

Wysoka skuteczność OZM wpływająca na przedłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby, a także profil bezpieczeństwa OZM, który zmniejsza uciążliwość terapii w porównaniu z P-CTH ma odzwierciedlenie w bardzo ważnym obszarze związanym z chorobami nowotworowymi – jakością życia chorych. Dostępne dane pozwalają stwierdzić, że terapia OZM w porównaniu z chemioterapią powoduje poprawę jakości życia pacjentów w obszarach związanych z utratą apetytu, zmęczeniem, a także kaszlem, dusznością oraz odczuwaniem bólu w klatce piersiowej. Co więcej, klasyczna chemioterapia wiąże się z uciążliwą dla pacjenta formą podania dożylnego, natomiast OZM dostępny jest w postaci wygodnej do stosowania tabletki, co wpływa zarówno na komfort pacjenta, jak również na zmniejszenie zużycia zasobów.

Odnalezione opracowania wtórne obejmują 2 raporty będące podstawą do rejestracji OZM w USA (raport FDA [29]) oraz w UE (raport EMA [28]). Zidentyfikowano także opracowanie wtórne będące podstawą do wydania decyzji o refundacji OZM przez brytyjską agencję HTA (NICE [32]). Agencja NICE na podstawie danych z badań klinicznych II fazy (AURA2, AURAex) wydała pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania (finansowanie poprzez Fundusz do Walki z Rakiem; ang. *Cancer Drugs Fund*) ozymertynibu w populacji identycznej jak we wniosku refundacyjnym dla

niniejszych analiz HTA, tj. w leczeniu lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego NDRP, u pacjentów ze stwierdzoną mutacją T790M w genie kodującym receptory EGFR, po progresji po zastosowaniu EGFR-TKI w ramach I linii leczenia. [71].



Podsumowując, OZM stosowany w II linii leczenia chorych z obecnością mutacji T790M w genie EGFR po niepowodzeniu terapii EGFR-TKI jest terapią o wysokiej skuteczności i akceptowalnym profilu bezpieczeństwa, a także pozytywnie wpływa na jakość życia pacjentów. Terapia OZM jest odpowiedzią na aktualnie niezaspokojone potrzeby terapeutyczne chorych opornych na afatynib, gefitynib lub erlotynib, która daje szansę na walkę z aktualnie źle rokującą chorobą.

10. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE / OCENA ZGODNOŚCI ANALIZY Z ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU

Tabela 33.
Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 dla analizy klinicznej

Wymaganie	Rozdział	Strona/Tabela
§ 2.		
<i>Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.</i>	2.3.1, 3.1, 13.1, APD [9]: 6	16–17, 20–22, 72–73 APD: 46–69
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:		
1. opis problemu zdrowotnego	APD [9]: 2	APD [9]: 11–29
2. opis technologii opcjonalnych	APD [9]: 6	APD [9]: 46–69
3. przegląd systematyczny badań pierwotnych	2, 3.1, 13.1	14–19, 20–22, 72–73
4. kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	2.2.	14–15, Tabela 1
5. wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	7	52–53
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:		
6. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	2.2., 3.2, 13.2 APD [9]: 2	14–15, 23–27, 73–93 APD [9]: 11–29
7. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	2.2., 3.2, 13.2 APD [9]: 6.1	14–15, 23–27, 73–93 APD [9]: 46–48
§ 4.3 Przegląd zawiera:		
8. porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	1.2, 2.2, 4.1	13, 14–15, 28–37
9. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	3.1	20–22
10. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	13.1	72–73
11. opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	3.1	22
12. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	3.2, 13.2	23–27, 73–93
13. zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	4, 13.5, 13.6	28–46,
14. informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	5	47–50
§ 4.4		
Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	Nie dotyczy	Nie dotyczy

APD – Analiza Problemu Decyzyjnego [9]

11. BIBLIOGRAFIA

1. Pierwotne nowotwory płuc - Nowotwory płuc - Choroby układu oddechowego - Choroby - Podręcznik Interna. Dostęp: <http://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.3.14.1..html> (14.11.2016).
2. Krzakowski M, Jassem J, Dziadziuszko R, Kowalski DM, Olszewski W, Orłowski T, Rzyman W, Smorczevska M. (2014) Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Nowotwory płuca i opłucnej oraz śródpiersia. Dostęp: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_Nowotwory%20pluca%20i%20oplucnej_internet2014.pdf (15.11.2016).
3. Fundacja Wygrajmy Zdrowie. (2015) Rak płuca standardy diagnostyki i leczenia w Polsce. Raport. Dostęp: http://wygrajmyzdrowie.pl/js/fileman/Uploads/Rak%20p%20C5%82uca_standardy%20diagnostyki%20i%20leczenia%20w%20Polsce.pdf (15.11.2016).
4. Jassem J. Nowotwory płuca i opłucnej Gajewski P. *Interna Szczeklika Podręcznik Chorób Wewnętrznych s.: 780-789* Kraków 2016.
5. Nowotwory złośliwe opłucnej i płuca (C33-34) | KRN. Dostęp: <http://onkologia.org.pl/nowotwory-zlosliwe-oplucnej-pluca-c33-34/#q> (15.11.2016).
6. WHO. (2012) Cancer today. Population fact sheets: Poland. Dostęp: <https://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-populations?population=616&sex=0#collapse1> (17.11.2016).
7. Cetin K, Ettinger DS, Hei Y, O'Malley CD. (2011) Survival by histologic subtype in stage IV nonsmall cell lung cancer based on data from the Surveillance, Epidemiology and End Results Program. *Clin Epidemiol* 3:139–148.
8. Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS, Shepherd FA, He Y, Akamatsu H, Theelen WSME, Lee CK, Sebastian M, Templeton A, Mann H, Marotti M, i in. (2016) Osimertinib or Platinum–Pemetrexed in EGFR T790M–Positive Lung Cancer. *New England Journal of Medicine* 0(0):null.
9. [REDACTED]
10. Papadimitrakopoulou V, Wu Y-L, Ahn M, Ramalingam SS. Randomised Phase III Study of Osimertinib vs Platinum–Pemetrexed for EGFR T790M-Positive Advanced NSCLC (AURA3) (ID4452). *WCLC 2016 17th World Conference on Lung Cancer*; 2016; Vienna, Austria. .
11. Wu Y-L, Jenkins S, Ramalingam SS, Han J. Osimertinib vs Platinum–Pemetrexed for T790M-Mutation Positive Advanced NSCLC (AURA3): Plasma ctDNA Analysis (ID 4733). *WCLC 2016 17th World Conference on Lung Cancer*; 2016; Vienna, Austria. .
12. AZD9291 Versus Platinum-Based Doublet-Chemotherapy in Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. NCT02151981. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02151981?term=Osimertinib&rslt=Without&cond=lung+cancer&rank=18> (28.11.2016).
13. Janne P., Yang CH, Kim D. (2015) AZD9291 in EGFR Inhibitor–Resistant Non–Small-Cell Lung Cancer. *The New England Journal of Medicine* 372(18):1689–1699.
14. Janne P., Ahn K, Kim SW, Planchard D. (2015) A phase I study of AZD9291 in patients with EGFR-TKI-resistant advanced NSCLC–updated progression free survival and duration of response data. Abstract LBA3. *Annals of Oncology* 26(Supplement1):.
15. AZD9291 First Time In Patients Ascending Dose Study NCT01802632. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01802632?term=NCT01802632&rank=1> (5.12.2016).
16. Planchard D. (2015) AZD9291 a novel EGFR-TKI that overcomes T790M-mediated resistance in NSCLC.. Abstract O10.4. *Annals of Oncology* 26(Supplement 2):
17. Yang CH, Ahn MJ, Ramalingam S. (2015) AZD9291 a novel EGFR-TKI that overcomes T790M-mediated resistance in NSCLC. Abstract Mini16.06. *Journal of Thoracic Oncology* 10(9 Supplement 2):S319.
18. Goss G, Tsai C-M, Shepherd FA, Bazhenova L, Lee JS, Chang G-C, Crino L, Satouchi M, Chu Q, Hida T, Han J-Y, Juan O, Dunphy F, Nishio M, Kang J-H, i in. (2016) Osimertinib for pretreated EGFR Thr790Met-positive advanced non-small-cell lung cancer (AURA2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *The Lancet Oncology* 17(12):1643–1652.
19. Mitsudomi T, Tsai CH, Shepherd F, Bazhenova L. (2015) AZD9291 in pre-treated T790M positive advanced NSCLC: AURA2 phase II study. Abstract MINI16.08. *Journal of Thoracic Oncology* 10(9 Supplement 2):S320.
20. Ryden A, Lawrance R, Papadakis K, Ghorghiu S, Walding A. (2015) 3030 Patient-reported symptom response and impact of treatment with AZD9291 for advanced non-small-cell lung cancer. *European Journal of Cancer* 51:S606.

21. Rudell K, Papadakis K, Bodnar C, Hoyle C, Ghiorghiu S, Ryden A. (2016) The impact of osimertinib on function and health status for patients with EGFR mutation-positive advanced non-small cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 34(suppl; abstr e20548):
22. Phase II AZD9291 Open Label Study in NSCLC After Previous EGFR TKI Therapy in EGFR and T790M Mutation Positive Tumours NCT02094261. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02094261?term=NCT02094261&rank=1> (5.12.2016).
23. Zhou C, Wang M, Cheng Y, Chen Y, Zhao Y, Shi Y, Zhang H, Ahn M, Chen Y, Wang J, Cantarini M, Wu Y. P3.02b-096 - Osimertinib (AZD9291) in Asia-Pacific Patients with T790M Mutation-Positive Advanced NSCLC: Open-Label Phase II Study Results. *17th World Conference on Lung Cancer (WCLC 2016)*; 4 grudzień 2016; Vienna, Austria. .
24. Zhou C, Wang M, Cheng Y, Chen Y, Zhao Y, Shi Y-K, Zhang H-L, Ahn M-J, Chen Y, Wang J, Cantarini M, Wu YL. (2016) P3.02b-096 Osimertinib (AZD9291) in Asia-Pacific Patients with T790M Mutation-Positive Advanced NSCLC: Open-Label Phase II Study Results. *Journal of Thoracic Oncology* 12(1):S1250.
25. Phase II Single Arm Study of AZD9291 to Treat NSCLC Patients in Asia Pacific. NCT02442349. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02442349?term=Osimertinib&rslt=Without&cond=lung+cancer&rank=1> 5 (28.11.2016).
26. Cao J, Chang J, Zhang C. Pharmacokinetics of Osimertinib (AZD9291) in Chinese Patients with Advanced NSCLC: A Phase I Study (ID 4440). *WCLC 2016 17th World Conference on Lung Cancer*; 2016; Vienna, Austria. .
27. Phase I, Study in Chinese NSCLC Patients. NCT02529995. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02529995?rslt=Without&cond=lung+cancer&intr=osimertinib&rank=32> (9.12.2016).
28. EMA. (2015) Assessment report Tagrisso. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004124/WC500202024.pdf.
29. FDA. (2015) Center for drug evaluation and research. Application number:208065Orig1s00. Dostęp: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/208065Orig1s000SumR.pdf.
30. Goss GD, Yang JCH, Ahn MJ, Tsai CM, Bazhenova L, Sequist LV, Ramalingam SS, Shepherd FA, Ghiorghiu S, Cantarini M, Mann H, Mitsudomi T, Jänne PA. (2015) 3113 AZD9291 in pre-treated patients with T790M positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Pooled analysis from two Phase II studies. *European Journal of Cancer* 51:S640.
31. Goss G, Tsai C, Shepherd F. CNS Response to Osimertinib in Patients with T790M-Positive Advanced NSCLC: Pooled Data from Two Phase II Trials (ID 4920). *WCLC 2016 17th World Conference on Lung Cancer*; 2016; Vienna, Austria. .
32. NICE. (2016) NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. Single Technology Appraisal Osimertinib for treating metastatic EGFR and T790M mutation-positive non-small-cell lung cancer [ID874] Committee Papers 2. October 2016. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA416/documents/committee-papers-2>.
33. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. Single Technology Appraisal Osimertinib for treating metastatic EGFR and T790M mutation-positive non-small-cell lung cancer [ID874] Committee Papers. June 2016. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA416/documents/committee-papers>.
34. Novello S, Rudell K, Bodnar C, Vowler S. Analysis of Patient-Reported Symptom Response with Osimertinib (AZD9291) Treatment for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (ID 4592). *WCLC 2016 17th World Conference on Lung Cancer*; 2016; Vienna, Austria. .
35. Yang J, Ramalingam SS, Jänne PA, Cantarini M, Mitsudomi T. (2016) LBA2_PR: Osimertinib (AZD9291) in pre-treated pts with T790M-positive advanced NSCLC: updated Phase 1 (P1) and pooled Phase 2 (P2) results. *J Thorac Oncol* 11(4 Suppl):S152-153.
36. Buder A, Hochmair MJ, Holzer S. Association between EGFR T790M Mutation Copy Numbers in Cell-Free Plasma DNA and Response to Osimertinib in Advanced NSCLC (ID 5454). *17th World Conference on Lung Cancer (WCLC 2016)*; 4 grudzień 2016; Vienna, Austria. .
37. Denis MG, Huret S, Bordenave S, Chiappa A-M, Masson P, Audigier-Valette C, Lacroix H, Alizon C, Guy B, Caby I, Chatellier T, Delecroix V, Jeanfaivre T, Marcq M, Pigeanne T, i in. (2016) EGFR mutation detection in plasma of lung tumor patients to predict success in treatment with tyrosine kinase inhibitors in a routine clinical setting. *J. Clin. Oncol.* 34(suppl; abstr e20545):
38. Hochmair MJ, Holzer S, Filipits M, Mohn-Staudner A, Arns M, Errhalt P, Absenger G, Koller-Herzog U, Setinek U, Haslbauer F, Korger MA, Patocka K, Kolb R, Burghuber O. (2016) EGFR T790M resistance mutation in NSCLC: Real-life data of patients treated with osimertinib. *J. Clin. Oncol.* 34(suppl; abstr e20572):
39. Hochmair MJ, Holzer S, Filipits M, Mohn-Staudner A. EGFR T790M Resistance Mutation in NSCLC: Real-Life Data of Austrian Patients Treated with Osimertinib (ID 4225). *17th World Conference on Lung Cancer (WCLC 2016)*; 4 grudzień 2016; Vienna, Austria. .

40. Hochmair M, Holzer S, Filipits M, Mohn-Staudner A, Errhalt P, Absenger G, Bundalo T, Arns M, Setinek U, Mikes R, Kolb R, Schumacher M, Zöchbauer-Müller S, Patocka K, Haslbauer F, i in. (2016) P3.02b-101 EGFR T790M Resistance Mutation in NSCLC: Real-Life Data of Austrian Patients Treated with Osimertinib. *Journal of Thoracic Oncology* 12(1):S1254.
41. Li JY., Chuk E, Lee S. Local Experience of Osimertinib Use; Retrospective Review Based on Plasma EGFR Using ddPCR Technique (ID 5487). *WCLC 2016 17th World Conference on Lung Cancer*; 2016; Vienna, Austria. .
42. Planchard D, Pérol M, Quantin X, Cortot A, Cadranet J, Schott R, Dansin E, Fraboulet G, Moro-Sibilot D, Soria J-C, Mazieres J, Moulec SL, Coudurier M, Pichon E, Licour M, i in. (2016) Osimertinib in EGFR T790M positive advanced NSCLC (aNSCLC) – real-life data from the French temporary authorization for use (ATU) program. *Ann Oncol* 27(suppl_6):
43. Remon J, Caramella C, Joelet C, Lacroix L. Osimertinib Benefit in ctDNA T790M Positive, EGFR-Mutant NSCLC Patients (ID 5472). *17th World Conference on Lung Cancer (WCLC 2016)*; 4 grudzień 2016; Vienna, Austria. .
44. Santos E, Kaplan B, Kirshner E, Croft E, Sequist L, Burke L, Munley J, Oxnard G. P3.02b-077 - Osimertinib Expanded Access Program for Previously Treated Patients With Advanced EGFR T790M Mutation-Positive NSCLC. *17th World Conference on Lung Cancer (WCLC 2016)*; 4 grudzień 2016; Vienna, Austria. .
45. Santos E, Kaplan B, Kirshner E, Croft E, Sequist L, Burke L, Munley J, Oxnard G. (2016) P3.02b-077 Osimertinib Expanded Access Program for Previously Treated Patients With Advanced EGFR T790M Mutation-Positive NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology* 12(1):S1237.
46. AZD9291 US Expanded Access Program. NCT02451852. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02451852?rslt=Without&cond=lung+cancer&intr=osimertinib&rank=29> (9.12.2016).
47. PRISMA 2009 Flow Diagram. Dostęp: <http://www.prisma-statement.org/documents/PRISMA%202009%20flow%20diagram.pdf>.
48. FDA. Alimta (pemetrexed disodium) Injection, Powder, Lyophilized, For Solution for Intravenous Use September 2008. Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safety-relateddruglabelingchanges/ucm123107.htm> (23.6.2016).
49. FDA. (2012) Alimta (pemetrexed for injection) lyophilized powder, for solution for, intravenous use. Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm327519.htm> (23.6.2016).
50. FDA. (2013) Alimta (pemetrexed for injection) for intravenous use, 100 mg and 500 mg vials. Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm371329.htm> (23.6.2016).
51. FDA. MedWatch. Platinol and Platinol-AQ (cisplatin) for injection. Wrzesień 2010. WebContent, Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm230390.htm> (1.7.2015).
52. FDA. MedWatch. Platinol (cisplatin for injection, USP). Sierpień 2011. WebContent, Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm271342.htm> (1.7.2015).
53. FDA. (2015) Komunikat Bezpieczeństwa. CISplatin Injection, Sterile Aqueous Injection. Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm437380.htm> (28.11.2016).
54. FDA. (2010) Komunikat bezpieczeństwa. Paraplatin (carboplatin) for Injection. Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm235386.htm> (28.11.2016).
55. FDA. (2012) Komunikat bezpieczeństwa. Carboplatin Injection by Hospira: Recall - Visible Particulate Matter Identified. Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm332358.htm> (28.11.2016).
56. FDA. (2015) Komunikat bezpieczeństwa. Injectable Products by Mylan: Recall - Presence of Particulate Matter. Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm444517.htm> (28.11.2016).
57. FDA. (2014) Komunikat bezpieczeństwa. Gemzar (Gemcitabine for injection), 1 g and 200 mg. Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm356107.htm> (28.11.2016).
58. FDA. (2013) Komunikat bezpieczeństwa. Gemcitabine Injection 38 mg/mL. Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm371309.htm> (28.11.2016).
59. FDA. (2010) Komunikat bezpieczeństwa. Taxol (paclitaxel) for injection. Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm225965.htm> (28.11.2016).
60. FDA. (2008) Komunikat bezpieczeństwa. Abraxane for Injectable Suspension (paclitaxel protein-bound particles for injectable suspension) [albumin-bound] July 2008. Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safety-relateddruglabelingchanges/ucm121952.htm> (28.11.2016).
61. FDA. (2012) Komunikat bezpieczeństwa. Abraxane for Injectable Suspension (paclitaxel protein-bound particles for injectable suspension) (albumin-bound), 100 milligram vial. Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm286634.htm> (28.11.2016).

62. FDA. (2014) Komunikat bezpieczeństwa. Abraxane Injectable Suspension (paclitaxel protein-bound particles (albumin-bound)) for injectable suspension. Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm359951.htm> (28.11.2016).
63. ChPL Tagrisso (ozymertynib). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004124/WC500202022.pdf (18.11.2016).
65. Xiao H-Q, Tian R-H, Zhang Z-H, Du K-Q, Ni Y-M. (2016) Efficacy of pemetrexed plus platinum doublet chemotherapy as first-line treatment for advanced nonsquamous non-small-cell-lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Onco Targets Ther* 9:1471–1476.
66. Li M, Zhang Q, Fu P, Li P, Peng A, Zhang G, Song X, Tan M, Li X, Liu Y, Wu Y, Fan S, Wang C. (2012) Pemetrexed plus platinum as the first-line treatment option for advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS ONE* 7(5):e37229.
67. Pilkington G, Boland A, Brown T, Oyee J, Bagust A, Dickson R. (2015) A systematic review of the clinical effectiveness of first-line chemotherapy for adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *Thorax* 70(4):359–367.
68. Andersohn F, Mann H, Mitsudomi T, Mok TSK, Yang JC-H, Papadakis K, Hoyle C. (2016) Adjusted indirect comparison using propensity score matching of osimertinib to doublet chemotherapy in patients with EGFRm T790M NSCLC who have progressed after EGFR-TKI. *Ann Oncol* 27(suppl_6):
69. Krzakowski M, Warzocha K. (2015) PTOK. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. Andrzej Kawecki, Maciej Krzakowski. Leczenie wspomagające. TOM 1. Aktualizacja na dzień 26.02.2015. PTOK Dostęp: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_16_Leczenie%20wspomagajace_internet_2014_2015.pdf
70. de Boer-Dennert M, de Wit R, Schmitz PI, Djontono J, v Beurden V, Stoter G, Verweij J. (1997) Patient perceptions of the side-effects of chemotherapy: the influence of 5HT3 antagonists. *Br. J. Cancer* 76(8):1055–1061.
71. NICE. (2016) Osimertinib for treating locally advanced or metastatic EGFR T790M mutation-positive non-small-cell lung cancer (TA416) 2016. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta416/resources/osimertinib-for-treating-locally-advanced-or-metastatic-egfr-t790m-mutationpositive-nonsmallcell-lung-cancer-82604606585029> (24.11.2016).
72. Ahn MJ, Tsai CM, Yang JCH, Shepherd FA, Satouchi M, Kim DW, Bazhenova L, Hirashima T, Rukazenzov Y, Cantarini M, Mann H, Ramalingam SS, Mitsudomi T, Jänne PA, Goss GD. (2015) 3083 AZD9291 activity in patients with EGFR-mutant advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) and brain metastases: Data from Phase II studies. *European Journal of Cancer* 51:S625–S626.
73. Cross D, Ashton S, Nebhan C, Eberlein C, Finlay MRV, Hughes G, Jacobs V, Mellor M, Brewer MR, Meador C, Orme J, Spitzler P, Powell S, Rahi A, Taylor P, i in. (2013) Abstract A109: AZD9291: an irreversible, potent and selective third generation tyrosine kinase inhibitor (TKI) targeting EGFR activating (EGFRm+) and resistance (T790M) mutations in advanced lung adenocarcinoma. *Mol Cancer Ther* 12(11 Supplement):A109–A109.
74. Giroux Leprieur E, Cortot AB, Cadranel J, Wislez M. (2016) [Osimertinib (Tagrisso®): Activity, indication and modality of use in non-small cell lung cancer]. *Bull Cancer* 103(10):815–821.
75. (2015) AstraZeneca halts two lung cancer drug trials. *Lancet Respir Med* 3(12):926.
76. NIHR. (2015) AZD9291 for locally advanced or metastatic, EGFR and T790M mutation positive non-small cell lung cancer – second line - Horizon Scanning Research & Intelligence Centre.
77. Palakurthi SS, Xu M, Redig A, Dills M, Gokhale P, Choi J, Ogino A, Kuang Y, Feeney N, Paweletz C, Kirschmeier P, English J, Cross D, Janne PA. (2015) Abstract A105: Credentialing the concept of “co-clinical trials”: Utility of lung cancer PDX models derived from patients on AZD9291 clinical trials. *Mol Cancer Ther* 14(12 Supplement 2):A105–A105.
78. Piotrowska Z, Drapkin B, Engelman JA, Nagy RJ, Lanman RB, Sequist LV. (2016) Plasma T790M Result Alters Treatment Options in a Previously T790 Wild-Type EGFR-Mutant Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology* 11(8):e95–e97.
79. Ramalingam SS, Rukazenzov Y, Thomas K, Soria J-C. (2015) A randomized, phase III study (FLAURA) of AZD9291, a novel EGFR-TKI, versus gefitinib or erlotinib in treatment-naïve patients with advanced non-small cell lung cancer and an EGFR-TKI-sensitizing mutation. *J. Clin. Oncol.* 33(suppl; abstr TPS8102):
80. Remon J, Planchard D. (2015) AZD9291 in EGFR-mutant advanced non-small-cell lung cancer patients. *Future Oncol* 11(22):3069–3081.
81. Ryden A, Braam L, Martin M, Walding A. (2015) 1551 Patient experience of symptoms and side effects when treated with AZD9291 for advanced non-small-cell lung cancer: A qualitative interview sub-study. *European Journal of Cancer* 51:S221.

82. Tan DSW, Yom SS, Tsao MS, Pass HI, Kelly K, Peled N, Yung RC, Wistuba II, Yatabe Y, Unger M, Mack PC, Wynes MW, Mitsudomi T, Weder W, Yankelevitz D, i in. (2016) The International Association for the Study of Lung Cancer Consensus Statement on Optimizing Management of EGFR Mutation-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: Status in 2016. *J Thorac Oncol* 11(7):946–963.
83. Villadolid J, Ersek JL, Fong MK, Sirianno L, Story ES. (2015) Management of hyperglycemia from epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors (TKIs) targeting T790M-mediated resistance. *Transl Lung Cancer Res* 4(5):576–583.
84. Wang S, Song Y, Yan F, Liu D. (2016) Mechanisms of resistance to third-generation EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Front Med*.
85. Wang S, Cang S, Liu D. (2016) Third-generation inhibitors targeting EGFR T790M mutation in advanced non-small cell lung cancer. *J Hematol Oncol* 9:.
86. Wu Y-L, Papadimitrakopoulou VA, Ghiorghiu S, Templeton A, Mok TSK. (2015) 140TiP AURA3 design: a randomised, phase iii study of azd9291 versus second-line chemotherapy for patients (pts) with egfr-tki-resistant (t790m) advanced non-small cell lung cancer. *Ann Oncol* 26(suppl 1):i43–i43.
87. Noonan SA, Sachs PB, Camidge DR. (2016) Transient Asymptomatic Pulmonary Opacities Occurring during Osimertinib Treatment. *J Thorac Oncol* 11(12):2253–2258.
88. Ramalingam SS, Yang JC-H, Lee CK, Kurata T, Kim D-W, John T, Nogami N, Ohe Y, Rukazenzov Y, Frewer P, Cantarini M, Ghiorghiu S, Janne PA. (2015) AZD9291, a mutant-selective EGFR inhibitor, as first-line treatment for EGFR mutation-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Results from a phase 1 expansion cohort. *J. Clin. Oncol.* 33(suppl; abstr 8000):
89. Ramalingam SS, Yang CH, Lee C, Kurata T. AZD9291 in treatment-naïve EGFRm advanced NSCLC: AURA first-line cohort. *Journal of Thoracic Oncology* 10(9 Supplement 2):S319.
90. Ramalingam S., Rukazenzov Y, Thomas, Soria JC. (2015) AZD9291, A third generation EGFR inhibitor, versus gefitinib or erlotinib in treatment-naïve patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (nscLc) harbouring an egfr-tki-sensitising mutation (EGFRm): a randomised, phase III study (FLAURA). *Annals of Oncology* 26(Supplement 1):i43.
91. Ramalingam S, Yang JC-H, Lee CK, Kurata T, Kim D-W, John T, Nogami N, Ohe Y, Jänne PA. (2016) LBA1_PR: Osimertinib as first-line treatment for EGFR mutation-positive advanced NSCLC: updated efficacy and safety results from two Phase I expansion cohorts. *Journal of Thoracic Oncology* 11(4):S152.
92. Gou L-Y, Li A-N, Yang J-J, Zhang X-C, Su J, Yan H-H, Xie Z, Lou N-N, Liu S-Y, Dong Z-Y, Gao H-F, Zhou Q, Zhong W-Z, Xu C-R, Wu Y-L. (2016) The coexistence of MET over-expression and an EGFR T790M mutation is related to acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors in advanced non-small cell lung cancer. *Oncotarget*.
93. Harvey RD, Isambert N, Rafii S, Vansteenkiste JF, Dickinson PA, Bui K, Weilert D, So K, Thomas K, Vishwanathan K. (2016) Effect of multiple-dose osimertinib (AZD9291) on the pharmacokinetics (PK) of simvastatin and rosuvastatin. *J. Clin. Oncol.* 34(suppl; abstr e14098):
94. Liao B-C, Lee J-H, Lin C-C, Chen Y-F, Chang C-H, Ho C-C, Shih J-Y, Yu C-J, Yang JC-H. (2015) Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors for Non-Small-Cell Lung Cancer Patients with Leptomeningeal Carcinomatosis. *J Thorac Oncol* 10(12):1754–1761.
95. Dearden SP, Brown H, Cole R, Jenkins S. (2014) EGFR T790M mutation testing within a phase I study with AZD9291. *J. Clin. Oncol.* 32(suppl; abstr e19051):
96. Janne PA, Ramalingam SS, Yang JC-H, Ahn M-J, Kim D-W, Kim S-W, Planchard D, Ohe Y, Felip E, Watkins C, Cantarini M, Ghiorghiu S, Ranson M. (2014) Clinical activity of the mutant-selective EGFR inhibitor AZD9291 in patients (pts) with EGFR inhibitor-resistant non-small cell lung cancer (NSCLC). *J. Clin. Oncol.* 32:5s(suppl; abstr 8009^):
97. Jänne PA, Felip E, Kim D-W, John T, Haggstrom DE, Ahn M-J, Thress KS, Jenkins SC, Mann H, Cantarini MV, Dearden SP, Yang JC-H. (2015) Abstract B105: Characterization of the activity of AZD9291 in patients (pts) with T790M 'negative' advanced non-small cell lung cancer (aNSCLC). *Mol Cancer Ther* 14(12 Supplement 2):B105–B105.
98. Jenkins S, Yang J, Ramalingam S, Yu K, Patel S, Weston S, Lawrance R, Cantarini M, Jänne P, Mitsudomi T. (2016) 134O_PR: Plasma ctDNA analysis for detection of EGFR T790M mutation in patients (pts) with EGFR mutation-positive advanced non-small cell lung cancer (aNSCLC). *J Thorac Oncol* 11(4 Suppl):S153–154.
99. Kim TM, Song A, Kim D-W, Kim S, Ahn Y-O, Keam B, Jeon YK, Lee S-H, Chung DH, Heo DS. (2015) Mechanisms of Acquired Resistance to AZD9291: A Mutation-Selective, Irreversible EGFR Inhibitor. *J Thorac Oncol* 10(12):1736–1744.
100. Oxnard GF, Thress K, Paweletz C, Stretson D. (2015) Mechanisms of acquired resistance to AZD9291 in EGFR T790M positive lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology* 10(9 Supplement 2):S207.
101. Oxnard GR, Thress KS, Alden RS, Lawrance R, Paweletz CP, Cantarini M, Yang JC-H, Barrett JC, Jänne PA. (2016) Association Between Plasma Genotyping and Outcomes of Treatment With Osimertinib (AZD9291) in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J. Clin. Oncol.* 34(28):3375–3382.

102. Planchard D, Brown KH, Kim D-W, Kim S-W, Ohe Y, Felip E, Leese P, Cantarini M, Vishwanathan K, Jänne PA, Ranson M, Dickinson PA. (2016) Osimertinib Western and Asian clinical pharmacokinetics in patients and healthy volunteers: implications for formulation, dose, and dosing frequency in pivotal clinical studies. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 77(4):767–776.
103. Ranson M, Pao W, Kim D. (2013) AZD9291: An irreversible, potent and selective tyrosine kinase inhibitor (TKI) of activating (EGFRM+) and resistance (T790M) mutations in advanced NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology* 8(Supplement 2):
104. Ranson M, Pao W, Kim D., Ohe Y. (2013) Preliminary results from a Phase I study with AZD9291: An irreversible inhibitor of epidermal growth factor receptor (EGFR) activating and resistance mutations in non-small cell lung cancer (NSCLC). Abstract LBA33. *Eur J Cancer* 49:S15.
105. Stewart E., Labbe C, Brown C, Perez-Cosio A. (2015) Patient-reported health utility scores (HUS) in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients with epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations by drug therapy. Abstract 88. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 24:52.
106. Tarcic G, Peled N, Barbash Z, Edelheit O, Vidne M, Kramer MR. (2016) Functional profiling of oncogenic mutations in lung cancer patients (NCT02274025): Interim results. *J. Clin. Oncol.* 34(suppl; abstr e20066):
107. Thress K, Leeson J, Geradts J, Schuler M, Ahn M, Wolf J, Gold K, Yang J, Blackhall FH, Su W, Jacobs V, Smith N, Angell H, Brown K, Vishwanathan K, i in. (2015) Design, execution, and preliminary biomarker results from paired tumor biopsy cohorts of the AZD9291 AURA trial. *Journal of Thoracic Oncology*.
108. Vishwanathan K, Dickinson PA, Bui K, Weilert DK, So K, Thomas K, Lisbon EA, Plummer R. (2015) Abstract B153: Effect of food and gastric pH modifiers on the pharmacokinetics of AZD9291. *Mol Cancer Ther* 14(12 Supplement 2):B153–B153.
109. Vishwanathan K, Yang JC-H, Lee J-S, Krebs M, Dickinson PA, Bui K, Weilert D, So K, Thomas K, Harvey RD. (2016) Effect of itraconazole or rifampicin on the pharmacokinetics (PK) of osimertinib (AZD9291). *J. Clin. Oncol.* 34(suppl; abstr e14100):
110. Yang JC-H, Kim D-W, Kim S-W, Cho BC, Lee J-S, Ye X, Yin X, Yang Z, Jiang H, Ahn M-J. (2016) Osimertinib activity in patients (pts) with leptomeningeal (LM) disease from non-small cell lung cancer (NSCLC): Updated results from BLOOM, a phase I study. *J. Clin. Oncol.* 34(suppl; abstr 9002):
111. IQWIG. (2016) Osimertinib (Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V.
112. Osimertinib (AZD9291) in First-line Locally Advanced or Metastatic NSCLC Patients With EGFR and EGFR T790M. NCT02841579. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02841579?term=Osimertinib&rslt=Without&rank=1> (25.11.2016).
113. Osimertinib in First and Second Line Treatment of NSCLC Harboring EGFR Mutations From Circulating Tumor DNA. NCT02769286. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02769286?term=Osimertinib&rslt=Without&rank=2> (25.11.2016).
114. Oral Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors, AZD3759 or AZD9291, in Patients Who Have Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. NCT02228369. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02228369?term=Osimertinib&rslt=Without&cond=lung+cancer&rank=4> (28.11.2016).
115. Open Label, Multinational, Multicenter, Real World Treatment Study of Single Agent AZD9291 for Patients with Advanced/Metastatic Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) T790M Mutation-Positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Who Have Received Prior Therapy with an EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor (EGFR-TKI). 2015-001407-31. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-001407-31/SE> (9.12.2016).
116. Real World Treatment Study of AZD9291 for Advanced/Metastatic EGFR T790M Mutation NSCLC. NCT02474355. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02474355?term=Osimertinib&rslt=Without&cond=lung+cancer&rank=7> (28.11.2016).
117. AZD9291 Versus Placebo in Patients With Stage IB-IIIa Non-small Cell Lung Carcinoma, Following Complete Tumour Resection With or Without Adjuvant Chemotherapy. NCT02511106. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02511106?term=Osimertinib&rslt=Without&cond=lung+cancer&rank=12> (28.11.2016).
118. A Phase III, double-blind, randomized, placebo-controlled multi-centre, study to assess the efficacy and safety of AZD9291 versus Placebo, in patients with Epidermal Growth Factor Receptor Mutation Positive stage IB-IIIa non-small cell lung carcinoma, following complete tumour resection with or without adjuvant chemotherapy (ADAURA). 2015-000662-65. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-000662-65/BE> (9.12.2016).
119. AZD9291, an Irreversible EGFR-TKI, in Relapsed EGFR-mutated Non-small Cell Lung Cancer Patients Previously Treated With an EGFR-TKI, Coupled to Extensive Translational Studies. NCT02504346. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02504346?term=Osimertinib&rslt=Without&cond=lung+cancer&rank=13> (28.11.2016).
120. Immune-Modulated Study of Selected Small Molecules (Gefitinib, AZD9291, or Selumetinib + Docetaxel) or a 1st Immune-Mediated Therapy (IMT; Tremelimumab) With a Sequential Switch to a 2nd IMT (MEDI4736)

- in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. NCT02179671. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02179671?term=Osimertinib&rslt=Without&cond=lung+cancer&rank=16> (28.11.2016).
121. A Phase III, Open Label, Randomized Study of AZD9291 versus Platinum-Based Doublet Chemotherapy for Patients with Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer whose Disease has Progressed with Previous Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy and whose Tumours harbour a T790M mutation within the Epidermal Growth Factor Receptor Gene (AURA3). 2014-000594-39. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-000594-39/DE> (9.12.2016).
122. KOREA Study (Korea Osimertinib Real World Evidence Study to Assess Safety and Efficacy). NCT02777567. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02777567?term=Osimertinib&rslt=Without&cond=lung+cancer&rank=19> (28.11.2016).
123. Intracranial Activity of AZD9291 (TAGRISSO) in Advanced EGFRm NSCLC Patients With Asymptomatic Brain Metastases. NCT02736513. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02736513?term=Osimertinib&rslt=Without&cond=lung+cancer&rank=20> (28.11.2016).
124. Neo-adjuvant Trial With AZD9291 in EGFRm+ Stage IIIA/B NSCLC. NCT02824952. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02824952?term=Osimertinib&rslt=Without&cond=lung+cancer&rank=22> (28.11.2016).
125. A longitudinal study evaluating molecular changes associated with resistance to first and third (AZD9291) generation EGFR TKIs in patients with EGFR mutant NSCLC using „liquid biopsy”. 2016-001335-12. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-001335-12/GR> (9.12.2016).
126. Liquid Biopsy as a Tool to Evaluate Resistance to First and Third (AZD9291) (EGFR) (TKIs) in (EGFR) Mutant NSCLC. NCT02771314. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02771314?rslt=Without&cond=lung+cancer&intr=osimertinib&rank=21> (8.12.2016).
127. Osimertinib or Docetaxel-bevacizumab as Third-line Treatment in EGFR T790M Mutated Non-Small Cell Lung Cancer. NCT02959749. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02959749?rslt=Without&cond=lung+cancer&intr=osimertinib&rank=23> (8.12.2016).
128. Osimertinib With or Without Bevacizumab in Treating Patients With EGFR Positive Non-small Cell Lung Cancer and Brain Metastases. NCT02971501. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02971501?rslt=Without&cond=lung+cancer&intr=osimertinib&rank=25> (8.12.2016).
129. Phase II Study of AZD9291 in Advanced Stage NSCLC With EGFR and T790M Mutations Detected in Plasma Ct-DNA. NCT02811354. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02811354?rslt=Without&cond=lung+cancer&intr=osimertinib&rank=27> (9.12.2016).
130. Open Label, Prospective Study to Investigate Efficacy and Safety of AZD9291 in BM From NSCLC Patients With EGFR T790M. NCT02972333. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02972333?rslt=Without&cond=lung+cancer&intr=osimertinib&rank=28> (9.12.2016).
131. Study of AZD9291 Plus MEDI4736 Versus AZD9291 Monotherapy in NSCLC After Previous EGFR TKI Therapy in T790M Mutation Positive Tumours. NCT02454933. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02454933?rslt=Without&cond=lung+cancer&intr=osimertinib&rank=30> (9.12.2016).
132. National Lung Matrix Trial: Multi-drug Phase II Trial in Non-Small Cell Lung Cancer. NCT02664935. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02664935?rslt=Without&cond=lung+cancer&intr=osimertinib&rank=31> (9.12.2016).
133. A phase IIa clinical trial to evaluate the safety and efficacy of osimertinib (AZD9291) in first-line patients with EGFR mutation-positive locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer and concomitant EGFR T790M mutation at time of diagnosis (AZENT study). 2015-004828-66. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-004828-66/ES> (9.12.2016).
134. AZD9291, an irreversible EGFR-TKI, in relapsed EGFR-mutated non-small cell lung cancer patients previously treated with an EGFR-TKI, coupled to extensive translational studies. 2015-000307-10. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-000307-10/NO> (9.12.2016).
135. A Phase II, Open Label, Single-arm Study to Assess the Safety and Efficacy of AZD9291 in Patients with EGFRm+/T790M+, Locally Advanced or Metastatic NSCLC who have Progressed Following Prior Therapy with an Approved Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor Agent. 2014-000531-17. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-000531-17/IT> (9.12.2016).
136. A Phase I/II, Open-Label, Multicentre Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Anti-tumour Activity of Ascending Doses of AZD9291 in Patients with Advanced Non Small Cell Lung Cancer who have Progressed Following Prior Therapy with an Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase

Inhibitor Agent (AURA). 2012-004628-39. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-004628-39/DE> (9.12.2016).

137. A phase III, double-blind, randomised study to assess the efficacy and safety of AZD9291 versus a standard of care Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor as first-line treatment in patients with Epidermal Growth Factor Receptor Mutation Positive, locally advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. 2014-002694-11. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-002694-11/HU> (9.12.2016).

12. SPIS TABEL I RYSUNKÓW

Tabela 1.	Zakres analizy klinicznej (PICO).....	15
Tabela 2.	Badania włączone do analizy klinicznej.....	21
Tabela 3.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania RCT AURA3 na podstawie Cochrane Handbook.....	24
Tabela 4.	Charakterystyka badań klinicznych i obserwacyjnych włączonych do analizy klinicznej.....	27
Tabela 5.	Przeżycie wolne od progresji dla porównania OZM vs P-CTH u pacjentów z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI.....	28
Tabela 6.	Estymowane z krzywej Kaplana-Meiera odsetki pacjentów wolnych od progresji dla porównania OZM vs P-CTH u pacjentów z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI.....	29
Tabela 7.	Analiza w podgrupach dla przeżycia wolnego od progresji (PFS) – porównanie OZM vs P-CTH u pacjentów z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI.....	29
Tabela 8.	Odpowiedź na leczenie dla porównania OZM vs P-CTH u pacjentów z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI (ocena badacza).....	30
Tabela 9.	Czas do uzyskania odpowiedzi (TTR) i czas trwania obiektywnej odpowiedzi na leczenie (DOR) dla porównania OZM vs P-CTH u pacjentów z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI (ocena badacza).....	31
Tabela 10.	Wpływ leczenia na zmniejszenie wielkości guza (najlepsza % zmiana vs baseline) dla porównania OZM vs P-CTH u pacjentów z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI.....	31
Tabela 11.	Jakość życia mierzona za pomocą kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 oraz EORTC QLQ-LC13 dla porównania OZM vs P-CTH u pacjentów z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI –zmiana wartości wyników względem wartości początkowej.....	32
Tabela 12.	Przerwanie terapii dla porównania OZM vs P-CTH u pacjentów z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI.....	32
Tabela 13.	Czas ekspozycji na leczenie dla porównania OZM vs P-CTH u pacjentów z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI.....	33
Tabela 14.	Zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 10\%$ pacjentów w którejkolwiek z grup ogółem oraz ≥ 3 . stopnia dla porównania OZM vs P-CTH u pacjentów z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI.....	34
Tabela 15.	Zdarzenia niepożądane uznane za prawdopodobnie związane z leczeniem w ocenie badacza występujące u $\geq 10\%$ pacjentów w którejkolwiek z grup dla porównania OZM vs P-CTH u pacjentów z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI.....	35
Tabela 16.	Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania dla porównania OZM vs P-CTH u pacjentów z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI.....	37
Tabela 17.	Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) występujące u $\geq 1\%$ pacjentów w którejkolwiek z grup dla porównania OZM vs P-CTH u pacjentów z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI.....	37
Tabela 18.	Przeżycie całkowite oraz estymowane odsetki chorych pozostających przy życiu u pacjentów leczonych OZM z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI – analiza uzupełniająca (efektywność kliniczna).....	38
Tabela 19.	Przeżycie całkowite u pacjentów leczonych OZM z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI – analiza uzupełniająca (efektywność rzeczywista).....	38
Tabela 20.	Przeżycie wolne od progresji u pacjentów leczonych OZM z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI – analiza uzupełniająca (efektywność rzeczywista).....	38
Tabela 21.	Przeżycie wolne od progresji oraz estymowane odsetki chorych pozostających bez progresji u pacjentów leczonych OZM z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI – analiza uzupełniająca (efektywność kliniczna).....	39
Tabela 22.	Odpowiedź na leczenie (ORR) i czas trwania obiektywnej odpowiedzi na leczenie (DOR) OZM u pacjentów z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI – analiza uzupełniająca (efektywność kliniczna).....	40

Tabela 23.	Odpowiedź na leczenie OZM u pacjentów z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI – analiza uzupełniająca (efektywność rzeczywista).....	40
Tabela 24.	Wpływ leczenia na zmniejszenie wielkości guza (najlepsza % zmiana vs baseline) dla OZM u pacjentów z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI – analiza uzupełniająca (efektywność kliniczna).....	41
Tabela 25.	Jakość życia mierzona za pomocą kwestionariuszy EORTC QLQ-LC13 oraz EORTC QLQ-C30 w badaniu AURA2 (≥II linia leczenia, w tym 32% II linia) dla OZM u pacjentów z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI – średnia zmiana wartości wyników w 54 tyg. badania względem wartości początkowej – analiza uzupełniająca (efektywność kliniczna).....	43
Tabela 26.	Jakość życia mierzona za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-LC13 w badaniach AURA2 (≥II linia leczenia, w tym 32% II linia) oraz AURAex (≥II linia leczenia, w tym 30% II linia) dla OZM u pacjentów z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI – analiza uzupełniająca (efektywność kliniczna).....	43
Tabela 27.	Jakość życia mierzona za pomocą kwestionariusza EQ-5D-5L oraz EQ-VAS w badaniu AURA2 (II linia leczenia) dla OZM u pacjentów z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI – analiza uzupełniająca (efektywność kliniczna).....	44
Tabela 28.	Przerwanie terapii OZM u pacjentów z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI – analiza uzupełniająca (efektywność kliniczna).....	44
Tabela 29.	Przerwanie terapii OZM u pacjentów z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI – analiza uzupełniająca (efektywność rzeczywista).....	45
Tabela 30.	Najczęściej raportowane AE u pacjentów z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR leczonych OZM po niepowodzeniu EGFR-TKI – analiza uzupełniająca (efektywność kliniczna oraz rzeczywista).....	45
Tabela 31.	Bezpieczeństwo terapii ogółem u pacjentów z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR leczonych OZM po niepowodzeniu EGFR-TKI – analiza uzupełniająca (efektywność kliniczna i rzeczywista).....	46
Tabela 32.	Charakterystyka odnalezionych opracowań wtórnych.....	53
Tabela 33.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 dla analizy klinicznej.....	60
Tabela 34.	Wynik wyszukiwania w bazie MEDLINE (przez PubMed).....	72
Tabela 35.	Wynik wyszukiwania w bazie Embase.....	72
Tabela 36.	Wynik wyszukiwania w bazie Cochrane.....	72
Tabela 37.	Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych i producentów leków.....	73
Tabela 38.	Charakterystyka badań dla OZM ocenianego w ramach efektywności rzeczywistej.....	90
Tabela 39.	Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych.....	94
Tabela 40.	Formularz do ekstrakcji danych związanych z czasem.....	94
Tabela 41.	Formularz do oceny wiarygodności badań randomizowanych wg Cochrane.....	94
Tabela 42.	Formularz oceny wiarygodności badań jednoramiennych w skali NICE.....	94
Tabela 43.	Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia dla porównania OZM vs P-CTH u pacjentów z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI.....	95
Tabela 44.	Zdarzenia niepożądane 1., 2. oraz ≥3. stopnia ogółem dla porównania OZM vs P-CTH u pacjentów z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI.....	95
Tabela 45.	Zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane z leczeniem prowadzące do przerwania terapii dla porównania OZM vs P-CTH u pacjentów z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI.....	95
Tabela 46.	Śmiertelne zdarzenia niepożądane dla porównania OZM vs P-CTH u pacjentów z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI.....	96
Tabela 47.	Czas ekspozycji na leczenie OZM u pacjentów z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI – analiza uzupełniająca (efektywność kliniczna).....	96
Tabela 48.	Czas ekspozycji na leczenie OZM u pacjentów z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI – analiza uzupełniająca (efektywność rzeczywista).....	97
Tabela 49.	Ogólne zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych OZM z NDRP z mutacją T790M* w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI (AURA).....	97
Tabela 50.	Zdarzenia niepożądane występujące u ≥10% pacjentów leczonych OZM z NDRP z mutacją T790M* w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI (AURA).....	97
Tabela 51.	Zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych OZM z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI (AURAex).....	98

Tabela 52.	Zgon u pacjentów leczonych OZM z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI (AURA2)	98
Tabela 53.	Ogólne zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych OZM z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI (AURA2)	99
Tabela 54.	Zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane z leczeniem w ocenie badacza występujące u pacjentów leczonych OZM z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI (AURA2)	99
Tabela 55.	Najczęstsze zdarzenia niepożądane 3–4. stopnia występujące u pacjentów leczonych OZM z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI (AURA2).....	100
Tabela 56.	Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania występujące u pacjentów leczonych OZM z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI (AURA2).....	101
Tabela 57.	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania terapii OZM u pacjentów z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI (AURA2)	101
Tabela 58.	Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) prawdopodobnie związane z leczeniem OZM u pacjentów z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI (AURA2).....	101
Tabela 59.	Śmiertelne zdarzenia niepożądane u pacjentów leczonych OZM z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI (AURA2).....	102
Tabela 60.	Zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych OZM z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI (AURA2 + AURAex)	102
Tabela 61.	Ogólne zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych OZM z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI (AURA17)	102
Tabela 62.	Zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych OZM z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI (AURA17).....	103
Tabela 63.	Ogólne zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych OZM z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI (Planchard 2016 (ATU Francja)).....	103
Tabela 64.	Ogólne zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych OZM z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI (Santos 2016 (EAP USA))	104
Tabela 65.	Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) związane z leczeniem OZM u pacjentów z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI (Santos 2016 (EAP USA))	104
Tabela 66.	Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia	104
Tabela 67.,	Zestawienie badań w toku dotyczących ozymertynibu stosowanego w monoterapii raka płuca	107
Rysunek 1.	Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA [47].....	22
Rysunek 2.	Schemat badania AURA i AURAex	25
Rysunek 3.	Analiza w podgrupach dla przeżycia wolnego od progresji – porównanie OZM vs P-CTH u pacjentów z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI	29
Rysunek 4.	Wpływ leczenia na zmniejszenie wielkości guza (najlepsza % zmiana vs baseline) dla porównania OZM (A) vs P-CTH (B) u pacjentów z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI.....	31
Rysunek 5.	Wpływ leczenia na zmniejszenie wielkości guza (najlepsza % zmiana vs baseline) dla OZM u pacjentów z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI (badanie AURA2) – analiza uzupełniająca (efektywność kliniczna).....	41
Rysunek 6.	Wpływ leczenia na zmniejszenie wielkości guza (najlepsza % zmiana vs baseline) dla OZM u pacjentów z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI (badanie AURA2 + AURAex) – analiza uzupełniająca (efektywność kliniczna).....	42

13. ANEKS

13.1. Strategia wyszukiwania badań

Tabela 34.
Wynik wyszukiwania w bazie MEDLINE (przez PubMed)

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#1	osimertin b	65
#2	"osimertinib" [Supplementary Concept]	6
#3	mereletinib	0
#4	AZD9291	81
#5	„AZD-9291”	1
#6	Tagrisso	65
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	122
Data przeszukania: 25.11.2016		

Tabela 35.
Wynik wyszukiwania w bazie Embase

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'osimertin b'/ exp AND [embase]/lim	338
#2	osimertinib AND [embase]/lim	345
#3	mereletin b AND [embase]/lim	23
#4	azd9291 AND [embase]/lim	160
#5	'azd-9291' AND [embase]/lim	162
#6	tagrisso AND [embase]/lim	20
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	379
Data przeszukania: 25.11.2016		

Tabela 36.
Wynik wyszukiwania w bazie Cochrane

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#1	osimertin b	8
#2	mereletinib	1
#3	AZD9291	9
#4	„AZD-9291”	2
#5	Tagrisso	0

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	12
Data przeszukania: 25.11.2016		

Tabela 37.
Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych i producentów leków

Towarzystwo naukowe / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań)	Data przeszukania
Towarzystwa naukowe			
ASCO – American Society of Clinical Oncology	Osimertinib	14 (2)	25.11.2016
	Tagrisso	2 (0)	
	AZD9291	26 (1)	
ESMO – The European Society for Medical Oncology	Osimertinib	9 (0)	25.11.2016
	Tagrisso	3 (0)	
	AZD9291	10 (0)	
Rejestry badań klinicznych na stronach internetowych producentów leków			
AstraZeneca http://www.astrazenecaclinicaltrials.com/ST/Submission/SearchResults	Osimertinib	4 (0)	25.11.2016
	Tagrisso	4 (0)	
	AZD9291	27 (0)	

13.2. Charakterystyka badań włączonych do analizy

AURA3	
Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie fazy III porównujące skuteczność i bezpieczeństwo OZM ze schematem dwulekowym zawierającym z pochodną platyny (P-CTH)	
Badanie AURA3 jest w toku. Dostępne są wyniki dla analizy śródkrokowej (data odcięcia 15 kwietnia 2016 roku)	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<p>1) Potwierdzony histologicznie lub cytologicznie NDRP; 2) Stopień zaawansowania w stopniu zaawansowania IIIB lub IV; 3) radiologicznie potwierdzona progresja choroby, występująca po stosowaniu w I linii leczenia inhibitora EGFR (EGFR TKI) oraz brak późniejszego leczenia; 4) Potwierdzona diagnoza niepłaskonabłonkowego NDRP (możliwość stosowania dwulekowej CTH z zastosowaniem PMX); 5) Potwierdzona mutacja EGFR z określoną wrażliwością na EGFR TKI; 6) potwierdzona centralnie (za pomocą cobas EGFR Mutation Test) mutacja T790M; 7) Stan sprawności 0 lub 1 wg kryteriów WHO bez pogorszenia w ciągu ostatnich 2 tygodni oraz minimalny przewidywany pozostały czas życia; 8) Obecność co najmniej jednej zmiany nowotworowej nie poddawanej naświetleniu; 9) stosowanie odpowiednich metod antykoncepcji</p>	<p>1) Wcześniejsza neoadjuwantowa lub adjuwantowa CTH stosowana w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia I linii z zastosowaniem EGFR TKI; 2) Stosowanie wcześniej >I linii leczenia zaawansowanego NDRP; 3) Stosowanie zarejestrowanego EGFR TKI (np. erlotynibu, gefitynibu, afatynibu) w ciągu 8 dni lub w przybliżeniu przez okres pięciokrotności połowy życia przed otrzymaniem pierwszej dawki leku stosowanego w badaniu; 4) Stosowanie jakiegokolwiek leczenia eksperymentalnego lub innych leków przeciwnowotworowych z poprzednio stosowanego schematu leczenia lub innego badania w ciągu 14 dni przed otrzymaniem pierwszej dawki leku stosowanego w badaniu; 5) Wcześniejsze stosowanie OZM lub innego EGFR 3 generacji; 6) Stosowanie glikokortykosteroidów w leczeniu przerzutów do OUN w ciągu 4 tygodni przed otrzymaniem pierwszej dawki badanego leku; 7) Poważny zabieg chirurgiczny w ciągu 14 dni przed randomizacją; 8) Radioterapia ponad 30% szpiku kostnego lub z szerokim zakresem promieniowania w ciągu 4 tygodni od włączenia do badania; 9) Stosowanie obecnie (lub brak możliwości przerwania stosowania co najmniej 1 tydzień przed podaniem pierwszej dawki AZD9291) leków lub suplementów ziołowych, o których wiadomo, że są silnymi inhibitorami lub induktorami CYP3A4; 10) Wszelkie zdarzenia niepożądane wynikające wcześniejszej terapii większe niż stopień CTCAE 1 (z wyjątkiem łysienia w stopniu 2) w chwili rozpoczęcia udziału w badaniu; 11) wsze kie objawy ciężkich lub niekontrolowanych chorób ogólnoustrojowych, w tym niekontrolowane nadciśnienie i aktywnych skłonność do krwawień, które w ocenie badacza sprawiają niepożądane w badaniu lub które mogłyby zagrozić zgodności z protokołem, lub aktywnego zakażenia, w tym zapalenie wątroby typu B, zapalenia wątroby typu C oraz HIV; 12) nudności i wymioty, przewlekłe choroby przewodu pokarmowego, niezdolność do polykania preparatu lub istotna resekcja jelita, która wyklucza odpowiednią absorpcję OZM; 13) Nieodpowiednie parametry kardiologiczne (w tym właściwe parametry odstępu QT); 14) Niewłaściwa wydolność narządowa i nieprawidłowe parametry laboratoryjne; 15) Nadwrażliwość na którykolwiek stosowany w badaniu lek; 16) Przeciwwskazania do PMX, CIS lub CRB; 17) Karmienie piersią; 18) Przeżyty przeszczep szpiku kostnego</p>

AURA3			
Charakterystyka populacji			
Grupa		OZM	P-CTH (P-CTH)
Liczba pacjentów		279	140
Wiek w latach, mediana (zakres)		62 (25–85)	63 (20–90)
Odsetek mężczyzn		38%	31%
Pochodzenie / rasa (% pacjentów)	Biała	32%	32%
	Azjatycka	65%	66%
	Inna	3%	2%
Stan sprawności wg WHO/ECOG	0	37%	40%
	1	63%	60%
Stan zaawansowania choroby (% pacjentów)	IIIB	5%	1%
	IV	95%	99%
Rodzaj NDRP (% pacjentów)	Gruczolakorak^a	83%	87%
	Rak wielkokomórkowy	bd	bd
	Rak płaskonabłonkowy NOS	1%	0%
	Inne^b	16%	13%
Mutacja EGFR (% pacjentów)		100%	100%
Mutacja T790M EGFR (% pacjentów)		99% ^c	99% ^c
Rodzaje innych mutacji EGFR (% pacjentów)	Del w egzonie 19	68%	62%
	Leu858Arg	30%	32%
	Gly719X	1%	1%
	Ser768ILL	<1%	1%
	Insercja w egzonie 20	<1%	1%
Palenie tytoniu/papierosów (% pacjentów)	TAK (w przeszłości lub obecnie)	32%	33%
	NIE (nigdy nie palono papierosów)	68%	67%
	Status nieznan	0%	0%
Linia leczenia NDRP (% pacjentów)	I	0%	0%
	II	96%	96%
	≥III^d	4%	4%
Wcześniej stosowane leczenie EGFR (%pacjentów)	Gefitynib	59%	62%
	Erlotynib	34%	35%
	Afatynib	7%	3%
	Dacotynib	0%	0%
	Inne	0%	0%
Okres trwania choroby		bd	bd
Liczba wcześniej stosowanych linii leczenia (% pacjentów)	I	96%	96%
	II	3%	4%

AURA3			
	III	<1%	0%
Lokalizacja przerzutów (% pacjentów)	OUN	33%	36%
	Trzewia ^d	52%	57%
Interwencja i komparator			
Schemat badania	OZM vs P-CTH		
	Po randomizacji pacjenci otrzymywali leczenie OZM do momentu progresji lub nieakceptowanej toksyczności lub leczenie PMX w skojarzeniu z karboplatiną lub cisplatiną do momentu progresji lub nieakceptowanej toksyczności lub otrzymania 6 cykli leczenia. Pacjenci mogli otrzymywać stosowane w badaniu leczenie również po wystąpieniu progresji tak długo jak stosowanie tego leczenia przynosiło pacjentom kliniczną korzyść.		
Schemat leczenia	OZM w dawce 80 mg/dzień p.o	PMX w dawce 500 mg/m ² , i.v w skojarzeniu z karboplatiną (docelowy obszar ciała poniżej AUC5) lub w skojarzeniu z cisplatiną w dawce 75 mg/m ² . Schemat otrzymywany co 3 tygodnie, do momentu otrzymania 6 cykli leczenia.	
		Pacjenci po 4 cyklach, u których nie wystąpiła progresja choroby mogli otrzymywać leczenie podtrzymujące PMX wg zarejestrowanego dawkowania.	
		Schemat PMX + CIS przyjmowało 42/136 (31%) pacjentów otrzymujących leczenie	
		Schemat PMX + CRB przyjmowało 94/136 (69%) pacjentów otrzymujących leczenie	
Modyfikacje dawki	Przerwanie dawkowania: 76/279 (27%) – większość przypadków z powodu AE (14%); obniżenie dawki OZM do 40mg/dzień; 8/279 (3%) – wszystkie przypadki obniżenia dawki spowodowane AE		Opóźnienie w dawkowaniu:
		<ul style="list-style-type: none"> • PMX – 57/136 (42%) – AE (21%), • CIS – 16/42 (36%) – AE (12%), • CRB – 28/94 (30%) – AE (16%). 	Redukcja dawki:
		<ul style="list-style-type: none"> • PMX – 19/136 (14%) – AE (13%), • CIS – 12/42 (29%) – AE (29%), • CRB – 17/94 (18%) – AE (11%). 	
Kointerwencje	bd	bd	
Okres leczenia	Średnia: 8,6 mies. Mediana (zakres): 8,1 mies. (0,2–18,5)	Średnia: 4,8 mies. Mediana (zakres): 4,2 mies. (0,4–14,5) Mediana cykli:	
		<ul style="list-style-type: none"> • Mediana cykli PMX: 6,0 (mediana czasu leczenia podtrzymującego PMX: 3,1 mies. (+/- 4 cykle)), • Mediana cykli CIS: 4,0 • Mediana cykli CRB: 4,0 	
Okres obserwacji	Badanie w toku. Punkt odcięcia danych: 15 kwietnia 2016 roku: Mediana OB: 8,3 mies. (medianę podano łącznie dla wszystkich pacjentów)		
Cross-over	82/136 (60%) pacjentów grupy P-CTH, u których wystąpiła progresja rozpoczęło leczenie OZM (pacjenci zostali wcześniej poddani ocenie niezależnej komisji, przejście krzyżowe było możliwe co najmniej 14 dni od ostatniej dawki CTH)		
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	II A		
Metoda randomizacji (2 pkt)	TAK, randomizacja centralna metodą IVRS, w układzie 2:1 ze stratyfikacją ze względu na rasę/pochodzenie azjatyckie i nieazjatyckie		
Zaślepienie (0 pkt)	BRAK		
Utrata z badania n (%)	Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia:		
	<ul style="list-style-type: none"> • OZM: 0/279 (0%) • P-CTH: 4/140 (3%) 	Przerwanie terapii:	
	<ul style="list-style-type: none"> • OZM: 113/279 (41%) – obiektywna progresja choroby 77/279 (28%), AE 18/279 (6%), decyzja 		

AURA3	
	pacjenta 9/279 (3%) , inna przyczyna 8/279 (3%), poważne nieprzestrzeganie protokołu badania 1/279 (<1%) <ul style="list-style-type: none"> • P-CTH: 120/136 (88%) – obiektywna progresja choroby 83/136 (61%), AE 15/136 (11%), osiągnięcie maksymalnej liczby cykli CTH 10/136 (7%), decyzja pacjenta 9/140 (7%), inna przyczyna 3/136 (2%)
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania (1 pkt)	TAK
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Superiority</i>
Metoda analizy wyników	Skuteczność: ITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci), Bezpieczeństwo: mITT (bezpieczeństwo oceniane w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku)
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe
Ocena w skali Cochrane	ryzyko błędu selekcji (generowanie sekwencji losowej): Niejasne
	ryzyko błędu selekcji (utajnienie alokacji): Niskie
	ryzyko błędu wykonania (zaślepienie uczestników badania i personelu): Wysokie
	ryzyko błędu detekcji (zaślepienie podczas oceny punktów końcowych): Niskie
	ryzyko błędu utraty (niekompletne dane końcowe): Niskie
	ryzyko błędu raportowania (selektywne raportowanie): Niskie
	ryzyko innych błędów: Niskie
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (USA, Australia, Kanada, Chiny, Francja, Niemcy, Hong Kong, Węgry, Włochy, Japonia, Korea Płd., Meksyk, Holandia, Rosja, Hiszpania, Szwecja, Tajwan, Wielka Brytania)
Sponsor badania	AstraZeneca
I-rzędowy punkt końcowy	Przeżycie wolne od progresji (PFS) w ocenie badacza
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie wolne od progresji (PFS) w ocenie badacza i niezależnej komisji^e • Odpowiedź na leczenie w tym ORR, CR, PR, SD, zgon, czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR), czas do odpowiedzi na leczenie (TTR) oraz kontrola choroby (DCR), • Kurczenie guza (ang. <i>tumor shrinkage</i>) • Przeżycie całkowite (OS), • Toksyczność terapii (AE, SAE), • Jakość życia.
Metody oceny stosowane w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie wolne od progresji – kryteria RECIST 1.1, • Odpowiedź na leczenie – kryteria RECIST 1.1, • Kurczenie guza – kryteria RECIST 1.1, • Toksyczność terapii (AE) - kryteria CTCAE wersja 4.0, • Jakość życia – kwestionariusze EORTC QLQ-C30 i EORTC QLQ-Lung Cancer 13 items)
Inne	W ramach badania założono 3 analizy dla OS: <ul style="list-style-type: none"> • około 4 miesiące po punkcie odcięcia dla pierwotnej analizy PFS, • po wystąpieniu około 50% wymaganych przypadków zdarzeń (progresji lub zgonu), • po wystąpieniu około 70% wymaganych przypadków zdarzeń (progresji lub zgonu). Pierwszy punkt odcięcia dla OS to 2 września 2016 roku, jednak dane dla tej analizy nie są jeszcze dostępne.

AUC - obszar pod krzywą (*Area Under the Curve*); EORTC – *European Organization for Research and Treatment of Cancer*, IVRS – interaktywny system rozpoznawania głosu (ang. *Interactive Voice Response System*) Nie spreycyzowano inaczej.

b) W tym rodzaju gruczolakoraka: groniasty, brodawkowaty, oskrzelikowo-pęcherzykowy, lity z produkcją śluzu, brodawkowy NDRP; rak gruczołowy.

c) U 6 pacjentów (4 w grupie OZM i 2 w grupie PMX+ P) mutacja T790M nie została potwierdzona centralnie i zapisana w bazie danych. U trzech pacjentów (2 w grupie OZM i 1 w grupie P-CTH) potwierdzono T790M (T790M *positive*), pozostałych 3 pacjentów (2 w grupie OZM i 1 w grupie P-CTH) zostało błędnie włączonych do badania.

d) Pacjentów zakwalifikowano jako otrzymujących jedną poprzednią linię leczenia, w przypadku gdy otrzymali jedno z następujących rodzajów leczenia: CTH adjuwantowa lub neoadjuwantowa podawać mniej niż 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia EGFR TKI; więcej niż jedna EGFR-TKI (przejście z pierwszej generacji EGFR-TKI do drugiej generacji EGFR-TKI, lub ponownie EGFR-TKI po ponad 12 miesiącach przerwy w

leczeniu) podawana sekwencyjnie; lub dodanie środków przeciwnowotworowych takich jak CTH cytotoksyczna lub przeciwciało c-Met monoklonalne pod koniec poprzedniej monoterapii EGFR-TKI.
 e) Przerzuty poza klatkę piersiową do narządów mięsaszowych.
 f) Niezależna komisja przeprowadzała analizę wrażliwości PFS.

AURA2

Wielośrodkowe, nierandomizowane, jednoramienne, otwarte badanie fazy II badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo OZM

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
1) Wiek powyżej 18 lat; 2) Potwierdzony histologicznie lub cytologicznie NDRP w stopniu zaawansowania IIIB lub IV; 3) choroba mierzalna (ocena za pomocą CT lub MRI) wg kryteriów RECIST 1.1; 4) Stan sprawności 0 lub 1 wg kryteriów WHO bez pogorszenia w ciągu ostatnich 2 tygodni oraz minimalny przewidywany pozostały czas życia 12 tygodni; 5) Radiologiczne potwierdzenie progresji choroby (wg kryteriów RECIST 1.1) po wcześniej stosowanej w I linii terapii za pomocą zarejestrowanych inhibitorów EGFR; 6) Potwierdzona obecność aktywującej mutacji EGFR; 7) Potwierdzona centralnie obecność mutacji T790M (cobas EGFR Mutation Test); 8) Do badania włączani byli również badani z uciskiem rdzeniowym lub przerzutami do OUN, o ile te schorzenia przebiegały bezobjawowo i nie wymagają stosowania steroidów co najmniej 4 tygodnie przed otrzymaniem pierwszej dawki OZM	1) Stosowanie EGFR TKI w ciągu 8 dni lub pięciokrotności połowy czasu życia przed stosowaniem pierwszej dawki OZM; 2) Stosowanie CTH, leków badanych lub innych leków przeciwnowotworowych w ciągu 14 dni otrzymaniem pierwszej dawki OZM; 3) Wcześniejsze stosowanie OZM lub innego EGFR TKI ukierunkowanego na mutację T790M; 4) Występowanie w przeszłości śródmiąższowej choroby płuc; 5) Popromienne zapalenie płuc, które wymaga leczenia steroidami; 6) Jakiegokolwiek objawy aktywnej śródmiąższowej choroby płuc; 7) objawy poważnych lub niekontrolowanych chorób ogólnoustrojowych (w tym niekontrolowane nadciśnienie) lub aktywnych zakażeń (w tym zapalenie wątroby typu B i C, wirus HIV); 8) występowanie opornych nudności i wymiotów; 9) przewlekłe choroby przewodu pokarmowego lub poważna resekcja jelita; 10) czynniki, które zwiększają ryzyko wydłużenia odstępu QTc lub ryzyko zaburzeń rytmu serca; 11) niewystarczające rezerwy szpiku kostnego lub niewłaściwa czynności narządów, przejawiająca się: bezwzględną liczbą neutrofilów mniejsza niż $1 \times 5 \times 10^9$ komórek/L, liczba płytek krwi poniżej 100×10^9 komórek/L, poziom stężenia hemoglobiny poniżej 90 g/l, poziom stężenia aminotransferazy alaninowej większe niż 2 razy 5 X górna granica normy (ULN) przy braku dowodów na obecność li przerzutów do wątroby lub powyżej 5 x ULN przy obecności przerzutów do wątroby, poziom stężenia aminotransferazy asparaginianowej większa niż 2 razy 5 x ULN, jeśli nie można udowodnić przerzuty do wątroby lub powyżej 5 x ULN w przypadku obecności przerzutów do wątroby, poziom stężenia bilirubiny całkowitej większy niż 1 razy 5 x ULN jeśli nie ma przerzutów do wątroby lub większy niż 3 x ULN w obecności udokumentowanego zespołu Gilberta (niesprzężonego z hiperbilirubinemią) lub przerzutów do wątroby lub poziomu stężenia kreatyniny większym niż 1 razy 5 x ULN równocześnie z klirensiem kreatyniny poniżej 50 ml/min (mierzone lub obliczane przez równanie Cockcrofta i Gault; potwierdzeni klirensu kreatyniny wymagany tylko wtedy, gdy poziom stężenia kreatyniny był większy niż 1 razy 5 x ULN).

Charakterystyka populacji

Grupa	OZM	
Liczba pacjentów	210	
Wiek w latach, mediana (zakres)	64 (35–88)	
Odsetek mężczyzn	31%	
Pochodzenie / rasa (% pacjentów)	Biała	34%
	Azjatycka	63%
	Inna	3%
Stan sprawności wg WHO	0	40%
	1	61%
Stan zaawansowania choroby (% pacjentów)	IIIB	6%
	IV	94%
Rodzaj NDRP (% pacjentów)	Gruzołakorak	95%
	Rak wielkomórkowy	0%
	Rak gruczołowy	1%
	Rak płaskonabłonkowy	1%
	Inne	3%

AURA2		
Mutacja EGFR (% pacjentów)	100%	
Mutacja T790M EGFR (% pacjentów)	99% ^a	
Rodzaje mutacji EGFR współistniejących z T790M (% pacjentów)	Del w egzonie 19	65%
	Leu858Arg	32%
	Gly719X	2%
	Ser768ILL	1%
	Insercja w egzonie 20	1%
Palenie tytoniu/papierosów (% pacjentów)	TAK (w przeszłości lub obecnie)	24%
	TAK (nigdy nie palono papierosów)	76%
	Status nieznan	0%
Linia leczenia NDRP (% pacjentów)	I	0%
	II	32%
	≥III	68%
Wcześniej stosowane leczenie EGFR (%pacjentów)	Gefitynib	58%
	Erlotynib	57%
	Afatynib	18%
	Dacotynib	1%
	Inne	1%
Okres trwania choroby	bd	
Lokalizacja przerzutów (% pacjentów)	OUN	41%
	Trzewia	80%
Interwencja i komparator		
Schemat badania	OZM Pacjenci otrzymywali leczenie OZM do momentu progresji lub nieakceptowanej toksyczności Pacjenci mogli otrzymywać stosowane w badaniu leczenie również po wystąpieniu progresji tak długo jak stosowanie tego leczenia przynosiło pacjentom kliniczną korzyść.	
Schemat leczenia	OZM w dawce 80 mg/dzień p.o	
Modyfikacje dawki	bd	
Kointerwencje	bd	
Okres leczenia	Mediana (zakres): 12,9 mies.(7,3–14,0)	
Okres obserwacji	Mediana OB (zakres):13 mies. (7,6–14,2)	
Cross-over	ND	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	IID	
Metoda randomizacji	ND	
Zaślepienie	ND	
Kierunek badania	Prospektywne	
Utrata z badania n (%)	Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 0/210 (0%)	

AURA2	
	Przerwanie terapii: 88/210 (42%) – obiektywna progresja choroby 65/210 (31%), AE 10/210 (5%), decyzja pacjenta 4/210 (2%), inna przyczyna 9/210 (4%)
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	TAK
Cel badania	<i>Ocena skuteczności i bezpieczeństwa OZM u pacjentów z obecnością mutacji T790M w genie EGFR po niepowodzeniu leczenia ≥1 linii obejmującego inhibitor EGFR (EGFR-TKI)</i>
Metoda analizy wyników	Skuteczność: ITT/mITT (w przy ocenie odpowiedzi na leczenie uwzględniani byli wszyscy pacjenci, którzy otrzymali leczenie oraz charakteryzowali się mierzalną chorobą ^b), Bezpieczeństwo: ITT (wszyscy zakwalifikowani do badania pacjenci)
Ukrycie kodu randomizacji	ND
Ocena w skali NICE	7/8
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Hiszpania, Hong Kong, Japonia, Kanada, Korea Płd., Tajwan, USA, Włochy)
Sponsor badania	AstraZeneca
I-rzędowy punkt końcowy	Odsetek pacjentów uzyskujących obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR) – ocena niezależnej komisji ^c
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • Odpowiedź na leczenie (ORR, CR, PR, SD, PD, DCR), czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR) • Przeżycie wolne od progresji (PFS), • Przeżycie całkowite (OS), • Kurczenie guza (ang. <i>tumor shrinkage</i>), • Toksyczność terapii, • Jakość życia, • Farmakokinetyka leku
Metody oceny stosowane w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • Odpowiedź na leczenie – kryteria RECIST 1.1, • Przeżycie wolne od progresji – kryteria RECIST 1.1, • Kurczenie guza – kryteria RECIST 1.1, • Przeżycie całkowite (OS) – nie podano, • Toksyczność terapii (AE) - kryteria CTCAE (nie podano wersji), • Jakość życia - kwestionariusze EORTC QLQ-C30 i EORTC QLQ-Lung Cancer 13 items)

ULN – górna granica normy (ang. *Upper Limit of Normal*);

a) Dwóch pacjentów zostało błędnie ocenionych pod względem występowania mutacji T790M. Po powtórnej ocenie tylko u 1 pacjenta oznaczono mutację T790M.

b) Spośród 210 zakwalifikowanych do badania pacjentów, u 11 nie występowała mierzalna choroba. Ocenie odpowiedzi na leczenie zostało poddanych 199 pacjentów.

c) Ocenę odpowiedzi na leczenie oraz PFS przeprowadzał również badacz.

AURA	
Wieloośrodkowe, jednoramienne, otwarte, kohortowe badanie fazy I z eskalacją i podtrzymaniem dawki OZM	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<p>1) Wiek powyżej 18 lat (w przypadku pacjentów z Japonii – wiek powyżej 20 lat);</p> <p>2) Potwierdzony histologicznie lub cytologicznie lokalnie zaawansowany (stoper IIIIB) lub przerzutowy (stoper IV) NDRP; 3) Radiologicznie potwierdzona progresja choroby występująca po zastosowaniu ostatniego schematu leczenia z wykorzystaniem EGFR TKI (z wyjątkiem pacjentów leczonych w I linii kohorty z podtrzymaniem dawki); stosowanie dodatkowych linii leczenia było dozwolone. W przypadku wszystkich pacjentów niezbędne potwierdzenie radiologiczne progresji po ostatnim stosowanym leczeniu; 4) Potwierdzenie u pacjentów (z wyjątkiem pacjentów leczonych w I linii) mutacji EGFR (w tym G719X, del w egzonie 19; L858R, L861Q) lub występowanie klinicznych korzyści po stosowaniu EGFR TKI (korzyści wg kryteriów Jackmanna), po których nastąpiła progresja choroby (kryteria RECIST lub WHO); 5) Wcześniejsze leczenie z zastosowaniem EGFR TKI w monoterapii (np. gefitynib lub erlotyn b) 6) W przypadku kohorty pacjentów w I linii: potwierdzenie mutacji T790M w genie EGFR oraz brak wcześniejszego leczenia zaawansowanego NDRP; 7) Stan sprawności 0 lub 1 wg kryteriów WHO;</p> <p>8) Mierzalna choroba; 9) Prawidłowa wydolność narządów; 10) Włączano pacjentów ze stabilnymi, bezobjawowymi przerzutami do OUN;</p>	<p>1) Stosowanie EGFR TKI w ciągu 8 dni lub pięciokrotności połowy czasu życia przed stosowaniem pierwszej dawki OZM;</p> <p>2) Stosowanie jakiegokolwiek terapii przeciwnowotworowej w ciągu 14 dni otrzymaniem pierwszej dawki OZM;</p> <p>3) Historia aktywnej śródmiąższowej choroby płuc; 4) niewyleczone objawy toksyczności po poprzednio stosowanej terapii; 5) Występowanie klinicznie istotnych zaburzeń pracy serca; 6) objawy poważnych lub niekontrolowanych chorób ogólnoustrojowych (w tym niekontrolowane nadciśnienie, skazy krwotoczne lub aktywnych zakażeń</p>

AURA			
Charakterystyka populacji			
Grupa	OZM (kohorty z eskalacją dawki) ^a	OZM (kohorty z podtrzymaniem dawki) ^b	
Liczba pacjentów	31	222	
Wiek w latach, mediana (zakres)	61 (39–81)	60 (28–88)	
Odsetek mężczyzn	35%	39%	
Pochodzenie / rasa (% pacjentów)	Biała	26%	37%
	Azjatycka	71%	60%
	Inna	3%	2%
	Brakujące dane	0%	<1%)
Stan sprawności wg WHO	0	bd	bd
	1	bd	bd
Stan zaawansowania choroby (% pacjentów)	IIIB	bd	bd
	IV	bd	bd
Rodzaj NDRP (% pacjentów)	Gruźlica	94%	96%
	Rak wielkomórkowy	bd	bd
	Rak płaskonabłonkowy	3%	1%
	Inne	3%	2%
	Brak danych	0%	1%
Mutacja EGFR (% pacjentów)	100%	100%	
Mutacja T790M EGFR (% pacjentów)	ND ^c	U wszystkich pacjentów w kohorcie z podtrzymaniem dawki: 138/222 (62%) U pacjentów przyjmujących OZM w dawce 80 mg: 53/84 (63%)	
Rodzaje mutacji EGFR współistniejących z T790M (% pacjentów) ^c	Del w egzonie 19	ND	50%
	Leu858Arg	ND	29%
	Gly719X	ND	3%
	Ser768ILL	ND	<1%
	Insercja w egzonie 20	ND	<1%
	Nieznana	ND	10%
	Brak	ND	6%
Palenie tytoniu/papierosów (% pacjentów)	TAK (w przeszłości lub obecnie)	bd	bd
	TAK (nigdy nie palono papierosów)	bd	bd
	Status nieznan	bd	bd
Linia leczenia NDRP (% pacjentów)	I ^d	Podano łącznie dla obu kohort: 51/253 (20%) U pacjentów przyjmujących OZM w dawce 80 mg: 16/90 (18%)	
	II ^{d, e}	Podano liczbę łącznie dla obu kohort: 65/253 (26%) U pacjentów przyjmujących OZM w dawce 80 mg: 16/90 (20%)	
	≥III ^{d, e}	Podano liczbę łącznie dla obu kohort: 135/253 (53%)	

AURA			
U pacjentów przyjmujących OZM w dawce 80 mg: 55/90 (61%)			
Wcześniej stosowane leczenie EGFR (%pacjentów)	Gefitynib	bd	bd
	Erlotynib	bd	bd
	Afatynib	bd	bd
	Dacotynib	bd	bd
	Inne	bd	bd
Okres trwania choroby		bd	bd
Lokalizacja przerzutów (% pacjentów)	OUN	bd	bd
	Trzewia	bd	bd
Interwencja			
OZM 20–240 mg <i>p.o</i>			
Kohorty z eskalacją dawki: Po zakończeniu 1 cyklu leczenia OZM, przeprowadzano ocenę farmakokinetyki oraz bezpieczeństwa leczenia pacjentów			
Schemat badania	Kohorty z podtrzymaniem dawki: Rozpoczęcie badania w kohortach z podtrzymywaniem dawki w chwili potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa OZM w odpowiedniej dawce 20–240 mg. Pacjenci otrzymywali leczenie OZM do momentu progresji lub nieakceptowanej toksyczności. Pacjenci mogli otrzymywać stosowane w badaniu leczenie również po wystąpieniu progresji tak długo jak stosowanie tego leczenia przynosiło pacjentom kliniczną korzyść.		
Kohorty z eskalacją jak i podtrzymaniem dawki:			
Schemat leczenia	<ul style="list-style-type: none"> • Kohorta1 – OZM w dawce 20 mg/dzień, • Kohorta2 – OZM w dawce 40 mg/dzień, • Kohorta3 – OZM w dawce 80 mg/dzień^d • Kohorta4 – OZM w dawce 120 mg/dzień, • Kohorta5 – OZM w dawce 160 mg/dzień, 		
Modyfikacje dawki	bd		
Kointerwencje	bd		
Okres leczenia	bd		
Okres obserwacji	bd		
Cross-over	ND		
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	IID		
Metoda randomizacji	ND		
Zaślepienie	ND		
Kierunek badania	Prospektywne		
Utrata z badania n (%)	bd		
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	bd		
Cel badania	<i>Ocena bezpieczeństwa OZM stosowanego u pacjentów z NDRP z progresją po poprzednim leczeniu EGFR TKI</i>		
Metoda analizy wyników	Skuteczność: mITT (wszyscy pacjenci, którzy otrzymali leczenie i u których przeprowadzona została ocena odpowiedzi na leczenie RECIST), Bezpieczeństwo: mITT (wszyscy pacjenci, którzy otrzymali leczenie)		
Ukrycie kodu randomizacji	ND		
Ocena w skali NICE	5/8		

AURA	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Australia, Francja, Hiszpania, Japonia, Niemcy, Kanada, Korea Płd., Tajwan, USA, Wielka Brytania, Włochy)
Sponsor badania	AstraZeneca
I-rzędowy punkt końcowy	Bezpieczeństwo i tolerancja terapii OZM (mierzone poprzez liczbę raportowanych AE, nieprawidłowości laboratoryjne) – (orginalny I-rzędowy PK): Kohorty z eskalacją dawki: Najlepsza obiektywna odpowiedź na leczenie (<i>Best Objective Reponse</i>) Kohorty z podtrzymaniem dawki: odsetek pacjentów uzyskujących obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR)
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • Toksyczność terapii, • Farmakodynamika OZM, • Odpowiedź na leczenie (ORR, CR, PR, SD, PD, DCR, BOR), czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR) • Jakość życia,
Metody oceny stosowane w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • Toksyczność terapii (AE) - kryteria CTCAE wersja 4.0 • Odpowiedź na leczenie – kryteria RECIST 1.1, • Jakość życia - kwestionariusze EORTC QLQ-C30 i EORTC QLQ-Lung Cancer 13 items)

ULN – górna granica normy (ang. *Upper Limit of Normal*);

a) Autorzy przedstawili charakterystykę dla wszystkich pacjentów niezależnie od stosowanej dawki. W kohorcie z eskalacją dawki, OZM w dawce 80 mg/dzień otrzymywało 6/31 (91%) pacjentów.

b) Autorzy przedstawili charakterystykę dla wszystkich pacjentów niezależnie od stosowanej dawki. W kohortach z eskalacją dawki, OZM w dawce 80 mg/dzień otrzymywało 84/222 (38%) pacjentów.

c) W przypadku kohorty z eskalacją dawki nie przeprowadzono centralnej oceny typu mutacji EGFR.

d) Podano informację o liczbie poprzednio stosowanych schematów cytotoksycznych.

e) Podano informację o medianie i zakresie poprzednio stosowanych EGFR TKI. W przypadku kohorty z eskalacją dawki median (zakres) wynosiła 1 (1–4), a dla kohorty z podtrzymaniem dawki 2 (1–5).

f) Ze względu na przedmiot analizy, przy dalszych pracach, przedstawiano wyniki kohorty przyjmującej OZM w dawce 80 mg/dzień (o ile takie wyniki były dostępne).

AURAex	
Wieloośrodkowe, nierandomizowane, jednoramienne, otwarte, fazy II, będące przedłużeniem badania I fazy (AURA)	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<p>1) Wiek powyżej 18 lat (w przypadku pacjentów z Japonii – wiek powyżej 20 lat); 2) Potwierdzony histologicznie lub cytologicznie lokalnie zaawansowany (stopień IIIB) lub przerzutowy (stopień IV) NDRP ; 3) Radiologicznie potwierdzona progresja choroby występująca po zastosowaniu ostatniego schematu leczenia z wykorzystaniem EGFR TKI (z wyjątkiem pacjentów leczonych w I linii kohorty z podtrzymaniem dawki); stosowanie dodatkowych linii leczenia było dozwolone. W przypadku wszystkich pacjentów niezbędne potwierdzenie radiologiczne progresji po ostatnim stosowanym leczeniu;</p> <p>4) Potwierdzenie u pacjentów (z wyjątkiem pacjentów leczonych w I linii) mutacji EGFR (w tym G719X, del w egzonie 19; L858R, L861Q) lub występowanie klinicznych korzyści po stosowaniu EGFR TKI (korzyści wg kryteriów Jackmanna), po których nastąpiła progresja choroby (kryteria RECIST lub WHO); 5) Wcześniejsze leczenie z zastosowaniem EGFR TKI w monoterapii (np. gefitynib lub erlotynib) 6) W przypadku kohorty pacjentów w I linii: potwierdzenie mutacji T790M w genie EGFR oraz brak wcześniejszego leczenia zaawansowanego NDRP; 7) Stan sprawności 0 lub 1 wg kryteriów WHO; 8) Mierzalna choroba; 9) Prawidłowa wydolność narządów; 10) Włączano pacjentów ze stabilnymi, bezobjawowymi przerzutami do OUN;</p>	<p>1) Stosowanie EGFR TKI w ciągu 8 dni lub pięciokrotności połowy czasu życia przed stosowaniem pierwszej dawki OZM;</p> <p>2) Stosowanie jakiegokolwiek terapii przeciwnowotworowej w ciągu 14 dni otrzymaniem pierwszej dawki OZM;</p> <p>3) Historia aktywnej śródmiąższowej choroby płuc; 4) niewyleczone objawy toksyczności po poprzednio stosowanej terapii; 5) Występowanie klinicznie istotnych zaburzeń pracy serca; 6) objawy poważnych lub niekontrolowanych chorób ogólnoustrojowych (w tym niekontrolowane nadciśnienie, skazy krwotoczne lub aktywne zakażenia); 7) Radioterapia z ograniczonym zakresem promieniowania w ciągu 1 tygodnia od pierwszej dawki OZM;</p> <p>8) Wcześniej stosowany OZM</p>
Charakterystyka populacji	
Grupa	OZM
Liczba pacjentów	201
Wiek w latach, mediana (zakres)	61 (37–89)
Odsetek mężczyzn	34%
Pochodzenie / rasa (%)	Biała
	38%

AURAx		
pacjentów)	Azjatycka	57%
	Inna^a	2%
	Brakujące dane	<1%)
	Nie oceniana	2%
Stan sprawności wg WHO	0	34%
	1^b	66%
Stan zaawansowania choroby (% pacjentów)	IIIB	2%
	IV	98%
Rodzaj NDRP (% pacjentów)	Gruzołakorak NOS	85%
	Rak wielkokomórkowy	0%
	Rak płaskonabłonkowy	0%
	Inne	15% ^c
	Brak danych	0%
Mutacja EGFR (% pacjentów)		100%
Mutacja T790M EGFR (% pacjentów)		98% ^d
Rodzaje mutacji EGFR współistniejących z T790M (% pacjentów)^c	Del w egzonie 19	71%
	Leu858Arg	25%
	Gly719X	2%
	Ser768ILL	2%
	Insercja w egzonie 20	bd
	Nieznana	bd
	Brak	bd
	Palenie tytoniu/papierosów (% pacjentów)	TAK (w przeszłości lub obecnie)
NIE (nigdy nie palono papierosów)		bd
Status nieznan		bd
Linia leczenia NDRP (% pacjentów)	I	0%
	II	30%
	≥III	70%
Wcześniej stosowane leczenie EGFR (%pacjentów)	Gefitynib	59%
	Erlotyynib	57%
	Afatynib	17%
	Dacotyynib	2%
	Inne	6%
Okres trwania choroby		bd
Lokalizacja przerzutów (% pacjentów)	OUN	37%
	Trzewia	86%

AURAex	
Interwencja	
Schemat badania	OZM Pacjenci otrzymywali leczenie OZM do momentu progresji lub nieakceptowanej toksyczności Pacjenci mogli otrzymywać stosowane w badaniu leczenie również po wystąpieniu progresji tak długo jak stosowanie tego leczenia przynosiło pacjentom kliniczną korzyść.
Schemat leczenia	OZM w dawce 80 mg/dzień p.o
Modyfikacje dawki	Przerwanie dawkowania: 52/201 (26%) – większość przypadków z powodu AE (18%); obniżenie dawki OZM do 40mg/dzień; 11/201 (6%) – wszystkie przypadki obniżenia dawki spowodowane AE (6%)
Kointerwencje	bd
Okres leczenia	Mediana (zakres): 8,2 mies. (0,1–11,6)
Okres obserwacji	bd
Cross-over	ND
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	IID
Metoda randomizacji	ND
Zaślepienie	ND
Kierunek badania	Prospektywne
Utrata z badania n (%)	Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 0/201 (0%) Przerwanie terapii: 60/201 (30%) – obiektywna progresja choroby 36/201 (18%), AE 12/201 (6%); Przerwanie udziału w badaniu: 33/201 (16%) – zgon 28/201 (14%); obiektywna progresja choroby 1/201 (<1%), decyzja pacjenta 4/201 (2%) W momencie punktu odcięcia danych: • Udział w badaniu – 168 pacjentów (84%), • Stosowanie terapii – 141 pacjentów (70%)
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	TAK
Cel badania	<i>Ocena skuteczności i bezpieczeństwa OZM u pacjentów z obecnością mutacji T790M w genie EGFR uprzednio leczonych inhibitorem EGFR (EGFR-TKI)</i>
Metoda analizy wyników	Skuteczność: mITT (wszyscy pacjenci, którzy otrzymali leczenie i u których przeprowadzona została ocena odpowiedzi na leczenie RECIST), Bezpieczeństwo: mITT (wszyscy pacjenci, którzy otrzymali leczenie)
Ukrycie kodu randomizacji	ND
Ocena w skali NICE	5/8
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Australia, Francja, Hiszpania, Japonia, Niemcy, Kanada, Korea Płd., Tajwan, USA, Wielka Brytania, Włochy)
Sponsor badania	AstraZeneca
I-rzędowy punkt końcowy	Odsetek pacjentów uzyskujących obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR) – ocena niezależnej komisji
Parametry podlegające ocenie w badaniu	• Odpowiedź na leczenie (ORR ^e , DCR), czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR) • Przeżycie wolne od progresji (PFS), • Toksyczność terapii.
Metody oceny stosowane w badaniu	• Odpowiedź na leczenie – kryteria RECIST 1.1, • Przeżycie wolne od progresji – kryteria RECIST 1.1, • Toksyczność terapii (AE) - kryteria CTCAE wersja 4.0

- a) W tym czarnoskórzy amerykańskie i amerykańscy Indianie i Alaskanie.
 b) Podano także informację o 1% pacjentów ze stopniem sprawności WHO równym 2.
 c) Autorzy podali informację o pacjentach ze zdefiniowanym rodzajem gruczolakoraka: groniasty (6% pacjentów); brodawkowaty (5% pacjentów), oskrzelkowo-pęcherzykowy (2% pacjentów), rak gruczołowy (<1% pacjentów).
 d) U 3% pacjentów występowała tylko mutacja T790M w genie EGFR.
 e) W tym także ORR oceniane przez badacza.

AURA17

Wieloośrodkowe, nierandomizowane, otwarte badanie fazy II oceniające skuteczność i bezpieczeństwo OZM w populacji obszaru Azja-Pacyfik obejmującej pacjentów z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<p>1) Wiek powyżej 18 lat; 2) Pochodzenie Azja-Pacyfik; 3) Lokalnie zaawansowany lub przerzutowy NDRP; 4) Niemożliwe wykonanie radykalnego zabiegu lub poddanie pacjenta radioterapii; 5) Radiologicznie potwierdzona progresja choroby po niepowodzeniu EGFR-TKI lub EGFR-TKI oraz CTH opartej na związkach platyny (dopuszczalne stosowanie dodatkowo innych terapii); 6) Potwierdzona mutacja w genie EGFR powodująca wrażliwość na EGFR-TKI (w tym G719X, del egzonu 19, L858R, L851Q); 7) Potwierdzona mutacja T790M w genie EGFR; 8) Stan sprawności 0 lub 1 wg WHO; 9) Oczekiwana długość życia min. 12 tyg.; 10) Obecność co najmniej jednej mierzalnej zmiany nowotworowej, służącej przeprowadzaniu powtarzalnych pomiarów; 11) Stosowanie odpowiednich metod antykoncepcyjnych</p>	<p>1) Stosowanie EGFR-TKI w ciągu 8 dni lub w przybliżeniu przez okres pięciokrotności połowy życia przed otrzymaniem pierwszej dawki leku stosowanego w badaniu; 2) Stosowanie jakiegokolwiek leczenia eksperymentalnego lub innych leków przeciwnowotworowych z poprzednio stosowanego schematu leczenia lub innego badania w ciągu 14 dni przed otrzymaniem pierwszej dawki leku stosowanego w badaniu; 3) Wcześniejsze stosowanie OZM lub EGFR-TKI trzeciej generacji; 4) Poważny zabieg chirurgiczny w ciągu 4 tyg. przed rozpoczęciem badania; 5) Radioterapia stosowana w ciągu 4 tyg. przed rozpoczęciem badania; 6) Stosowanie inhibitorów lub induktorów CYP3A4; 7) Jakiegokolwiek niewyleczone objawy toksyczności po poprzednio stosowanej terapii; 8) Obecność niestabilnej kompresji rdzenia kręgowego lub przerzutów do mózgu (dozwolone bezobjawowe przerzuty do mózgu); 9) Objawy poważnych lub niekontrolowanych chorób ogólnoustrojowych w tym niekontrolowane nadciśnienie, krwawienie lub zakażenia; 10) Oporne nudności i wymioty, przewlekła choroba układu pokarmowego lub resekcja jelita; 11) Choroby serca; 12) Występowanie w przeszłości śródmiąższowej choroby płuc, popromiennego zapalenia płuc, wymagającego leczenia steroidami lub występowanie jakichkolwiek objawów aktywnej śródmiąższowej choroby płuc; 13) Niewystarczająca rezerwa szpikowa lub nieprawidłowe funkcjonowanie narządów</p>

Charakterystyka populacji

Grupa	OZM	
Liczba pacjentów	171	
Wiek w latach, mediana (zakres)	60 (bd)	
Odsetek mężczyzn	31%	
Pochodzenie / rasa (% pacjentów)	Biała	bd
	Azjatycka	98%
	Inna	bd
Stan sprawności wg WHO	0	15%
	1	85%
Stan zaawansowania choroby (% pacjentów)	IIIB	bd
	IV	bd
Rodzaj NDRP (% pacjentów)	Gruczolakorak	bd
	Rak wielkokomórkowy	bd
	Rak płaskonabłonkowy NOS	bd
	Inne	bd
Mutacja EGFR (% pacjentów)	100%	
Mutacja T790M EGFR (% pacjentów)	100%	
Rodzaje innych mutacji EGFR	Del w egzonie 19	64%

AURA17		
(% pacjentów)	Leu858Arg	34%
	Gly719X	bd
	Ser768ILL	bd
	Insercja w egzonie 20	bd
	TAK (w przeszłości lub obecnie)	bd
Palenie tytoniu/papierosów (% pacjentów)	NIE (nigdy nie palono papierosów)	78%
	Status nieznan	bd
	I	0%
Linia leczenia NDRP (% pacjentów)	II	32%
	≥III	68%
	Gefitynib	bd
Wcześniej stosowane leczenie EGFR (%pacjentów)	Erlotynib	bd
	Afatynib	bd
	Dacotynib	bd
	Inne	bd
	Okres trwania choroby	bd
Lokalizacja przerzutów (% pacjentów)	OUN	bd
	Trzewia	bd
Interwencja i komparator		
Schemat badania	OZM Pacjenci otrzymywali leczenie OZM do momentu progresji choroby	
Schemat leczenia	OZM w dawce 80 mg/dzień	
Kointerwencje	bd	
Okres leczenia	Mediana (zakres): 5,6 mies. (bd)	
Okres obserwacji	bd	
Cross-over	ND	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	IID	
Metoda randomizacji	ND	
Zaślepienie	ND	
Kierunek badania	Prospektywne	
Utrata z badania n (%)	Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: bd Przerwanie terapii: bd (podano jedynie informację o przerwaniu terapii z powodu AE u 6/171 (4%) pacjentów oraz z powodu AE związanych z leczeniem w ocenie badacza u 2/171 (1%) pacjentów)	
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	bd	
Cel badania	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa OZM w populacji obszaru Azja-Pacyfik obejmującej pacjentów z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym NDRP z mutacją T790M w genie	

AURA17	
EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI	
Metoda analizy wyników	Skuteczność: mITT (sposób kwalifikacji pacjentów do analizy niejasny) Bezpieczeństwo: niejasne
Ukrycie kodu randomizacji	ND
Ocena w skali NICE	6/8
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Azja-Pacyfik)
Sponsor badania	AstraZeneca
I-rzędowy punkt końcowy	Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) – ocena niezależnej komisji
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • Kontrola choroby (DCR), czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR), • Przeżycie wolne od progresji (PFS), • Przeżycie całkowite (OS), • Toksyczność terapii.
Metody oceny stosowane w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • Odpowiedź na leczenie (ORR, DCR, DoR) – kryteria RECIST 1.1, • Przeżycie wolne od progresji (PFS) – kryteria RECIST 1.1

AURA18	
Wieloośrodkowe, nierandomizowane, otwarte badanie fazy I przeprowadzone w populacji chińskiej w celu określenia farmakokinetyki i bezpieczeństwa OZM	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<p>1) Wiek powyżej 18 lat; 2) Potwierdzony histologicznie lub cytologicznie NDRP; 3) Stopień zaawansowania w stopniu zaawansowania IIIB lub IV; 3) radiologicznie potwierdzona progresja choroby, występująca po stosowaniu w I linii leczenia EGFR TKI (potwierdzona mutacja EGFR), o która powoduje wrażliwość na EGFR TKI (w tym G719X, del egzonu 19, L858R, L851Q); 4) stan sprawności 0 lub 1 wg WHO; 5) Obecność co najmniej jednej zmiany nowotworowej, służącej przeprowadzaniu powtarzanych pomiarów; 6) Stosowanie odpowiednich metod antykoncepcyjnych</p>	<p>1) Stosowanie EGFR TKI w ciągu 8 dni lub w przybliżeniu przez okres pięciokrotności połowy życia przed otrzymaniem pierwszej dawki leku stosowanego w badaniu; 2) Stosowanie jakiegokolwiek leczenia eksperymentalnego lub innych leków przeciwnowotworowych z poprzednio stosowanego schematu leczenia lub innego badania w ciągu 14 dni przed otrzymaniem pierwszej dawki leku stosowanego w badaniu; 3) Wcześniejsze stosowanie OZM lub EGFR TKI ukierunkowanego na mutacje T790M; 4) Poważny zabieg chirurgiczny (z wyjątkiem umieszczenia dojścia centralnego); 4) radioterapia stosowana w ciągu 1 tygodnia przed pierwszą dawką OZM (w przypadku ograniczonej powierzchni radioterapii) lub stosowana w przeciągu 4 tygodni (w przypadku radioterapii ograniczonej do 30% powierzchni szpiku kostnego lub szerokiego zakresu stosowanego promieniowania); 5) stosowanie obecnie (lub brak możliwości zaprzestania stosowania na co najmniej 1 tydzień) leków lub ziółowych suplementów, które są uznawane za silne inhibitory lub induktory cytochromu P450 3A4 (CYP3A4); 6) Jakiegokolwiek niewyleczone objawy toksyczności po poprzednio stosowanej terapii (w stopniu większym niż 1 wg skali CTCAE); 7) Objawy kompresji rdzenia kręgowego lub obecność przerzutów do mózgu (z wyjątkiem stabilnych objawów nie wymagających leczenia steroidowego, na co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia); 8) Objawy poważnych lub niekontrolowanych chorób ogólnoustrojowych w tym niekontrolowane nadciśnienie i skazy krwotoczne, które w opinii badacza są niebezpieczne dla pacjenta lub mogły by zagrozić zgodności z protokołem lub występowanie lub aktywnych zakażeń (w tym zapalenie wątroby typu B i C, wirus HIV); 9) Nieprawidłowe parametry kardiologiczne (w tym m.in. skorygowany odstęp QTc) >470 msec określony na podstawie 3 badań EKG, jakiegokolwiek nieprawidłowości w ECG, jakiegokolwiek czynniki wpływające na wydłużenie odcinka QTc; 10) Występowanie w przeszłości śródmiąższowej choroby płuc; popromiennego zapalenie płuc, które wymaga leczenia steroidami lub występowanie jakichkolwiek objawów aktywnej śródmiąższowej choroby płuc; 11) Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (bezwzględna liczba neutrofilów mniejsza niż $1 \times 5 \times 10^9$ komórek/L, liczba płytek krwi poniżej 100×10^9 komórek/L, poziom stężenia hemoglobiny poniżej 90 g/l, poziom stężenia aminotransferazy alaninowej większe niż 2 razy 5 X górna granica normy (ULN) przy braku dowodów na obecność li przerzutów do wątroby lub powyżej 5 x ULN przy obecności przerzutów do wątroby, poziom stężenia aminotransferazy asparaginanowej większa niż 2 razy 5 x ULN, jeśli nie można udowodnić przerzuty do wątroby lub powyżej 5 x ULN w przypadku obecności przerzutów do wątroby, poziom stężenia bilirubiny całkowitej większy niż 1 razy 5 x ULN jeśli nie ma przerzutów do wątroby lub większy niż 3 x ULN w obecności udokumentowanego zespołu Gi berta wątroby lub poziomu stężenia kreatyniny większym niż 1 raz 5 x ULN; 12) Klirens kreatyniny poniżej 50 ml/min (mierzone lub obliczane przez równanie Cockcrofta i Gault; potwierdzeni klirensu kreatyniny wymagany tylko wtedy, gdy poziom stężenia kreatyniny</p>

AURA18		
był większy niż 1 razy 5 x ULN).12) Karmienie piersią		
Charakterystyka populacji		
Grupa	OZM	
Liczba pacjentów	31 ^a	
Wiek w latach, mediana (zakres)	57 (bd)	
Odsetek mężczyzn	42%	
Pochodzenie / rasa (% pacjentów)	Biała	0%
	Azjatycka	100% ^b
	Inna	0%
Stan sprawności wg WHO	0	bd
	1	bd
Stan zaawansowania choroby (% pacjentów)	IIIB	bd
	IV	bd
Rodzaj NDRP (% pacjentów)	Gruczolakorak	bd
	Rak wielkokomórkowy	bd
	Rak płaskonabłonkowy NOS	bd
	Inne	bd
Mutacja EGFR (% pacjentów)	bd	
Mutacja T790M EGFR (% pacjentów)	84%	
Rodzaje innych mutacji EGFR (% pacjentów)	Del w egzonie 19	bd
	Leu858Arg	bd
	Gly719X	bd
	Ser768ILL	bd
	Insercja w egzonie 20	bd
Palenie tytoniu/papierosów (% pacjentów)	TAK (w przeszłości lub obecnie)	bd
	NIE (nigdy nie palono papierosów)	74%
	Status nieznan	bd
Wcześniej stosowane leczenie EGFR (%pacjentów)	Gefitynib	bd
	Erlotynib	bd
	Afatynib	bd
	Dacotynib	bd
	Inne	bd
Okres trwania choroby	bd	
Linia leczenia NDRP (% pacjentów)	I	bd
	II	bd
	III	bd
Lokalizacja przerzutów (%)	OUN	bd

AURA18	
pacjentów)	Trzewia ^d bd
Interwencja i komparator	
Schemat badania	OZM
Schemat leczenia	<ul style="list-style-type: none"> • Kohorta 1 (15 pacjentów) – OZM w dawce 40 mg/dzień, • Kohorta 2 (16 pacjentów) – OZM w dawce 80 mg/dzień
Kointerwencje	bd
Okres leczenia	bd
Okres obserwacji	bd
Cross-over	ND
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	II D
Metoda randomizacji	ND
Zaślepienie	ND
Utrata z badania n (%)	<p>Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bd <p>Przerwanie terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bd <p>Podano informacje o wykluczeniu z analizy 6 pacjentów, u których stosowano wcześniejsze leczenie OZM lub EGFR TKI ukierunkowane na mutację T790M</p>
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	bd
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Niejasna</i>
Metoda analizy wyników	Skuteczność: mITT
Ukrycie kodu randomizacji	ND
Ocena w skali NICE	4/8
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Chiny)
Sponsor badania	AstraZeneca
I-rzędowy punkt końcowy	Określenie i charakterystyka farmakokinetyki OZM
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • Farmakokinetyka OZM; • Bezpieczeństwo terapii. • Odpowiedź na leczenie
Metody oceny stosowane w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • Toksyczność terapii (AE) - kryteria CTCAE wersja 4.0, • Odpowiedź na leczenie – kryteria RECIST 1.1.

a) OZM w dawce 80 mg/dzień przyjmowało 16 pacjentów. Charakterystykę wyjściową pacjentów przedstawiono dla obu kohort łącznie.
 b) Badanie zostało przeprowadzone na populacji chińskiej.

Tabela 38.
Charakterystyka badań dla OZM ocenianego w ramach efektywności rzeczywistej

Badanie	Buder 2016	Denis 2016	Hochmair 2016	Li 2016	Planchard 2016 (ATU Francja)	Remon 2016	Santos 2016 (EAP USA)
Rodzaj badania							
Typ badania	Badanie obserwacyjne	Badanie obserwacyjne	Badanie obserwacyjne, Program Indywidualnego Leczenia Pacjentów (NPP, ang. <i>Named Patient Program</i>)	Badanie obserwacyjne	Badanie obserwacyjne, Program wczesnego dostępu do terapii we Francji	Badanie obserwacyjne	Badanie obserwacyjne, Program rozszerzonego dostępu do terapii w USA
Kryteria włączenia i wykluczenia							
Kryteria włączenia	Pacjenci z zaawansowanym NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI	Pacjenci z NDRP uprzednio leczeni lub nieleczeni	Pacjenci z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR z progresją choroby po wcześniejszej terapii EGFR-TKI bez dalszych możliwych opcji leczenia	Pacjenci z NDRP z mutacją EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI, u których stosowano ddPCR w celu wykrycia mutacji EGFR	Pacjenci z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI oraz CTH opartej na związkach platyny lub nietolerancją na CTH (dozwolone dodatkowe linie terapii)	Pacjenci z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR z progresją po EGFR-TKI i niemożliwością wykonania biopsji tkanki guza	Dorośli pacjenci z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym NDRP z mutacją T790M w genie EGFR, ze stopniem sprawności 0–2 wg WHO, po niepowodzeniu co najmniej jednej terapii (w tym ≥ 1 EGFR-TKI) lub z progresją choroby po wcześniejszej terapii EGFR-TKI
Kryteria wykluczenia	bd	bd	bd	bd	bd	bd	Wcześniejsze leczenie OZM; przyjmowanie EGFR-TKI w ciągu 7 dni przed rozpoczęciem badania lub cytotoksycznej CTH/innych leków przeciwnowotworowych w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem badania lub inhibitorów/induktorów CYP3A4; objawowe niestabilne neurologicznie przerzuty do OUN; śródmiąższowa choroba płuc w wywiadzie; niewyleczone AE ≥ 3 . st. z poprzedniej terapii

Badanie	Buder 2016	Denis 2016	Hochmair 2016	Li 2016	Planchard 2016 (ATU Francja)	Remon 2016	Santos 2016 (EAP USA)
Charakterystyka populacji							
Liczba pacjentów	44	27 Wyniki dostępne dla 21 chorych, w tym dla 9 pacjentów z obecnością mutacji T790M	82	47 (19 pacjentów z mutacją T790M EGFR, w tym 14 pacjentów leczonych OZM)	364	48	248
Wiek w latach, mediana (zakres)	bd	bd	bd	bd	68 (28–92)	65 (37–83)	65 (31–91)
Odsetek mężczyzn	bd	bd	bd	bd	33%	25%	31%
Pochodzenie / rasa (% pacjentów)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	Biała: 71% Afroamerykańska: 5% Azjatycka: 21% Inna: 4%
Stan sprawności wg WHO (% pacjentów)	bd	bd	bd	bd	0–1: 83% ≥2: 17%	bd	0–2: 100%
Palenie tytoniu/papierosów (% pacjentów)	bd	bd	bd	bd	Nigdy: 78% W przeszłości: 20% Obecnie: 2%	Nigdy: 58%	bd
Rodzaj NDRP (% pacjentów)	bd	bd	bd	bd	Gruczolakorak st. IV: 99%	bd	bd
Mutacja EGFR (% pacjentów)	100%	100% pacjentów leczonych OZM	100%	100%	100%	100%	100%
Mutacja T790M EGFR (% pacjentów)	100%	100% pacjentów leczonych OZM	100%	100% pacjentów leczonych OZM	100%	100%	100%
Rodzaje innych mutacji EGFR (% pacjentów)	bd	bd	bd	bd	Del w egzonie 19: 67% L858R: 28% T790M de novo: 11% Inne: 5%	Del w egzonie 19: 69% L858R: 31%	bd
Linia leczenia NDRP (% pacjentów)	≥II*	≥II*	≥II*	≥II*	II: 23% III: 38% ≥IV: 39%	≥II*	II: 15% ≥III: 85%

Badanie	Buder 2016	Denis 2016	Hochmair 2016	Li 2016	Planchard 2016 (ATU Francja)	Remon 2016	Santos 2016 (EAP USA)
Mediana wcześniej stosowanych terapii (zakres)	bd	bd	bd	bd	2 (1–9)	bd	bd
Wcześniej stosowane leczenie (% pacjentów)	EGFR-TKI: 100%	EGFR-TKI: 100%	EGFR-TKI: 100%	EGFR-TKI: 100%	EGFR-TKI w I linii: 66% CTH oparta na związkach platyny w II linii: 42%	EGFR-TKI: 100%	EGFR-TKI: 100% (erlotyn b 95%, afatynib 28%, karboplatyna + pemetreksed 27%, rociletynib 15%, pemetreksed 10%, cisplatyna + pemetreksed 10%)
Leczenie							
Schemat badania	OZM	Pacjenci leczeni EGFR-TKI (OZM, gefitynib, erlotynib lub afatynib)	OZM	OZM	OZM	OZM	OZM
Schemat leczenia	Brak jasnej informacji o dawce OZM, przyjęto, że badanie dotyczy zarejestrowanej dawki 80 mg	Brak jasnej informacji o dawkach stosowanych leków, przyjęto, że badanie dotyczy zarejestrowanej dawki OZM 80 mg	OZM w dawce 80 mg	Brak jasnej informacji o dawce OZM, przyjęto że badanie dotyczy zarejestrowanej dawki 80 mg	Brak jasnej informacji o dawce OZM, przyjęto, że badanie dotyczy zarejestrowanej dawki 80 mg	OZM w dawce 80 mg	OZM w dawce 80 mg; redukcja dawki do 40 mg w związku z AE/nietolerancją leku u 10/248 (4%) pacjentów
Okres leczenia	bd	bd	bd	bd	≥3 mies.: 61% ≥6 mies.: 30% ≥9 mies.: 14%	bd	Mediana (zakres): 84 dni (3–252)
Okres obserwacji	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Metodyka							
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IVC	IVC	IVC	IVC	IVC	IVC	IVC
Kierunek badania	Prospektywne	Prospektywne	Prospektywne	Retrospektywne	Prospektywne	Prospektywne	Prospektywne
Utrata z badania n (%)	bd	bd	bd	bd	14/364 (4%)	bd	43/248 (17%)

Badanie	Buder 2016	Denis 2016	Hochmair 2016	Li 2016	Planchard 2016 (ATU Francja)	Remon 2016	Santos 2016 (EAP USA)
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	bd	bd	bd	bd	TAK; decyzja lekarza lub zgon	bd	TAK; progresja choroby (17/248 (7%)), zgon (12/248 (5%)), decyzja pacjenta (3/248 (1%)), AE (2/248 (1%)), utrata z okresu follow-up (2/248 (1%)), decyzja badacza (1/248 (<1%)), inne (6/248 (2%))
Cel badania	Porównanie liczby kopii mutacji T790M z wolnego krążącego DNA (ctDNA) z odpowiedzią na leczenie OZM	Ocena skuteczności EGFR-TKI na podstawie badania wolnego krążącego DNA (ctDNA)	Ocena skuteczności OZM stosowanego w ramach NPP u pacjentów z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI	Ocena użyteczności stosowania techniki ddPCR u pacjentów leczonych OZM	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania OZM w ramach programu wczesnego dostępu do terapii we Francji	Ocena skuteczności ozymertynibu na podstawie badania wolnego krążącego DNA (ctDNA)	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania OZM w ramach programu rozszerzonego dostępu do terapii w USA
Ocena w skali NICE	4/8	3/8	3/8	2/8	6/8	5/8	7/8
Lokalizacja badania	bd	bd	bd	bd	Wieloośrodkowe (134 ośrodki)	Jednoośrodkowe	Wieloośrodkowe
Sponsor badania	bd	bd	AstraZeneca	bd	AstraZeneca	bd	AstraZeneca
Parametry podlegające ocenie w badaniu	Odpowiedź na leczenie, liczba kopii mutacji T790M	bd	Odpowiedź na leczenie, bezpieczeństwo terapii	Odpowiedź na leczenie, liczba kopii mutacji T790M	Odpowiedź na leczenie, kontrola choroby (wskaźnik DCR), bezpieczeństwo terapii	Odpowiedź na leczenie skorelowana z frakcją alleli T790M oraz EGFR	Bezpieczeństwo terapii

* W publikacjach zaznaczono, że pacjenci mieli oporność na EGFR-TKI I lub II generacji, nie określono, czy chorzy stosowali wcześniej np. chemioterapię, z tego powodu założono, że chorzy byli leczeni OZM w ramach terapii II lub kolejnej linii.

ATU – program wczesnego dostępu do terapii (ang. *temporary authorization for use*); EAP – program rozszerzonego dostępu do terapii (ang. *early access program*)

13.3. Formularze do ekstrakcji danych z badania

Tabela 39.
Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych

Badanie	Ob [tyg.]	n/N (%)		Wartość p ^a
		X	Y	

a) Wartość p dla porównania dwóch interwencji.

Tabela 40.
Formularz do ekstrakcji danych związanych z czasem

Badanie	X		Y		HR [95%CI]	Wartość p ^a
	N	Mediana [95%CI]	N	Mediana [95%CI]		

a) Wartość p dla porównania dwóch interwencji.

13.4. Formularze oceny wiarygodności badań

Tabela 41.
Formularz do oceny wiarygodności badań randomizowanych wg Cochrane

Rodzaj błędu	Ryzyko niskie/wysokie/niejasne
błąd selekcji wynikający z nieprawidłowo przeprowadzonego procesu randomizacji lub z zastosowania niewystarczających metod chroniących przed wpływem badacza na proces alokacji uczestników do poszczególnych grup,	
błąd wykonania związany z wiedzą osób związanych z badaniem na temat interwencji, jakie otrzymali poszczególni uczestnicy badania,	
błąd detekcji związany z wiedzą osób oceniających punkty końcowe na temat przydziału pacjentów do poszczególnych interwencji,	
błąd utraty wynikający z liczby niekompletnych wyników końcowych, natury (rodzaju) lub przedstawiania niekompletnych wyników końcowych,	
błąd raportowania związany z wybiórczym przedstawianiem wyników końcowych,	
inne błędy systematyczne, wcześniej nieuwzględnione (np. stosowanie leczenia wspomagającego w jednej z grup).	

Tabela 42.
Formularz oceny wiarygodności badań jednoramiennych w skali NICE

Pytanie	Ocena TAK = 1 / NIE = 0
Czy badanie było wieloośrodkowe?	
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	

Pytanie	Ocena TAK = 1 / NIE = 0
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	
Czy badanie było prospektywne?	
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	
Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	
SUMA	

13.5. Pozostałe wyniki badania AURA3

13.5.1. Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia

Tabela 43.
Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia dla porównania OZM vs P-CTH u pacjentów z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI

Przyczyna nieotrzymania zaplanowanego leczenia	OZM	P-CTH	RR [95% CI]	RD [95% CI]
	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)		
Ogółem	0/279 (0%)	4/140 (3%)	0,06 [0,003; 1,03]	-0,03 [-0,06; 0,001]

Mediana okresu obserwacji 8,3 mies.

13.5.2. Bezpieczeństwo

Tabela 44.
Zdarzenia niepożądane 1., 2. oraz ≥ 3 . stopnia ogółem dla porównania OZM vs P-CTH u pacjentów z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI

Punkt końcowy	OZM	P-CTH	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)		
AE 1. stopnia	93/279 (33%)	15/136 (11%)	3,02 [1,82; 5,01]	NNH = 4 [3; 6]
AE 2. stopnia	117/279 (42%)	56/136 (41%)	1,02 [0,80; 1,30]	0,01 [-0,09; 0,11]
AE ≥ 3. stopnia	63/279 (23%)	64/136 (47%)	0,48 [0,36; 0,64]	NNT = 5 [3; 7]

Nie raportowano wartości p / informacji odnośnie do istotności statystycznej dla porównania OZM vs P-CTH.

Tabela 45.
Zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane z leczeniem prowadzące do przerwania terapii dla porównania OZM vs P-CTH u pacjentów z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI

Punkt końcowy	OZM	P-CTH	RR [95% CI]	RD [95% CI]
	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)		
AE ogółem	10/279 (4%)	bd	ND	ND
Ogólne zapalenie płuc	5/279 (2%)	bd	ND	ND

Punkt końcowy	OZM	P-CTH	RR [95% CI]	RD [95% CI]
	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)		
Śródmiąższowa choroba płuc	3/279 (1%)	bd	ND	ND
Niewydolność serca	2/279 (1%)	bd	ND	ND
Niesercowy ból w klatce piersiowej	1/279 (<1%)	bd	ND	ND
Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym	1/279 (<1%)	bd	ND	ND

Tabela 46.

Śmiertelne zdarzenia niepożądane dla porównania OZM vs P-CTH u pacjentów z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI

Punkt końcowy	OZM	P-CTH	RR [95% CI]	RD [95% CI]
	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)		
Śmiertelne AE ogółem	4/279 (1%)	1/136 (1%)	1,95 [0,22; 17,28]	0,01 [-0,01; 0,03]
Niewydolność oddechowa	2/279 (1%)	0/136 (0%)	2,45 [0,12; 50,61]	0,01 [-0,01; 0,02]
Ogólne zapalenie płuc	1/279 (<1%)	0/136 (0%)	1,47 [0,06; 35,80]	0,004 [-0,01; 0,02]
Udar niedokrwienny	1/279 (<1%)	0/136 (0%)	1,47 [0,06; 35,80]	0,004 [-0,01; 0,02]
Wstrząs hipowolemiczny	0/279 (0%)	1/136 (1%)	0,16 [0,01; 3,98]	-0,01 [-0,03; 0,01]

Nie raportowano wartości p / informacji odnośnie do istotności statystycznej dla porównania OZM vs P-CTH.

13.6. Pozostałe wyniki badań klinicznych oraz obserwacyjnych dla OZM

13.6.1. Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia

Brak danych odnośnie do nieotrzymania zaplanowanego. Jedynie w badaniu AURA2 podano informację, że wszyscy pacjenci otrzymali zaplanowane leczenie.

13.6.2. Bezpieczeństwo terapii

Tabela 47.

Czas ekspozycji na leczenie OZM u pacjentów z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI – analiza uzupełniająca (efektywność kliniczna)

Badanie	Linia leczenia (% w II linii)	N	Mediana (zakres)
AURA	≥II (bd)	90	bd
AURAex	≥II (30%)	201	4,9 mies. (bd) ^a
AURA2	≥II (32%)	210	12,9 mies. (0,03–16,49)
AURA2 + AURAex	≥II (31%)	411	4,4 mies. (bd) ^b
AURA17	≥II (32%)	171	5,6 mies. (bd)
AURA18	≥II (bd)	16	bd

a) Dane z abstraktu Yang 2015.

b) Dane z abstraktu Goss 2015.

Tabela 48.
Czas ekspozycji na leczenie OZM u pacjentów z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI – analiza uzupełniająca (efektywność rzeczywista)

Badanie	Linia leczenia (% w II linii)	Czas ekspozycji na leczenie OZM	
		N	Mediana (zakres)
Buder 2016	≥II (bd o odsetku w II linii)	44	bd
Denis 2016	≥II (bd o odsetku w II linii)	9	bd
Hochmair 2016	≥II (bd o odsetku w II linii)	82	bd
Li 2016	≥II (bd o odsetku w II linii)	14	bd
Planchard 2016 (ATU Francja)	≥II (w tym 23% II linia)	364	≥3 mies.: 61% ≥6 mies.: 30% ≥9 mies.: 14% ^a
Remon 2016	≥II (bd o odsetku w II linii)	48	bd
Santos 2016 (EAP USA)	≥II (w tym 15% II linia)	248	84 dni (3–252)

a) Okres leczenia (% pacjentów).

AURA

Tabela 49.
Ogólne zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych OZM z NDRP z mutacją T790M* w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI (AURA)

Punkt końcowy	OZM, n/N (%)
AE ogółem	83/90 (92%)
AE uznane za związane z leczeniem w ocenie badacza	71/90 (79%)
AE ≥3. stopnia	26/90 (29%)
AE ≥3. stopnia uznane za związane z leczeniem w ocenie badacza	10/90 (11%)
AE prowadzące do zmniejszenia dawki leku	0/90 (0%)
AE prowadzące do przerwania terapii	4/90 (4%)
AE uznane za związane z leczeniem prowadzące do przerwania terapii	1/90 (1%)
SAE ogółem	20/90 (22%)
SAE uznane za związane z leczeniem w ocenie badacza	4/90 (4%)

Populacja: ≥II linia leczenia (brak informacji o odsetku pacjentów leczonych w II linii). Brak danych dotyczących okresu obserwacji w badaniu.
*Mutacja T790M potwierdzona u 53/84 (63%) pacjentów zrandomizowanych do ramienia otrzymującego OZM w zarejestrowanej dawce 80 mg, pozostali pacjenci mieli niemożliwy do potwierdzenia lub nieznan status mutacji T790M, dodatkowe 6 pacjentów pochodzących z fazy badania dotyczącej eskalacji dawki nie miało wykonywanego testu na obecność mutacji T790M.

Tabela 50.
Zdarzenia niepożądane występujące u ≥10% pacjentów leczonych OZM z NDRP z mutacją T790M* w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI (AURA)

Punkt końcowy	OZM, n/N (%)	
	Ogółem	3–5. stopnia
Anemia	11/90 (12%)	3/90 (3%)
Biegunka	30/90 (33%) ^a	1/90 (1%)
Ból głowy	9/90 (10%)	0/90 (0%)
Duszności	9/90 (10%)	1/90 (1%)

Punkt końcowy	OZM, n/N (%)	
	Ogółem	3–5. stopnia
Kaszel	12/90 (13%)	0/90 (0%)
Nudności	16/90 (18%)	0/90 (0%)
Suchość skóry	10/90 (11%)	0/90 (0%)
Świąd	15/90 (17%)	0/90 (0%)
Wymioty	9/90 (10%)	0/90 (0%)
Wysypka i trądzik	29/90 (32%) ^a	0/90 (0%)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	9/90 (10%)	0/90 (0%)
Zanokcica	11/90 (12%)	0/90 (0%)
Zapalenie jamy ustnej	9/90 (10%)	0/90 (0%)
Zaparcia	15/90 (17%)	0/90 (0%)
Zmęczenie	9/90 (10%)	0/90 (0%)
Zmniejszony apetyt	14/90 (16%)	1/90 (1%)

Populacja: ≥II linia leczenia (brak informacji o odsetku pacjentów leczonych w II linii). Brak danych dotyczących okresu obserwacji w badaniu.

*Mutacja T790M potwierdzona u 53/84 (63%) pacjentów zrandomizowanych do ramienia otrzymującego OZM w zarejestrowanej dawce 80 mg, pozostali pacjenci mieli niemożliwy do potwierdzenia lub nieznan status mutacji T790M, dodatkowo 6 pacjentów pochodzących z fazy badania dotyczącej eskalacji dawki nie miało wykonywanego testu na obecność mutacji T790M.

a) Zgodnie z abstraktem Yang 2016a wysypkę raportowano u 37% pacjentów (0% AE 3. stopnia), natomiast biegunkę u 35% pacjentów (2% AE 3. stopnia).

AURAex

Tabela 51.

Zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych OZM z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI (AURAex)

Punkt końcowy	OZM, n/N (%)	
	Ogółem	≥3. stopnia
AE ogółem	191/201 (95%) ^a	42/201 (21%)
SAE ogółem	41/201 (20%) ^a	bd
Biegunka	82/201 (41%)	1/201 (<1%)
Wysypka	74/201 (37%)	1/201 (<1%)
Sródmiażdżowa choroba płuc	5/201 (2%) ^b	bd

Populacja: ≥II linia leczenia (30% pacjentów leczonych w II linii). Dane z abstraktu Yang 2015, chyba że zaznaczono inaczej. Brak danych dotyczących okresu obserwacji w badaniu.

a) Dane z raportu clinicaltrials.gov.

b) W tym 1 śmiertelne AE prawdopodobnie związane z leczeniem w ocenie badacza.

AURA2

Tabela 52.

Zgon u pacjentów leczonych OZM z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI (AURA2)

Przyczyna zgonu	OZM, n/N (%)
Ogółem	44/210 (21%)

Przyczyna zgonu	OZM, n/N (%)
Zgon związany z chorobą	37/210 (18%)
Zgon związany z chorobą oraz AE	4/210 (2%)
Zgon związany z AE	3/210 (1%)

Populacja: ≥II linia leczenia (32% pacjentów leczonych w II linii). Mediana (zakres) okresu obserwacji: 13 mies. (7,6–14,2).

Tabela 53.

Ogólne zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych OZM z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI (AURA2)

Punkt końcowy	OZM, n/N (%)
AE ogółem	207/210 (99%)
AE prawdopodobnie związane z leczeniem w ocenie badacza	179/210 (85%)
AE ≥3. stopnia	72/210 (34%)
AE ≥3. stopnia prawdopodobnie związane z leczeniem w ocenie badacza	26/210 (12%)
AE prowadzące do przerwania podawania leku	44/210 (21%)
AE prowadzące do zmniejszenia dawki leku	6/210 (3%)
AE prowadzące do przerwania terapii	11/210 (5%)
AE prawdopodobnie związane z leczeniem prowadzące do przerwania terapii	7/210 (3%)
SAE ogółem	52/210 (25%)
SAE prawdopodobnie związane z leczeniem w ocenie badacza	11/210 (5%)
AE prowadzące do zgonu	7/210 (3%)
AE prowadzące do zgonu prawdopodobnie związane z leczeniem w ocenie badacza	1/210 (<1%)

Populacja: ≥II linia leczenia (32% pacjentów leczonych w II linii). Mediana (zakres) okresu obserwacji: 13 mies. (7,6–14,2).

Tabela 54.

Zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane z leczeniem w ocenie badacza występujące u pacjentów leczonych OZM z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI (AURA2)

Punkt końcowy	OZM, n/N (%)			
	1–2. stopnia	3. stopnia	4. stopnia	5. stopnia
Anemia	11/210 (5%)	1/210 (<1%)	0/210 (0%)	0/210 (0%)
Biegunka	70/210 (33%)	1/210 (<1%)	0/210 (0%)	0/210 (0%)
Hiponatremia	1/210 (<1%)	1/210 (<1%)	0/210 (0%)	0/210 (0%)
Infekcja płucna	0/210 (0%)	1/210 (<1%)	0/210 (0%)	0/210 (0%)
Leukopenia	3/210 (1%)	1/210 (<1%)	0/210 (0%)	0/210 (0%)
Neutropenia	8/210 (4%)	2/210 (1%)	0/210 (0%)	0/210 (0%)
Odwodnienie	0/210 (0%)	1/210 (<1%)	0/210 (0%)	0/210 (0%)
Ogólne zapalenie płuc	1/210 (<1%)	1/210 (<1%)	0/210 (0%)	0/210 (0%)
Polekowe uszkodzenie wątroby	0/210 (0%)	1/210 (<1%)	0/210 (0%)	0/210 (0%)
Suchość skóry	63/210 (30%)	0/210 (0%)	0/210 (0%)	0/210 (0%)
Śródmiąższowa choroba płuc	1/210 (<1%)	0/210 (0%)	0/210 (0%)	1/210 (<1%)

Punkt końcowy	OZM, n/N (%)			
	1–2. stopnia	3. stopnia	4. stopnia	5. stopnia
Świąd	28/210 (13%)	0/210 (0%)	0/210 (0%)	0/210 (0%)
Trombocytopenia	5/210 (2%)	1/210 (<1%)	0/210 (0%)	0/210 (0%)
Wydłużenie odstępu QT	7/210 (3%)	4/210 (2%)	0/210 (0%)	0/210 (0%)
Wysypka	85/210 (40%)	2/210 (1%)	0/210 (0%)	0/210 (0%)
Wysypka plamkowo- grudkowata	13/210 (6%)	2/210 (1%)	0/210 (0%)	0/210 (0%)
Zanokcica	55/210 (26%)	0/210 (0%)	0/210 (0%)	0/210 (0%)
Zapalenie jamy ustnej	23/210 (11%)	0/210 (0%)	0/210 (0%)	0/210 (0%)
Zapalenie opłucnej	0/210 (0%)	1/210 (<1%)	0/210 (0%)	0/210 (0%)
Zator tętnicy płucnej	0/210 (0%)	1/210 (<1%)	0/210 (0%)	0/210 (0%)
Zawał mózgu	0/210 (0%)	1/210 (<1%)	0/210 (0%)	0/210 (0%)
Zawał śledziony	0/210 (0%)	1/210 (<1%)	0/210 (0%)	0/210 (0%)
Zmniejszenie liczby krwinek białych	13/210 (6%)	1/210 (<1%)	0/210 (0%)	0/210 (0%)
Zmniejszenie liczby neutrofilów	10/210 (5%)	3/210 (1%)	0/210 (0%)	0/210 (0%)
Zmniejszenie liczby płytek krwi	17/210 (8%)	1/210 (<1%)	0/210 (0%)	0/210 (0%)
Zwiększenie stężenia aminotransferazy alaninowej	11/210 (5%)	2/210 (1%)	0/210 (0%)	0/210 (0%)
Zwiększenie stężenia aminotransferazy asparaginianowej	11/210 (5%)	1/210 (<1%)	0/210 (0%)	0/210 (0%)
Zwiększenie stężenia fosfokinazy kreatynowej we krwi	0/210 (0%)	2/210 (1%)	0/210 (0%)	0/210 (0%)

Populacja: ≥II linia leczenia (32% pacjentów leczonych w II linii). Mediana (zakres) okresu obserwacji: 13 mies. (7,6–14,2). Raportowano AE 1–2. stopnia występujące u ≥10% pacjentów w którejkolwiek z grup oraz wszystkie AE 3–5. stopnia.

Tabela 55.

Najczęstsze zdarzenia niepożądane 3–4. stopnia występujące u pacjentów leczonych OZM z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI (AURA2)

Punkt końcowy	OZM, n/N (%)
Anemia	3/210 (1%)
Duszności	3/210 (1%)
Hiponatremia	3/210 (1%)
Trombocytopenia	3/210 (1%)
Wydłużenie odstępu QT	5/210 (2%)
Zator tętnicy płucnej	7/210 (3%)
Zmniejszenie liczby neutrofilów	4/210 (2%)
Zwiększenie stężenia aminotransferazy alaninowej	3/210 (1%)

Populacja: ≥II linia leczenia (32% pacjentów leczonych w II linii). Mediana (zakres) okresu obserwacji: 13 mies. (7,6–14,2).

Tabela 56.

Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania występujące u pacjentów leczonych OZM z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI (AURA2)

Punkt końcowy	OZM, n/N (%)					
	Ogółem	1. stopnia	2. stopnia	3. stopnia	4. stopnia	5. stopnia
Śródmiąższowa choroba płuc	4/210 (2%)	2/210 (1%)	0/210 (0%)	1/210 (<1%)	0/210 (0%)	1/210 (<1%)
Wydłużenie odstępu QT	13/210 (6%)	6/210 (3%)	2/210 (1%)	5/210 (2%) ^a	0/210 (0%)	0/210 (0%)
Wydłużenie odstępu QT prawdopodobnie związane z leczeniem	11/210 (5%)	5/210 (2%)	2/210 (1%)	4/210 (2%)	0/210 (0%)	0/210 (0%)

Populacja: ≥II linia leczenia (32% pacjentów leczonych w II linii). Mediana (zakres) okresu obserwacji: 13 mies. (7,6–14,2).

a) W tym u 4 pacjentów AE prowadziło do przerwania podawania leku oraz u 1 pacjenta do zmniejszenia dawki leku.

Tabela 57.

Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania terapii OZM u pacjentów z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI (AURA2)

Punkt końcowy	OZM, n/N (%)
AE ogółem	10/210 (5%)
Ból pleców i szyi	1/210 (<1%)
Brak prawidłowego rozwoju	1/210 (<1%)
Niedotlenienie i zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym	1/210 (<1%)
Ogólne zapalenie płuc	2/210 (1%) ^a
Polekowe uszkodzenie wątroby	1/210 (<1%) ^a
Śródmiąższowa choroba płuc	1/210 (<1%) ^a
Śródmiąższowa choroba płuc oraz duszności	1/210 (<1%) ^a
Wysypka plamkowo- grudkowata	1/210 (<1%) ^a
Zator tętnicy płucnej	1/210 (<1%)
Zawał mózgu	1/210 (<1%) ^a

Populacja: ≥II linia leczenia (32% pacjentów leczonych w II linii). Mediana (zakres) okresu obserwacji: 13 mies. (7,6–14,2).

a) AE prawdopodobnie związane z leczeniem.

Tabela 58.

Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) prawdopodobnie związane z leczeniem OZM u pacjentów z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI (AURA2)

Punkt końcowy	OZM, n/N (%)
SAE ogółem	11/210 (5%)
Gorączka	1/210 (<1%)
Infekcja płucna	1/210 (<1%)
Odwodnienie	1/210 (<1%)
Ogólne zapalenie płuc	1/210 (<1%)
Polekowe uszkodzenie wątroby	1/210 (<1%)
Śródmiąższowa choroba płuc	2/210 (1%)
Trombocytopenia	1/210 (<1%)
Zapalenie opłucnej	1/210 (<1%)

Punkt końcowy	OZM, n/N (%)
Zator tętnicy płucnej	1/210 (<1%)
Zawał mózgu	1/210 (<1%)
Żółtaczka	1/210 (<1%)

Populacja: ≥II linia leczenia (32% pacjentów leczonych w II linii). Mediana (zakres) okresu obserwacji: 13 mies. (7,6–14,2).

Tabela 59.

Śmiertelne zdarzenia niepożądane u pacjentów leczonych OZM z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI (AURA2)

Punkt końcowy	OZM, n/N (%)
AE ogółem	7/210 (3%)
Aspiracyjne zapalenie płuc	1/210 (<1%)
Brak prawidłowego rozwoju	1/210 (<1%)
Duszności	1/210 (<1%)
Krwotok z odbytu	1/210 (<1%)
Śródmiąższowa choroba płuc	1/210 (<1%) ^a
Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym	2/210 (1%)

Populacja: ≥II linia leczenia (32% pacjentów leczonych w II linii). Mediana (zakres) okresu obserwacji: 13 mies. (7,6–14,2).

a) AE prawdopodobnie związane z leczeniem w ocenie badacza.

AURA2 + AURAex

Tabela 60.

Zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych OZM z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI (AURA2 + AURAex)

Punkt końcowy	OZM, n/N (%)	
	Ogółem	≥3. stopnia
AE ogółem	bd	80/397 (20%)
SAE ogółem	bd	bd
Biegunka	151/397 (38%) ^a	3/397 (1%)
Wysypka	151/397 (38%) ^a	2/397 (1%)
Śródmiąższowa choroba płuc	9/397 (2%) ^b	bd

Populacja: ≥II linia leczenia (31% pacjentów leczonych w II linii). Dane z abstraktu Goss 2015. Brak danych dotyczących okresu obserwacji w badaniu.

a) Zgodnie z publikacją Yang 2016a wysypkę raportowano u 41% pacjentów (1% AE 3. stopnia), natomiast biegunkę u 38% pacjentów (1% AE 3. stopnia).

b) W tym 2 śmiertelne AE prawdopodobnie związane z leczeniem w ocenie badacza.

AURA17

Tabela 61.

Ogólne zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych OZM z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI (AURA17)

Punkt końcowy	OZM, n/N (%)
AE ≥3. stopnia uznane za związane z leczeniem	8/171 (5%)

Punkt końcowy	OZM, n/N (%)
AE prowadzące do przerwania podawania leku	7/171 (4%)
AE prowadzące do zmniejszenia dawki leku	2/171 (1%)
AE prowadzące do przerwania terapii	6/171 (4%)
AE uznane za związane z leczeniem w ocenie badacza prowadzące do przerwania terapii	2/171 (1%)

Populacja: ≥II linia leczenia (32% pacjentów leczonych w II linii). Brak danych dotyczących okresu obserwacji w badaniu.

Tabela 62.

Zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych OZM z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI (AURA17)

Punkt końcowy	OZM, n/N (%)	
	Ogółem	≥3. stopnia
Biegunka	50/171 (29%)	0/171 (0%)
Wysypka/trądzik	34/171 (20%)	0/171 (0%)
Suchość skóry	29/171 (17%)	2/171 (1%)
Sródmiaższowa choroba płuc	3/171 (2%)	bd

Populacja: ≥II linia leczenia (32% pacjentów leczonych w II linii). Brak danych dotyczących okresu obserwacji w badaniu.

AURA18

Brak danych odnośnie do bezpieczeństwa dla kohorty leczonej OZM w zarejestrowanej dawce 80 mg.

Buder 2016, Denis 2016, Li 2016, Remon 2016, Hochmair 2016

Brak danych dotyczących czasu ekspozycji na leczenie OZM, a także brak danych odnośnie do bezpieczeństwa stosowania badanego leku. W badaniu Hochmair 2016 Podano jedynie informację o braku klinicznie istotnych zdarzeń niepożądanych.

Planchard 2016 (ATU Francja)

Tabela 63.

Ogólne zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych OZM z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI (Planchard 2016 (ATU Francja))

Punkt końcowy	OZM, n/N (%)
AE związane z leczeniem	36/350 (10%)
AE prowadzące do przerwania podawania leku	3/350 (1%)
AE prowadzące do zmniejszenia dawki leku	9/350 (3%)
AE prowadzące do przerwania terapii	13/350 (4%)
Zgon	12/350 (3%)
Zgon związany z leczeniem w ocenie badacza	1/350 (<1%)

Populacja: ≥II linia leczenia (23% pacjentów leczonych w II linii). Brak danych dotyczących okresu obserwacji w badaniu.

Santos 2016 (EAP USA)

Tabela 64.

Ogólne zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych OZM z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI (Santos 2016 (EAP USA))

Punkt końcowy	OZM, n/N (%)
AE prowadzące do przerwania podawania leku	12/248 (5%) ^a
AE prowadzące do zmniejszenia dawki leku	10/248 (4%) ^b
SAE ogółem	48/248 (19%)
SAE związane z leczeniem	5/248 (2%)
SAE prowadzące do przerwania podawania leku	1/248 (<1%)
SAE prowadzące do zmniejszenia dawki leku	1/248 (<1%)
Zgon	19/248 (8%)^c

Populacja: ≥II linia leczenia (15% pacjentów leczonych w II linii). Brak danych dotyczących okresu obserwacji w badaniu.

a) Przyczyny czasowego przerwania podawania leku: nietolerancja 1/248 (<1%), SAE 1/248 (<1%), inne AE 10/248 (4%).

b) Przyczyny zmniejszenia dawki leku: nietolerancja 3/248 (1%), SAE 1/248 (<1%), inne AE 6/248 (2%).

c) W tym u 16 pacjentów zgon był spowodowany rakiem płuc/progresją choroby lub powikłaniami układu oddechowego.

Tabela 65.

Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) związane z leczeniem OZM u pacjentów z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu EGFR-TKI (Santos 2016 (EAP USA))

Punkt końcowy	OZM, n/N (%)
SAE ogółem	5/248 (2%)
Duszności	1/248 (<1%)
Zakrzepica żył głębokich	1/248 (<1%)
Złamanie kości udowej	1/248 (<1%)
Zwiększenie stężenia aminotransferazy alaninowej	1/248 (<1%)
Ogólne zapalenie płuc	1/248 (<1%)

Populacja: ≥II linia leczenia (15% pacjentów leczonych w II linii). Brak danych dotyczących okresu obserwacji w badaniu.

13.7. Badania wykluczone z analizy klinicznej

Tabela 66.

Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia

L.p.	Autor i rok	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Ref.
1.	Ahn 2015	METODYKA	Analiza zbiorcza badań AURA i AURAex	[72]
2.	Cross 2013	METODYKA	Praca pogładowa	[73]
3.	Giroux 2016	METODYKA	Opracowanie wtórne (przegląd niesystematyczny)	[74]
4.	Gourd 2015	METODYKA	Praca pogładowa	[75]
5.	NIHR 2015	METODYKA	Opracowanie wtórne (przegląd niesystematyczny)	[76]
6.	Palakurthi 2015	METODYKA	Badanie oparte na modelu ksenograficznym	[77]
7.	Piotrowska 2016	METODYKA	Badanie typu „case study” (studium przypadku)	[78]

L.p.	Autor i rok	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Ref.
8.	Ramalingam 2015a	METODYKA	Protokół do badania FLAURA	[79]
9.	Remon 2015	METODYKA	Praca pogładowa	[80]
10.	Ryden 2015b	METODYKA	Analiza zbiorcza AURAex i AURA2	[81]
11.	Tan 2016	METODYKA	Opracowanie wtórne (przeгляд niesystematyczny)	[82]
12.	Villadolid 2016	METODYKA	Opracowanie wtórne (przeгляд niesystematyczny)	[83]
13.	Wang 2016a	METODYKA	Opracowanie wtórne (przeгляд niesystematyczny)	[84]
14.	Wang 2016b	METODYKA	Opracowanie wtórne (przeгляд niesystematyczny)	[85]
15.	Wu 2015	METODYKA	Protokół do badania AURA3	[86]
16.	Noonan 2016	POPULACJA	Analiza populacji pacjentów z przemijającym zmętnieniem w płuc w obrazie RTG	[87]
17.	Ramalingam 2015b	POPULACJA	Pacjenci uprzednio nieleczeni	[88]
18.	Ramalingam 2015c	POPULACJA	Pacjenci uprzednio nieleczeni	[89]
19.	Ramalingam 2015d	POPULACJA	Pacjenci uprzednio nieleczeni	[90]
20.	Ramalingam 2016	POPULACJA	Pacjenci uprzednio nieleczeni	[91]
21.	Gou 2016	INTERWENCJA	Pacjenci otrzymywali EGFR TKI + inhibitor MET (nie otrzymywali OZM)	[92]
22.	Harvey 2016	INTERWENCJA	Stosowanie OZM w skojarzeniu z rowustatyną	[93]
23.	Liao 2015	INTERWENCJA	Pacjenci otrzymywali EGFR TKI (nie otrzymywali OZM)	[94]
24.	Dearden 2014	PUNKTY KOŃCOWE	Brak punktów końcowych ocenianych w analizie	[95]
25.	Janne 2014	PUNKTY KOŃCOWE	Brak punktów końcowych ocenianych w subpopulacji pacjentów z mutT790M przyjmujących OZM w dawce 80 mg/dzień	[96]
26.	Janne 2015	PUNKTY KOŃCOWE	Brak punktów końcowych ocenianych w subpopulacji pacjentów z mutT790M przyjmujących OZM w dawce 80 mg/dzień	[97]
27.	Jenkis 2016	PUNKTY KOŃCOWE	Brak punktów końcowych ocenianych w subpopulacji pacjentów z mutT790M przyjmujących OZM w dawce 80 mg/dzień	[98]
28.	Kim 2015	PUNKTY KOŃCOWE	Brak punktów końcowych ocenianych w analizie	[99]
29.	Oxnard 2015	PUNKTY KOŃCOWE	Brak punktów końcowych ocenianych w analizie	[100]
30.	Oxnard 2016	PUNKTY KOŃCOWE	Brak punktów końcowych ocenianych w subpopulacji pacjentów z mutT790M przyjmujących OZM w dawce 80 mg/dzień	[101]
31.	Planchard 2016b	PUNKTY KOŃCOWE	Brak punktów końcowych ocenianych w analizie	[102]
32.	Ranson 2013a	PUNKTY KOŃCOWE	Brak punktów końcowych ocenianych w subpopulacji pacjentów z mutT790M przyjmujących OZM w dawce 80 mg/dzień	[103]
33.	Ranson 2013b	PUNKTY KONCOWE	Brak punktów końcowych ocenianych w subpopulacji pacjentów z mutT790M przyjmujących OZM w dawce 80 mg/dzień	[104]
34.	Stewart 2015	PUNKTY KONCOWE	Brak punktów końcowych ocenianych w subpopulacji pacjentów z mutT790M przyjmujących OZM w dawce 80 mg/dzień	[105]
35.	Tarcic 2016	PUNKTY KOŃCOWE	Brak punktów końcowych ocenianych w analizie	[106]

L.p.	Autor i rok	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Ref.
36.	Thress 2015	PUNKTY KOŃCOWE	Brak punktów końcowych ocenianych w analizie	[107]
37.	Vishwanathan 2016	PUNKTY KOŃCOWE	Brak punktów końcowych ocenianych w subpopulacji pacjentów z mutT790M przyjmujących OZM w dawce 80 mg/dzień	[108]
38.	Vishwanathan 2016	PUNKTY KOŃCOWE	Brak punktów końcowych ocenianych w subpopulacji pacjentów z mutT790M przyjmujących OZM w dawce 80 mg/dzień	[109]
39.	Yang 2016b	PUNKTY KONCOWE	Brak punktów końcowych ocenianych w subpopulacji pacjentów z mutT790M przyjmujących OZM w dawce 80 mg/dzień	[110]
40.	IQWIG 2016	INNE	Opracowanie wtórne opublikowane w j. niemieckim	[111]

13.8. Badania kliniczne w toku

Tabela 67.,
Zestawienie badań w toku dotyczących ozymertynibu stosowanego w monoterapii raka płuca

Tytuł (identyfikator)	Typ badania	Etap badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja			Data rozpoczęcia i zakończenia badania
					1.	2.	3. i kolejne ramiona	
NCT02841579 (faza II) [112]	Badanie jednoramienne	Przed etapem rekrutacji	Uprzednio nieleczeni dorośli pacjenci z histologicznym potwierdzeniem miejscowo zaawansowanego/przerzutowego NDRP z aktywną mutacją w genie EGFR oraz współistniejącą mutacją T790M.	73	ozymertynib	x	x	Sierpień 2016/Maj 2022
NCT02769286 (faza II) [113]	nRCT, O	W trakcie rekrutacji	Dorośli pacjenci z zaawansowanym rakiem płuca z aktywną mutacją w genie EGFR z lub bez mutacji T790M. Kohorta 1: pacjenci nie leczeni uprzednio EGFR-TKI, Kohorta 2: pacjenci z nabytą opornością na wcześniejsze leczenie EGFR-TKI z powodu mutacji T790M.	38	ozymertynib (dla pacjentów z mutacją EGFR)	ozymertynib (dla pacjentów z mutacją T790M)	x	Sierpień 2016/Grudzień 2019
NCT02228369 (faza I) [114]	nRCT, O	W trakcie rekrutacji	Dorośli pacjenci z histologicznym lub cytologicznym potwierdzeniem zaawansowanego NDRP. Część A: pacjenci uprzednio leczeni ≥ 1 linią EGFR-TKI i ≥ 1 linią CTH. Część B-BM: pacjenci nie leczeni uprzednio EGFR-TKI, z bezobjawowymi przerzutami do mózgu. Część B-LM: pacjenci uprzednio leczeni EGFR-TKI z stabilną chorobą zewnątrzczaszkową.	106	AZD3759	ozymertynib	x	Listopad 2014/Czerwiec 2017
NCT02474355, 2015-001407-31, ASTRIS (faza III) [115, 116]	Badanie jednoramienne	W trakcie rekrutacji	Uprzednio leczeni EGFR-TKI dorośli pacjenci z miejscowo zaawansowanym/przerzutowym NDRP z aktywną mutacją T790M w genie EGFR.	3 515	ozymertynib	x	x	Wrzesień 2015/Sierpień 2019
NCT02511106, 2015-000662-65, ADAURA (faza III) [117, 118]	RCT, Z	W trakcie rekrutacji	Dorośli pacjenci z NDRP stadium IB-IIIa z aktywną mutacją w genie EGFR (Ex19del, L858R, T790M), po całkowitej resekcji nowotworu z lub bez CTH	700	ozymertynib	PLC	x	Październik 2015/Sierpień 2021

Tytuł (identyfikator)	Typ badania	Etap badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja			Data rozpoczęcia i zakończenia badania
					1.	2.	3. i kolejne ramiona	
NCT02504346 (faza II) [119]	nRCT, O	W trakcie rekrutacji	Uprzednio leczeni EGFR-TKI dorośli pacjenci z nawrotowym NDRP z aktywną mutacją w genie EGFR (T790M również).	150	ozymertynib	x	x	Luty 2015/Luty 2017
NCT02503722 (faza I)	Badanie jednoramienne	W trakcie rekrutacji	Uprzednio leczeni dorośli pacjenci z zaawansowanym NDRP z aktywną mutacją w genie EGFR (Ex19del, L858R, G719X, L861Q), którzy ulegli progresji po leczeniu EGFR-TKI.	36	ozymertynib	x	x	Październik 2016/Kwiecień 2016
NCT02442349 (faza II) [25]	Badanie jednoramienne	Zakończona rekrutacja	Dorośli pacjenci z miejscowo zaawansowanym/przerzutowym NDRP z aktywną mutacją w genie EGFR (Ex19del, L858R, G719X, L861Q, T790M), którzy ulegli progresji po leczeniu EGFR-TKI.	319	ozymertynib	x	x	Czerwiec 2015/Wrzesień 2017
NCT02179671 (faza II) [120]	RCT, O	Zakończone badanie, bez wyników	Dorośli pacjenci z histologicznie lub cytologicznie potwierdzonym miejscowo zaawansowanym/przerzutowym NDRP stadium IIIB-IV.	49	gefitin b	ozymertynib	Selumetinib I docetaksel vs tremelimumab	Lipiec 2014/Czerwiec 2016
NCT02151981, 2014-000594-39, AURA3 (faza III) [12, 121]	RCT, O	Zakończona rekrutacja	Dorośli pacjenci z histologicznie lub cytologicznie potwierdzonym miejscowo zaawansowanym/przerzutowym NDRP z aktywną mutacją w genie EGFR (w tym T790M), którzy ulegli progresji po leczeniu EGFR-TKI.	1 104	ozymertynib	Pemetreksed I karboplatyna/ci splatyna	x	Sierpień 2014/Styczeń 2018
NCT02777567 [122]	Rozszerzony dostęp	W trakcie rekrutacji	Dorośli pacjenci z zaawansowanym/przerzutowym NDRP z aktywną mutacją w genie EGFR T790M, którzy ulegli progresji po leczeniu EGFR-TKI.	300	ozymertynib	x	x	Wrzesień 2016/Wrzesień 2019
NCT02736513 (faza II) [123]	nRCT, O	W trakcie rekrutacji	Dorośli pacjenci z NDRP z aktywną mutacją w genie EGFR z bezobjawowymi przerzutami do mózgu. Kohorta 1: uprzednio nie leczeni pacjenci z mutacją uwrażliwiającą w genie EGFR (Ex19del, L858R, T790M). Kohorta 2: pacjenci z zaawansowanym NDRP z mutacją T790M uprzednio leczeni EGFR-TKI I/II generacji.	40	ozymertynib	ozymertynib	x	Maj 2016/Maj 2020
NCT02824952 (faza II) [124]	Badanie jednoramienne	Przed etapem rekrutacji	Uprzednio nieleczeni dorośli pacjenci z NDRP stadium IIIA/B z aktywną mutacją w genie EGFR T790M.	40	ozymertynib	x	x	Grudzień 2016/Lipiec 2020

Tytuł (identyfikator)	Typ badania	Etap badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja			Data rozpoczęcia i zakończenia badania
					1.	2.	3. i kolejne ramiona	
NCT02771314, 2016-001335-12 (faza II) [125, 126]	Badanie jednoramienne	W trakcie rekrutacji	Uprzednio leczeni (EGFR-TKI) dorośli pacjenci z NDRP stadium IIIB/IV z aktywną mutacją w genie EGFR (Ex19del, L858R).	48	ozymertynib	x	x	Czerwiec 2016/Czerwiec 2021
NCT02959749 (faza II, III) [127]	RCT, O	W trakcie rekrutacji	Uprzednio leczeni (EGFR-TKI + CTH lub CTH + EGFR-TKI) dorośli pacjenci z zaawansowanym/przerzutowym NDRP (rak wielokomórkowy lub gruczolakorak) z aktywną mutacją w genie EGFR T790M.	300	docetaksel + bewacyzumab	ozymertynib	x	Sierpień 2015/Grudzień 2017
NCT02971501 (faza II) [128]	RCT, O	Przed etapem rekrutacji	Uprzednio leczeni (I, II gen. EGFR-TKI, CTH, immunoCTH) dorośli pacjenci z przerzutowym NDRP z aktywną mutacją w genie EGFR (Ex19del, L858R lub jakąkolwiek inną mutacją związaną z wrażliwością EGFR-TKI, ± T790M) z przerzutami do mózgu.	98	ozymertynib	Ozymertynib i bewacyzumab	x	Grudzień 2017/Styczeń 2020
NCT02777567 [122]	Obserwacyjne, prospektywne	W trakcie rekrutacji	Uprzednio leczeni dorośli pacjenci z zaawansowanym/przerzutowym NDRP z aktywną mutacją EGFR T790M, którzy ulegli progresji po leczeniu EGFR-TKI.	300	ozymertynib	x	x	Wrzesień 2016/Wrzesień 2019
NCT02811354 (faza II) [129]	Badanie jednoramienne	Przed etapem rekrutacji	Uprzednio leczeni dorośli pacjenci z zaawansowanym/przerzutowym NDRP z aktywną mutacją EGFR (Ex19del, L858R, T790M), którzy ulegli progresji po leczeniu EGFR-TKI.	108	ozymertynib	x	x	Czerwiec 2016/Czerwiec 2020
NCT02972333 (faza III) [130]	Badanie jednoramienne	Przed etapem rekrutacji	Uprzednio leczeni dorośli pacjenci z przerzutowym NDRP z aktywną mutacją EGFR T790M, którzy ulegli progresji po leczeniu EGFR-TKI, z przerzutami do mózgu.	150	ozymertynib	x	x	Grudzień 2016/Grudzień 2019
NCT02451852 [46]	Rozszerzony dostęp	Zakończona rekrutacja	Uprzednio leczeni dorośli pacjenci z zaawansowanym/przerzutowym NDRP z aktywną mutacją EGFR T790M, którzy ulegli progresji po leczeniu EGFR-TKI.	bd	ozymertynib	x	x	bd
NCT02454933 (faza III) [131]	RCT, O	Zakończona rekrutacja	Uprzednio leczeni dorośli pacjenci z zaawansowanym/przerzutowym NDRP z aktywną mutacją EGFR T790M, którzy ulegli progresji po leczeniu EGFR-TKI.	29	ozymertynib + M EDI4736	ozymertynib	x	Lipiec 2015/Październik 2019

Tytuł (identyfikator)	Typ badania	Etap badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja			Data rozpoczęcia i zakończenia badania
					1.	2.	3. i kolejne ramiona	
NCT02664935 (faza II) [132]	nRCT, O	W trakcie rekrutacji	Uprzednio leczeni dorośli pacjenci z zaawansowanym/przerzutowym NDRP.	620	AZD4547	AZD2014	palbociclib vs kryzotyn b vs selumetinib + docetaksel vs AZD5363 vs ozymertynib vs MEDI4736	Marzec 2015/Wrzesień 2018
NCT02529995 (faza I) [27]	nRCT, O	Zakończona rekrutacja	Uprzednio leczeni dorośli pacjenci z zaawansowanym/przerzutowym NDRP z aktywną mutacją w genie EGFR (G719X, Ex19del, L858R, L861Q), którzy ulegli progresji po leczeniu EGFR-TKI.	36	ozymertynib (40 mg)	ozymertynib (80 mg)	x	Sierpień 2015/Październik 2016
2015-004828-66, AZENT (faza II) [133]	nRCT, O	W trakcie rekrutacji	Uprzednio nieleczeni dorośli pacjenci z zaawansowanym/przerzutowym NDRP z aktywną mutacją EGFR T790M.	73	ozymertynib	x	x	Lipiec 2016/bd
2015-000307-10 [134]	nRCT, O	W trakcie rekrutacji	Uprzednio leczeni dorośli pacjenci z zaawansowanym/przerzutowym NDRP z aktywną mutacją EGFR, którzy ulegli progresji po leczeniu EGFR-TKI.	150	ozymertynib	x	x	Maj 2015/bd
2014-000531-17, AURA-2 (faza II) [135]	nRCT, O	W trakcie rekrutacji	Uprzednio leczeni dorośli pacjenci z zaawansowanym/przerzutowym NDRP z aktywną mutacją EGFR, którzy ulegli progresji po leczeniu EGFR-TKI.	175	ozymertynib	x	x	Maj 2014/bd
2012-004628-39, AURA [136]	nRCT, O	W trakcie rekrutacji	Uprzednio leczeni dorośli pacjenci z zaawansowanym/przerzutowym NDRP z aktywną mutacją EGFR, którzy ulegli progresji po leczeniu EGFR-TKI.	375	ozymertynib	x	x	Bd/bd
2014-002694-11 [137]	RCT, Z	W trakcie rekrutacji	Uprzednio nieleczeni dorośli pacjenci z zaawansowanym/przerzutowym NDRP z aktywną mutacją EGFR.	530	ozymertynib	gefitinib	erlotyn b	Grudzień 2014/bd

EGFR-TKI - inhibitory kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *Tyrosine-kinase inhibitor Epidermal Growth Factor Receptor*); VEGF – czynnik wzrostu śródbłonna naczyń (ang. *Vascular endothelial growth factor*); SoC – standard leczenia (ang. *Standard of care*);