

Dakomitynib (Vizimpro[®]) w I linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z aktywującą mutacją w genie *EGFR*

Analiza efektywności klinicznej

Warszawa, wrzesień 2019

Autorzy

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

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel/fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Zamawiający

Pfizer Polska Sp. z o.o.
ul. Żwirki i Wigury 16B
02-092 Warszawa

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez Pfizer Polska Sp. z o.o.

Spis treści

| | |
|--|-----------|
| Wykaz skrótów i akronimów | 5 |
| Streszczenie | 7 |
| 1 Cel pracy..... | 9 |
| 2 Metodyka..... | 10 |
| 2.1 Strategia poszukiwania badań klinicznych..... | 10 |
| 2.2 Kryteria włączenia i wykluczenia | 10 |
| 2.3 Strategia ekstrakcji danych..... | 13 |
| 2.4 Ocena jakości informacji..... | 14 |
| 2.5 Metody oceny skuteczności leczenia (badania kliniczne pierwotne)..... | 14 |
| 2.6 Metody oceny bezpieczeństwa leczenia (badania kliniczne pierwotne)..... | 14 |
| 3 Wyniki przeglądu systematycznego..... | 18 |
| 3.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych, efektywności praktycznej i opracowań wtórnych. 18 | |
| 3.1.1 Opracowania pierwotne..... | 18 |
| 3.1.2 Opracowania wtórne | 20 |
| 3.1.3 Badania efektywności praktycznej | 21 |
| 3.2 Opracowania wtórne zidentyfikowane w trakcie przeglądu baz danych | 22 |
| 3.3 Raporty opublikowane na stronach agencji | 24 |
| 3.4 Skrótowa charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy..... | 25 |
| 3.5 Ocena jakości informacji..... | 38 |
| 3.6 Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej | 41 |
| 4 Analiza wyników badań pierwotnych..... | 43 |
| 4.1 Skuteczność leczenia - porównanie bezpośrednie | 43 |
| 4.2 Skuteczność leczenia - porównanie przy użyciu metaanalizy sieciowej..... | 45 |
| 4.2.1 Przeżycie wolne od progresji (PFS) oceniane przez IRC..... | 45 |
| 4.2.2 Przeżycie wolne od progresji (PFS) oceniane przez badaczy | 47 |
| 4.2.3 Przeżycie całkowite (OS) | 48 |
| 4.2.4 Odpowiedź na leczenie | 49 |
| 4.3 Profil bezpieczeństwa | 52 |
| 4.3.1 Zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia nasilenia | 54 |
| 4.3.2 Zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia nasilenia | 56 |
| 5 Poszerzona analiza bezpieczeństwa..... | 60 |
| 5.1 VigiAccess | 60 |
| 5.2 ADRReports..... | 60 |
| 5.3 Synteza badań klinicznych | 60 |
| 6 Analiza wyników efektywności praktycznej | 63 |
| 7 Modyfikacja dawki | 64 |

| | | |
|------------------|--|------------|
| 8 | Dyskusja i ograniczenia | 66 |
| 8.1 | Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki | 66 |
| 8.2 | Zidentyfikowane ograniczenia | 69 |
| 8.2.1 | Ograniczenia analizy | 69 |
| 8.2.2 | Ograniczenia dostępnych danych | 70 |
| 8.3 | Wyniki innych analiz | 70 |
| 8.4 | Siła dowodów | 71 |
| 9 | Wnioski | 73 |
| Aneks 1. | Strategia przeszukiwania baz danych | 74 |
| | Identyfikacja opracowań pierwotnych | 74 |
| | Identyfikacja badań efektywności praktycznej | 78 |
| | Identyfikacja opracowań wtórnych | 80 |
| Aneks 2. | Prace włączone do opracowania | 83 |
| | Badania pierwotne | 83 |
| | Badania efektywności praktycznej | 88 |
| | Opracowania wtórne | 88 |
| Aneks 3. | Prace wykluczone z opracowania | 89 |
| | Badania pierwotne | 89 |
| | Badania efektywności praktycznej | 122 |
| | Opracowania wtórne | 123 |
| Aneks 4. | Wyniki wyszukiwania rejestrów badań klinicznych | 125 |
| | clinicaltrials.gov | 125 |
| | clinicaltrialsregister.eu | 126 |
| Aneks 5. | Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych pierwotnych badaniach klinicznych | 127 |
| Aneks 6. | Wejściowe dane demograficzne w pierwotnych badaniach klinicznych | 142 |
| Aneks 7. | Przyczyny nieukończenia badania | 147 |
| Aneks 8. | Punkty końcowe uwzględnione w badaniach włączonych do opracowania | 150 |
| Aneks 9. | Podsumowanie metodyki badań | 152 |
| Aneks 10. | Ocena ryzyka błędu systematycznego | 159 |
| Aneks 11. | Ocena jakości opracowań wtórnych wg AMSTAR | 161 |
| Aneks 12. | Formularze ekstrakcji danych | 166 |
| Aneks 13. | Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne | 167 |
| Aneks 14. | Zestawienie wyników analizy pierwotnych badań klinicznych | 168 |
| Aneks 15. | Dane wejściowe do analizy sieciowej | 170 |
| Aneks 16. | Schematy sieci użytych w NMA | 173 |
| | Spis rysunków | 185 |

| | |
|---------------------------|------------|
| Spis tabel | 186 |
| Bibliografia | 190 |

Wykaz skrótów i akronimów

| | |
|---------------|--|
| AEs | zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>) |
| AFA | afatynib |
| ALT | aminotransferaza alaninowa |
| AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji |
| APD | analiza problemu decyzyjnego |
| AST | aminotransferaza asparaginianowa |
| CHEM | chemioterapia |
| ChPL | Charakterystyka Produktu Leczniczego |
| CI | przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>) |
| CR | odpowiedź całkowita (ang. <i>complete response</i>) |
| DAK | dakomitynib |
| DFS | przeżycie wolne od choroby (ang. <i>disease-free survival</i>) |
| ECOG | Eastern Cooperative Oncology Group |
| EGFR | receptor czynnika wzrostu naskórka (ang. <i>epidermal growth factor receptor</i>) |
| EMA | Europejska Agencja Leków (ang. <i>The European Medicines Agency</i>) |
| ERL | erlotynib |
| FDA | Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>) |
| FISH | fluorescencyjna hybrydyzacja in situ (ang. <i>fluorescent in situ hybridization</i>) |
| GEF | gefitynib |
| GGN | górną granicę normy |
| HR | ryzyko względne (ang. <i>hazard ratio</i>) |
| HTA | ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>) |
| IRC | niezależny komitet oceniający (IRC, ang. <i>Independent Radiological Central</i>) |
| ITT | populacja pacjentów leczona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention to treat</i>) |
| MCMC | teoria łańcuchów Markowa Monte Carlo (ang. <i>Markov Chain Monte Carlo</i>) |
| mITT | zmodyfikowana populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>modified intention-to-treat</i>) |
| MZ | Ministerstwo Zdrowia |
| N | liczba wszystkich chorych w danej grupie |
| n | liczba chorych, u których wystąpił punkt końcowy |
| n.d. | nie dotyczy |
| n.r. | nie raportowano |
| NDRP | niedrobnokomórkowy rak płuca |
| NICE | The National Institute for Health and Care Excellence |
| NMA | metaanaliza sieciowa (ang. <i>network meta-analysis</i>) |
| NNTB | liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat for an additional beneficial outcome</i>) |

| | |
|---------------|--|
| NNTH | liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat for an additional harmful outcome</i>) |
| OR | iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>) |
| ORR | odpowiedź obiektywna (ang. <i>objective response rate</i>) |
| OS | przeżycie ogólne (ang. <i>overall survival</i>) |
| P | istotność statystyczna |
| PD | choroba postępująca (ang. <i>progressive disease</i>) |
| PFS | przeżycie bez progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>) |
| PR | odpowiedź częściowa (ang. <i>partial response</i>) |
| QoL | jakość życia (ang. <i>Quality of Life</i>) |
| RCT | randomizowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>) |
| RECIST | kryteria oceny odpowiedzi w nowotworach litych ang. <i>response evaluation criteria in solid tumors</i> |
| RD | różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>) |
| WHO | Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>) |
| SD | choroba stabilna (ang. <i>stable disease</i>) |
| sd | odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>) |
| TKI | inhibitor kinazy tyrozynowej |
| TNM | klasyfikacja stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu (ang. <i>Tumor Node Metastasis</i>) |
| TTF | czas do niepowodzenia leczenia (ang. <i>time to treatment failure</i>) |
| TTP | czas do progresji choroby (ang. <i>time to progression</i>) |
| WMD | średnia ważona różnica (ang. <i>weighted mean difference</i>) |

Streszczenie

Cel pracy

Celem niniejszej pracy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania dakomitynibu (Vizimpro®) stosowanego w monoterapii, w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca oraz aktywującą mutacją w genie *EGFR*, u których nie stosowano wcześniejszego leczenia farmakologicznego w stadium uogólnienia lub miejscowego zaawansowania.

Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Przeszukano również rejestry badań klinicznych clinicaltrials.gov oraz EU Clinical Trials Register.

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania klinicznych badań pierwotnych oceniono przy użyciu skali wg Cochrane, natomiast do oceny przeglądów systematycznych zastosowano skalę AMSTAR. W oparciu o zidentyfikowane dowody przeprowadzono metaanalizę sieciową (kod analizy w programie R załączono do dokumentacji).

Własne statystyki porównawcze przedstawiono jedynie w zakresie analizy skuteczności. Ze względu na dużą heterogeniczność włączonych badań pod względem raportowanego profilu bezpieczeństwa, w ramach niniejszej analizy odstąpiono od przedstawiania statystyk w zakresie analizy bezpieczeństwa i ograniczono analizę działań niepożądanych do zestawienia częstości ich występowania.

Wyniki

W toku przeszukiwania baz danych oraz w oparciu o przegląd materiałów dostarczonych przez Wnioskodawcę odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa 16 badań klinicznych (ARCHER 1050, LUX-Lung 7, CTONG0901, LUX-Lung 3, LUX-Lung 6, ENSURE, EURTAC, OPTIMAL, TORCH, Zhao 2017, FIRST-SIGNAL, Han 2017, IPASS, NEJSG/NEJ002, Patil 2017, WJTOG3405) oceniających bezpieczeństwo i skuteczność dakomitynibu oraz jego komparatorów (gefitynibu, afatynibu i erlotynibu).

Na podstawie włączonych do analizy prac wykonano metaanalizę sieciową porównującą dakomitynib z gefitynibem, afatynibem i erlotynibem w zakresie takich punktów końcowych jak: PFS, OS i odpowiedź na leczenie.

Dakomitynib vs gefitynib (porównanie bezpośrednie)

Badanie ARCHER 1050 było jedynym, zidentyfikowanym badaniem, w którym oceniano dakomitynib stosowany we wnioskowanej populacji pacjentów. Porównanie dakomitynibu z gefitynibem wykazało istotne statystycznie różnice na korzyść dakomitynibu w zakresie następujących punktów końcowych, dotyczących skuteczności leczenia:

- przeżycie wolne od progresji – pierwszorzędowy punkt końcowy,
 - w ocenie IRC: HR = 0,59 (95% CI: 0,47; 0,74);
 - w ocenie badacza: HR = 0,62 (95% CI: 0,50; 0,78);
- przeżycie całkowite: HR = 0,76 (95% CI: 0,58; 0,99);
- odpowiedź całkowita: OR = 3,28 (95% CI: 1,10; 12,25).

Dakomitynib vs afatynib (metaanaliza sieciowa)

Porównanie dakomitynibu z afatynibem wykazało istotne statystycznie różnice na korzyść dakomitynibu w zakresie przeżycia wolnego od progresji w ocenie IRC (pierwszorzędowy punkt

końcowy): HR = 0,70 (95% CI: 0,52; 0,95). W przypadku pozostałych punktów końcowych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą pacjentów przyjmujących dakomitynib względem grupy leczonej afatynibem.

Dakomitynib vs erlotynib (metaanaliza sieciowa)

Porównanie dakomitynibu z erlotynibem wykazało brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy tymi lekami dla wszystkich punktów końcowych z wyjątkiem istotnej statystycznie różnicy na niekorzyść dakomitynibu w zakresie odpowiedzi częściowej: OR = 0,53 (95% CI:0,31; 0,90).

Analiza profilu bezpieczeństwa wykazała, że do najczęściej raportowanych zdarzeń (wszystkie stopnie nasilenia) w badaniu ARCHER 1050 w przypadku grupy pacjentów stosujących dakomitynib należą: biegunka (87,7%), zanokcica (61,7%) oraz trądzikowe zapalenie skóry (48,9%), natomiast w przypadku grupy pacjentów stosujących gefitynib: biegunka (55,8%), wzrost ALT (39,3%). W przypadku afatynibu (badanie LUX-Lung 7) do najczęściej raportowanych zdarzeń (wszystkie stopnie nasilenia) należą: biegunka (90,0%), wysypka (88,8%) oraz zapalenie żołądka (64,4%), natomiast w przypadku erlotynibu (badanie CTONG0901): wysypka (69,5%) oraz kaszel (23,4%).

Wnioski

W kontekście powyższych wyników zastosowanie dakomitynibu stanowi skuteczną opcję terapeutyczną, o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa, w leczeniu dorosłych, uprzednio nieleczonych farmakologicznie pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca oraz aktywującą mutacją w genie *EGFR*. Terapia dakomitynibem jest skuteczniejsza w porównaniu do terapii gefitynibem oraz afatynibem w zakresie przeżycia wolnego od progresji. Porównanie dakomitynibu z gefitynibem wykazało również istotne statystycznie różnice na korzyść dakomitynibu w zakresie przeżycia całkowitego oraz odpowiedzi całkowitej.

1 Cel pracy

Celem niniejszej pracy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania dakomitynibu (Vizimpro®) stosowanego w monoterapii, w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca oraz aktywującą mutacją w genie EGFR, u których nie stosowano wcześniejszego leczenia farmakologicznego w stadium uogólnienia lub miejscowego zaawansowania.

Zamieszczony w Tab. 1 schemat PICOS ustalono w wyniku przeprowadzonej wcześniej analizy problemu decyzyjnego [APD Vizimpro].

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.

| Kryterium | Charakterystyka |
|----------------------|---|
| Populacja (P) | Dorośli pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca oraz aktywującą mutacją w genie <i>EGFR</i> , u których nie stosowano wcześniejszego leczenia farmakologicznego w stadium uogólnienia lub miejscowego zaawansowania. |
| Interwencja (I) | Dakomitynib (produkt leczniczy Vizimpro®). |
| Komparatory (C) | <ul style="list-style-type: none">• Afatynib;• Erlotynib;• Gefitynib. |
| Efekty zdrowotne (O) | W zakresie skuteczności: <ul style="list-style-type: none">• przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>);• przeżycie bez progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>);• odsetek odpowiedzi obiektywnych (ang. <i>objective response rate</i>);• jakość życia (ang. <i>quality of life</i>). W zakresie bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none">• zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>). |
| Typ badań (S) | Badania RCT lub dowody o niższej wiarygodności w przypadku braku RCT, opracowania wtórne spełniające kryteria przeglądu systematycznego oraz doniesienia z zakresu efektywności praktycznej. |

2 Metodyka

2.1 Strategia poszukiwania badań klinicznych

Przeszukano następujące bibliograficzne bazy danych w zakresie danych pierwotnych, badań efektywności praktycznej, przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- PubMed (Medline),
- EMBASE,
- The Cochrane Library.

Przeprowadzono również przeszukiwanie pod względem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA).

Dodatkowo przeszukano bibliografię prac przeglądowych i oryginalnych pod względem kontrolowanych badań klinicznych.

Strategię przeszukiwania bazy Medline, The Cochrane Library oraz EMBASE przedstawiono w Aneksie 1.

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień pierwotnych,
- wyszukiwarek internetowych,
- rejestrów badań klinicznych w systemach baz danych <http://www.clinicaltrials.gov> oraz <https://www.clinicaltrialsregister.eu>,
- materiałów dostarczonych przez Wnioskodawcę.

W trakcie przeszukiwania nie stosowano filtrów językowych oraz nie ograniczono przedziału czasowego. Ostatnią aktualizację przeprowadzono 12.08.2019r.

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy [REDACTED]. Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

Przeszukiwanie baz Medline (Pubmed) i EMBASE prowadzono z wykorzystaniem różnych filtrów w poszczególnych bazach (w przypadku Cochrane Library nie ma potrzeby stosowania filtrów ze względu na wbudowany w tę bazę sposób prezentacji wyników wyszukiwania). W przypadku wyszukiwania opracowań pierwotnych w bazie Medline (Pubmed) zastosowano filtr Cochrane pozwalający na zawężenie wyników do badań RCT. Cochrane nie zdefiniował takiego filtra dla bazy EMBASE, w związku z czym posłużono się filtrami wbudowanymi w bazę. W przypadku wyszukiwania opracowań wtórnych, w przypadku bazy Medline (PubMed) oraz EMBASE zastosowano zbliżone filtry.

2.2 Kryteria włączenia i wykluczenia

Prace zidentyfikowane w powyższym procesie były wstępnie oceniane pod względem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Ocenie poddano prace opublikowane w języku

angielskim. Pełne teksty prac, które przeszły wstępną kwalifikację, były oceniane pod względem zgodności z kryteriami selekcji przedstawionymi w Tab. 2, Tab. 3, Tab. 4, odpowiednio dla badań pierwotnych, opracowań wtórnych i efektywności praktycznej.

Tab. 2. Kryteria selekcji badań pierwotnych w przeglądzie systematycznym.

| Parametr | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia |
|-----------------------|---|--|
| Populacja | Dorośli, uprzednio nieleczeni farmakologicznie, z powodu zaawansowanego nowotworu, pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca oraz aktywującą mutacją w genie EGFR. | Pacjenci z innym wskazaniem niż zawarte we wniosku, tj. pacjenci po wcześniejszym leczeniu chemioterapią. Badania na zdrowych ochotnikach. |
| Interwencja | Dakomitynib stosowany w dawce 45 mg raz dziennie. | Dakomitynib w innej dawce niż zarejestrowana. |
| Komparatory | Gefitynib stosowany w dawce 250 mg raz dziennie. Afatynib stosowany w dawce 40 mg raz dziennie. Erlotynib stosowany w dawce 150 mg raz dziennie. | Gefitynib, afatynib lub erlotynib w innej dawce niż zarejestrowana. |
| Punkty końcowe | W zakresie skuteczności: <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji (PFS); • przeżycie całkowite (OS); • wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR); • czas trwania odpowiedzi; • jakość życia zależna od stanu zdrowia (HRQL). W zakresie bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none"> • poszczególne zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia nasilenia. | Nie zdefiniowano. |
| Typ badań | Badania z grupą kontrolną. Badania randomizowane z grupą kontrolną. Badania jednoramienne (tylko w zakresie poszerzenia analizy skuteczności i bezpieczeństwa). | Opisy przypadków. Odpowiedzi/komentarze na badania Badania pogładowe. Badania retrospektywne. Abstrakty konferencyjne badań, które nie zostały włączone do niniejszego przeglądu. Abstrakty konferencyjne badań włączonych do niniejszego przeglądu, które nie niosą informacji innych niż uwzględnione w publikacjach pełnotekstowych (dane z publikacji pełnotekstowych traktowano jako nadrzędne). |

| Parametr | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia |
|----------|--------------------|--|
| | | Analizy <i>post hoc</i> badań włączonych do przeglądu, w których nie raportowano wyników możliwych do wykorzystania w niniejszej analizie. Analizy <i>post hoc</i> badań niewłączonych do niniejszego przeglądu/subpopulacji. |

Tab. 3. Kryteria selekcji opracowań wtórnych w przeglądzie systematycznym.

| Parametr | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia |
|----------------|---|---|
| Populacja | Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych. | |
| Interwencja | | |
| Komparatory | | |
| Punkty końcowe | | |
| Typ badań | Opracowania, w których dokonano przeglądu co najmniej 2 baz danych spośród następujących: Medline/PubMed, Cochrane, Embase. Opracowania, w których przegląd prac przeprowadzony został przez co najmniej 2 badaczy. | Opracowania niemające cech przeglądu wtórnego (tj. wszelkie badania pierwotne). Opracowania o niejasnej lub nieopisanej metodyce (brak informacji o przeszukiwanych bazach, metodach badania, strategii). Opracowania, w których wykonano przegląd mniej niż 2 baz danych spośród Medline/PubMed, Cochrane, Embase. Opracowania, w których przegląd wykonało mniej niż 2 badaczy. Odpowiedzi na badania. Abstrakty konferencyjne, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji. |

Tab. 4. Kryteria selekcji badań efektywności praktycznej w przeglądzie systematycznym.

| Parametr | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia |
|----------------|--|--|
| Populacja | Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych. | |
| Interwencja | | |
| Komparatory | Nie ograniczono przeszukiwania ze względu na komparator. | Nie ograniczono przeszukiwania ze względu na komparator. |
| Punkty końcowe | Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych. | |

| Parametr | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia |
|-----------|---|---|
| Typ badań | Badania rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. <i>real world data</i> , <i>real world evidence</i>): <ul style="list-style-type: none"> • prospektywne, • retrospektywne, • obserwacyjne, • bazy danych (w tym rejestry, bazy danych płatnika lub innych podmiotów). | Badania mające cechy badań klinicznych (np. wyznaczenie wielkości próby, kryteria włączenia i wykluczenia do badania obejmujące cechy inne niż związane bezpośrednio z badaną chorobą, randomizowane badania kontrolowane placebo). Opisy przypadków. Prace pogładowe. Odpowiedzi na badania. Abstrakty konferencyjne, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji. |

2.3 Strategia ekstrakcji danych

Dane dotyczące badań były ekstrahowane przez jednego z autorów opracowania [REDAKT] do arkusza bazy danych (Microsoft Excel 2016), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego z autorów opracowania [REDAKT] pod względem dokładności. Dane ekstrahowano w oparciu o uprzednio przygotowany protokół i formularz (wzór formularza w aneksie 12). Ekstrahowano przede wszystkim informacje z publikacji pełnotekstowych i ich suplementów, traktując je jako dane o wyższej wiarygodności w stosunku do tych pochodzących z abstraktów lub wyników opublikowanych na stronach rejestrów badań klinicznych*. Informacje z abstraktów lub stron rejestrów badań klinicznych ekstrahowano jedynie w przypadku, gdy metodyka badań wskazywała na ocenę punktów końcowych, których wyników nie opublikowano w publikacji pełnotekstowej lub w przypadku, gdy w abstrakcie przedstawiono zaktualizowane wyniki (np. w zakresie OS) względem wyników raportowanych w głównej publikacji.

W analizie przedstawiono wyłącznie te punkty końcowe, w przypadku których możliwe było przeprowadzenie analizy porównawczej. Nie przedstawiano punktów końcowych w sytuacji, gdy dane dostępne były tylko dla interwencji lub tylko dla komparatora, a także w sytuacji, gdy sposób zdefiniowania punktu końcowego lub przedstawienia wyniku uniemożliwił przeprowadzenie porównania.

W przypadku zmiennych binarnych liczby pacjentów w poszczególnych grupach przyjmowano zgodnie z analizą *intention-to-treat* (ITT), natomiast w przypadku zmiennych ciągłych, tam, gdzie była podana taka informacja, przyjmowano liczby pacjentów realnie leczonych w danym punkcie czasowym.

W przypadku opracowań wtórnych i badań efektywności praktycznej uwzględniono najważniejsze wnioski i wyniki wskazywane przez autorów opracowań w formie opisowej.

* <http://www.clinicaltrials.gov> oraz <https://www.clinicaltrialsregister.eu>

2.4 Ocena jakości informacji

Przeprowadzono ocenę jakości informacji w celu określenia ich wiarygodności wewnętrznej i zewnętrznej. W ramach oceny rozważano kwestie takie jak [AOTMiT 2016]:

- metodyka poszczególnych badań,
- ryzyko błędu systematycznego,[†]
- spójność między wynikami poszczególnych badań włączonych do przeglądu,
- stopień w jakim wyniki z badań można uogólnić na populację objętą wnioskiem (np. podobieństwo populacji z badań, interwencji, znaczenie punktów końcowych – m.in. problem surogatów).

2.5 Metody oceny skuteczności leczenia (badania kliniczne pierwotne)

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach. Wyniki dotyczące progresji oraz przeżywalności przedstawiono w formie mediany czasu (miesiące), hazardu względnego (hazard ratio, HR) i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p. W przypadku zmiennych kategorycznych, wyniki dotyczące leczenia przedstawiono w formie ilorazu szans (ang. *odds ratio*, OR) oraz różnicy ryzyka (ang. *risk difference*, RD) i 95% przedziału ufności (95% CI), wartości p (Chi-Square Mantel-Haenszel) oraz wartości NNTB. Liczbę NNTB obliczano jedynie dla różnic istotnych statystycznie. Dane ciągłe przedstawiano w formie średniej i odchylenia standardowego, średniej ważonej różnicy (WMD – *weighted mean difference*) i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p. Do wykonania analiz użyto arkusza Excel 2016.

2.6 Metody oceny bezpieczeństwa leczenia (badania kliniczne pierwotne)

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach. Wyniki dotyczące leczenia przedstawiono w formie tabelarycznej. Ze względu na dużą heterogeniczność badań w zakresie analizy bezpieczeństwa, odstąpiono od analizy statystycznej.

2.7 Metaanaliza sieciowa

W niniejszej analizie zdecydowano się na przeprowadzenie porównania dakomitynibu ze zdefiniowanymi technologiami opcjonalnymi przy użyciu metaanalizy sieciowej (ang. *Network Metaanalysis*, NMA). Dostępne badania i utworzoną przez nie sieć

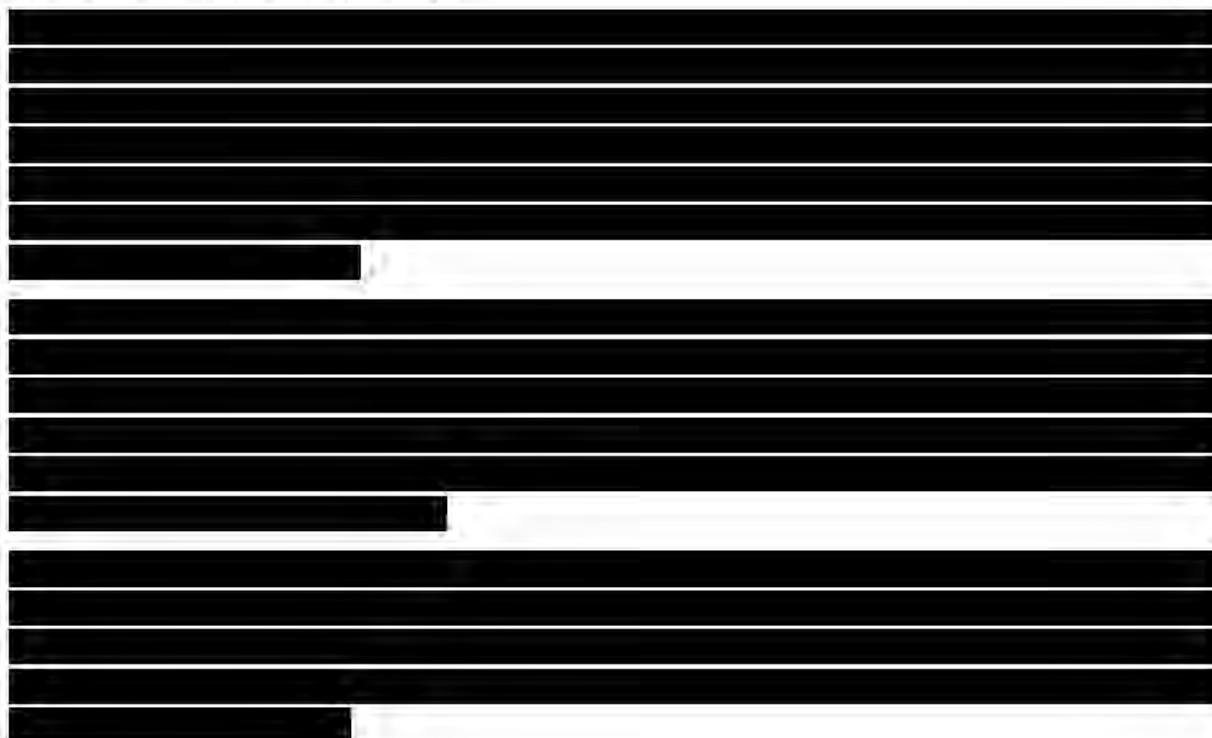
[†] Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT 2016, w przypadku prospektywnych badań randomizowanych wg skali Cochrane, badania z grupą kontrolną bez randomizacji lub retrospektywne wg skali NOS, badania jednoramienne wg skali NICE. Opracowania wtórne podlegają ocenie wg skali AMSTAR.

przedstawiono na rycinie poniżej. Sieci dla poszczególnych punktów końcowych przedstawiono w Aneksie 16.



Rys. 1. Schemat porównań wraz z dostępnymi badaniami.

2.7.1 Proces estymacji



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

3 Wyniki przeglądu systematycznego

3.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych, efektywności praktycznej i opracowań wtórnych

3.1.1 Opracowania pierwotne

Pierwszym etapem przeszukiwania baz danych była identyfikacja dostępnych badań klinicznych oceniających bezpieczeństwo i skuteczność terapii dakomitynibem z uwzględnieniem kryteriów włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziale 2.2.

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy [REDACTED]. Między analitykami, dokonującymi selekcji prac na etapie analizy pełnych tekstów publikacji, nie było niezgodności.

W toku przeszukiwań baz danych 2873 artykuły i abstrakty zostały wstępnie ocenione pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 93 pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod względem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Do opracowania włączono 30 prac pełnotekstowych oraz 5 abstraktów konferencyjnych, opisujących 16 RCT. Dodatkowo jedną pracę zidentyfikowano po abstrakcie (Patil 2017). Łącznie zatem do analizy włączono 36 publikacji.

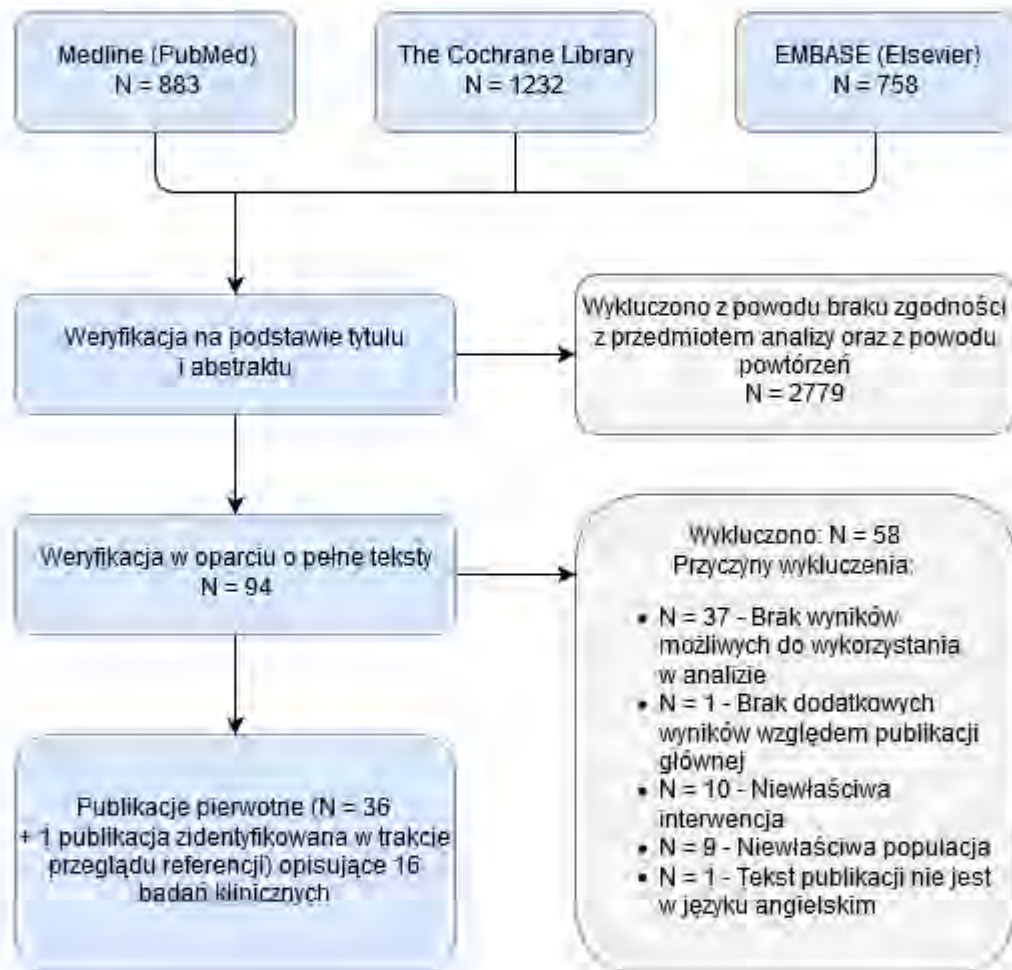
Podsumowując, do analizy skuteczności i bezpieczeństwa dakomitynibu włączono następujące badania:

- ARCHER 1050 – porównanie dakomitynibu vs gefitynib;
- LUX-Lung 7 – porównanie afatynibu vs gefitynib;
- CONG901 – porównanie erlotynibu vs gefitynib;
- LUX-Lung 3 – porównanie afatynibu vs cisplatyna + pemetreksed;
- LUX-Lung 6 – porównanie afatynibu vs cisplatyna + gemcytabina;
- ENSURE – porównanie erlotynibu vs cisplatyna + gemcytabina;
- EURTAC – porównanie erlotynibu vs cisplatyna + gemcytabina/docetaksel;
- OPTIMAL – porównanie erlotynibu vs karboplatyna + gemcytabina;
- TORCH – porównanie erlotynibu vs cisplatyna + gemcytabina;
- Zhao 2017 – porównanie erlotynibu vs cisplatyna + docetaksel;
- FIRST-SIGNAL – porównanie gefitynibu vs cisplatyna + gemcytabina;
- Han 2017 – porównanie gefitynibu vs karboplatyna + pemetreksed;
- IPASS – porównanie gefitynibu vs karboplatyna + paklitaksel;
- NEJSG/NEJ002 – porównanie gefitynibu vs karboplatyna + paklitaksel;

- Patil 2017 – porównanie gefitynybu vs karboplatyna + pemetreksed;
- WJTOG3405 – porównanie gefitynybu vs cisplatyna + docetaksel.

Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w Aneksie 1. Wykaz prac włączonych do opracowania znajduje się w Aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w Aneksie 3, natomiast wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. *National Institutes of Health*, dostępnego na stronie <https://clinicaltrials.gov> oraz rejestru *EU Clinical Trials Register*, dostępnego na stronie <https://clinicaltrialsregister.eu>, przedstawiono w Aneksie 4.

Diagram przedstawiający proces selekcji badań pierwotnych włączonych do opracowania przedstawiono na Rys. 2.



Rys. 2. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania pierwotne) – diagram PRISMA [Moher 2009].

3.1.2 Opracowania wtórne

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy [REDACTED] i [REDACTED]. Między analitykami, dokonującymi selekcji prac na etapie analizy pełnych tekstów publikacji, nie było niezgodności.

W ramach strategii przeszukiwania badań wtórnych spełniających predefiniowane kryteria (przedstawione w rozdziale 2.2), w toku przeszukiwań baz danych 94 artykuły i abstrakty zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania.

Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 16 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania.

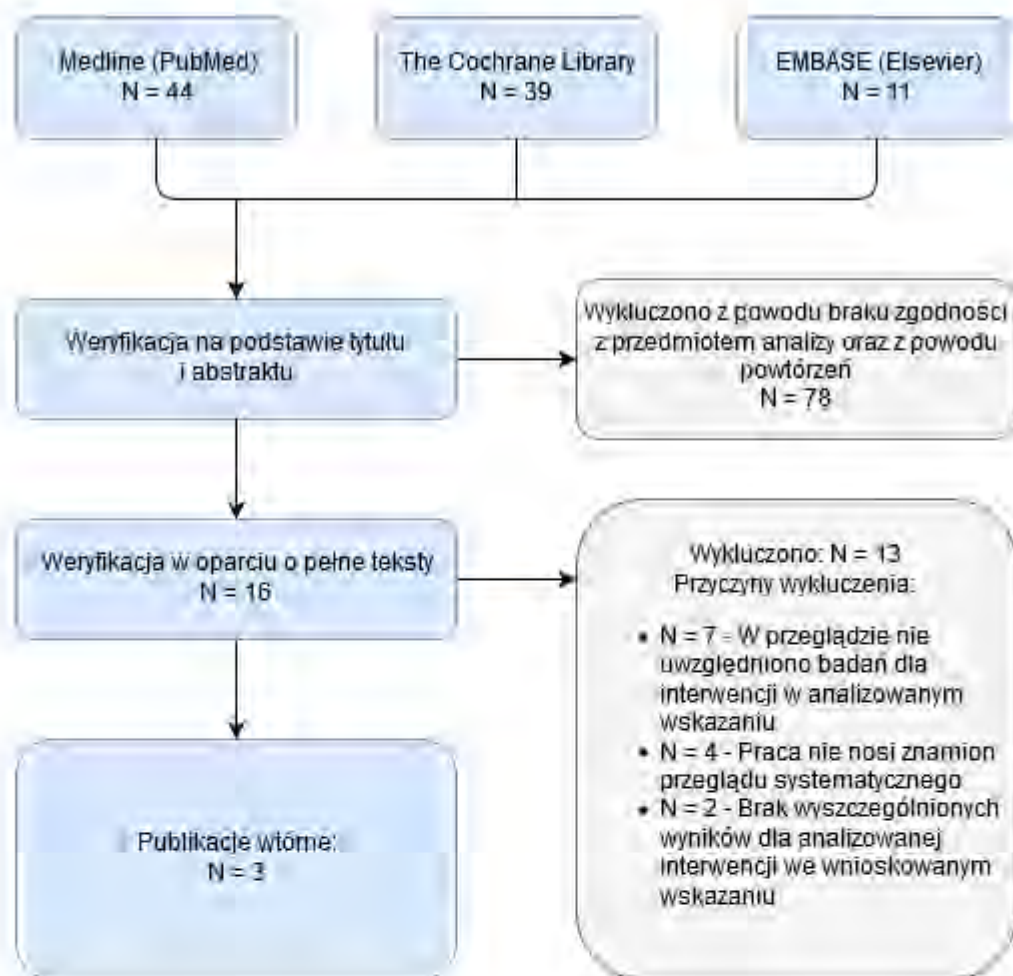
Do opracowania włączono 3 prace pełnotekstowe, które opisywały 3 opracowania wtórne dotyczące zastosowania dakomitynibu w analizowanej populacji.

Podsumowując, do przeglądu opracowań wtórnych włączono następujące opracowania:

- Lin 2018;
- Holleman 2019;
- Franek 2019.

Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w Aneksie 1. Wykaz prac włączonych do opracowania znajduje się w Aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w Aneksie 3.

Diagram przedstawiający proces selekcji opracowań wtórnych włączonych do przeglądu przedstawiono na Rys. 3.



Rys. 3. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania wtórne) – diagram PRISMA [Moher 2009].

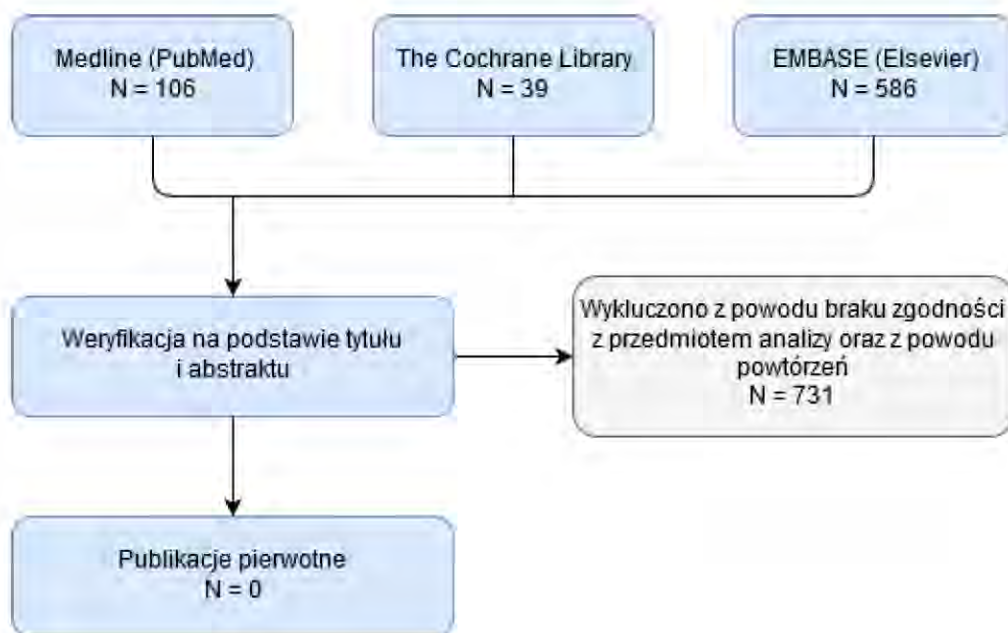
3.1.3 Badania efektywności praktycznej

Selekcji badań dokonywano niezależnie od siebie dwoje badaczy [redacted] i [redacted] Między analitykami, dokonującymi selekcji prac na etapie analizy pełnych tekstów publikacji, nie było niezgodności.

W toku przeszukiwań baz danych 731 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, nie zidentyfikowano żadnego opracowania spełniającego założone kryteria włączenia i wykluczenia.

Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w Aneksie 1. Wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health, dostępnego na stronie <https://clinicaltrials.gov>, przedstawiono w Aneksie 4.

Diagram przedstawiający proces selekcji badań pierwotnych włączonych do opracowania przedstawiono na Rys. 4.



Rys. 4. Selekcja prac włączonych do opracowania (efektywność praktyczna) – diagram PRISMA [Moher 2009].

3.2 Opracowania wtórne zidentyfikowane w trakcie przeglądu baz danych

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano 2 opracowanie wtórne (Lin 2018, Holleman 2019), stanowiące metaanalizę sieciową dotyczącą skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów kinazy tyrozynowej, stosowanych w I linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją w genie *EGFR*, które spełniły predefiniowane kryteria włączenia przedstawione w rozdziale 2.2 w Tab. 3.

Zidentyfikowane opracowania wtórne podsumowano w Tab. 5.

Tab. 5. Opracowania wtórne.

| Badanie | Źródło finansowania | Metodyka | Kryteria selekcji | Wyniki i wnioski |
|----------|--|---|---|--|
| Lin 2018 | Brak finansowania oraz konfliktu interesów | Cel Ocena zastosowania TKIs, stosowanych w I linii leczenia pacjentów z NDRP i z mutacją w genie <i>EGFR</i> . | Populacja Pacjenci z NDRP z mutacją w genie <i>EGFR</i> , nieleczeni wcześniej systemowo. Interwencja/Komparator TKIs: gefitynib, erlotynib, afatynib, dakomitynib, ozymertynib, rociletynib. Metodyka | Włączone badania Do przeglądu włączono 11 badań: ARCHER 1050: DAK vs GEF; CTONG0901: ERL vs GEF; Lux-Lung7: AFA vs GEF; WJTOG3405: GEF vs CHEM; NEJ002: GEF vs CHEM; EURTAC: ERL vs CHEM; OPTIMAL: ERL vs CHEM; ENSURE: ERL vs CHEM; Lux-Lung3: AFA vs CHEM; Lux-Lung6: AFA vs CHEM. W przeglądzie uwzględniono również jedno badanie dla ozymertynibu. |

| Badanie | Źródło finansowania | Metodyka | Kryteria selekcji | Wyniki i wnioski |
|---------------|--|---|---|--|
| | | <p>Przeszukane bazy PubMed, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials. Przeszukano również referencje odnalezionych doniesień pierwotnych.</p> <p>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem 01.2009-11.2017</p> | <p>Do przeglądu włączano prospektywne, randomizowane badania kliniczne II i III fazy, które porównywały EGFR TKIs z chemioterapią opartą na związkach platyny lub porównywały różne inhibitory TKIs ze sobą.</p> | <p>Wyniki</p> <p>Autorzy wykonali metaanalizę sieciową. Metaanalizę przeprowadzono jedynie dla jednego punktu końcowego tj. PFS. Autorzy przeglądu Lin 2018 traktowali ertotyńb i gefityńb jako standardową terapię i w stosunku do takiego komparatora porównali pozostałe analizowane interwencje (ertotyńb i gefityńb charakteryzowały się porównywalną skutecznością). HR dla porównania DAK vs GEF/ERL w zakresie PFS wyniósł: HR = 0,80 (0,60; 1,06). TKIs pierwszej (GEF i ERL) oraz drugiej (DAK i AFA) generacji, charakteryzowały się zbliżonym profilem bezpieczeństwa. Do najczęściej pojawiających się zdarzeń niepożądanych należały wysypka oraz biegunka.</p> <p>Wnioski</p> <p>Dakomityńb znalazł się na drugim miejscu pod względem prawdopodobieństwa odnoszonych korzyści w zakresie PFS w porównaniu do GEF/ERL (na pierwszym miejscu znalazł się ozymertyńb), z wyjątkiem analizy przeprowadzonej w podgrupie pacjentów z Azji, w przypadku której dakomityńb znalazł się na pierwszym miejscu.</p> |
| Holleman 2019 | Brak finansowania oraz konfliktu interesów | <p>Cel</p> <p>Ocena zastosowania TKIs, stosowanych w I linii leczenia pacjentów z NDRP z mutacją w genie <i>EGFR</i>.</p> <p>Przeszukane bazy PubMed, Embase, Cochrane Library.</p> <p>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem 01.2010 - 11.2016</p> | <p>Populacja</p> <p>Pacjenci z zaawansowanym NDRP z mutacją w genie <i>EGFR</i>, nieleczeni wcześniej systemowo, którzy nie kwalifikowali się do zabiegu chirurgicznego lub radioterapii.</p> <p>Interwencja/Komparator</p> <p>TKIs: gefityńb, ertotyńb, afatyńb, dakomityńb, ozymertyńb.</p> <p>Metodyka</p> <p>Do przeglądu włączano prospektywne, randomizowane badania kliniczne IIB i III fazy, które porównywały EGFR TKI z innym EGFR TKI lub z chemioterapią opartą na związkach platyny stosowane w I linii leczenia.</p> | <p>Włączone badania</p> <p>Do przeglądu włączono 13 badań:</p> <p>ARCHER 1050: DAK vs GEF; CTONG0901: ERL vs GEF; Lux-Lung7: AFA vs GEF; WJTOG3405: GEF vs CHEM; NEJ002: GEF vs CHEM; EURTAC: ERL vs CHEM; OPTIMAL: ERL vs CHEM; ENSURE: ERL vs CHEM; Lux-Lung3: AFA vs CHEM; Lux-Lung6: AFA vs CHEM; IPASS: GEF vs CHEM; First-SIGNAL: GEF vs CHEM;</p> <p>W przeglądzie uwzględniono również jedno badanie dla ozymertyńbu.</p> <p>Wyniki</p> <p>Autorzy wykonali metaanalizę sieciową. Metaanalizę przeprowadzono dla następujących punktów końcowych: PFS, OS, ORR, AEs.</p> <p>Ozymertyńb charakteryzował się wyższą skutecznością w zakresie PFS i OS w porównaniu z pozostałymi TKIs. Dakomityńb wykazał znacznie wyższą skuteczność w zakresie PFS w porównaniu do gefityńbu, ertotyńbu i afatyńbu. W zakresie ORR najwyższą skutecznością charakteryzowały się afatyńb i ozymertyńb. Do najczęściej pojawiających się zdarzeń niepożądanych należały wysypka oraz biegunka. Biegunka występowała częściej u pacjentów leczonych afatyńbem lub dakomityńbem. Gefityńb, ertotyńb i ozymertyńb wykazywały łagodne ryzyko występowania biegunki, natomiast chemioterapia niskie ryzyko.</p> |

| Badanie | Źródło finansowania | Metodyka | Kryteria selekcji | Wyniki i wnioski |
|-------------|---------------------|---|---|---|
| | | | | Wnioski Dakomitynib znalazł się na drugim miejscu pod względem odnoszonych korzyści w zakresie PFS (na pierwszym miejscu znalazł się ozymertynib). |
| Franek 2019 | Pfizer | Cel Analiza klinicznej efektywności EGFR TKi inhibitorów w NDRP. Przeszukane bazy Medline®, Embase, EconLIT, Cochrane Library, Cochrane Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Central Register of Controlled Trials Library, NHS Economic Evaluation Database, bazy HTA Przedział czasu objęty wyszukiwaniem Styczeń 2004 - Sierpień 209 | Populacja Pacjenci z NDRP z mutacją w genie <i>EGFR</i> , nieleczeni wcześniej systemowo. Interwencja/Komparator afatynib, dakomitynib, erlotynib, ikotynib, ozimertynib lub erlotynib w skojarzeniu z bewacyzumabem Metodyka Włączono badania RCT; wyłączano natomiast badania w których stratyfikacja pacjentów pod względem EGFR następowała po randomizacji; badania raportujące OS, PFS; włączano badania porównujące inhibitory EGFR TKi z innym inhibitorem EGFR TKi lub chemioterapią. | Włączone badania 8 badań włączono do porównania sieciowego; ARCHER 1050: Dak vs GeF; ENSURE: ERL vs CHEM; LUX-Lung; AFA vs CHEM; LUX-Lung 6: AFA vs CHEM; LUX-Lung 7: AFA vs GEF; JO25576: ERL vs ERL + CHEM Dodatkowo jedno badanie dla ozimertynibu Wyniki Ze względu na brak porównań pośrednich porównujących EGFR TKi inhibitory, NMA wskazuje na zwiększenie OS w porównaniu do afatynibu i erlotynibu i z istotnie statystycznym zwiększeniem dla gefitynibu. Dakomitynib wskazuje na zwiększenie PFS w porównaniu do erlotynibu, gefitynibu z istotnie statystyczną różnicą względem afatynibu. Wnioski Stosowanie dakomitynibu prowadzi do lepszych efektów klinicznych niż stosowanie erlotynibu, gefitynibu i afatynibu. |

AFA – afatynib; CHEM – chemioterapia; DAK – dakomitynib; EGFR – *Epidermal growth factor receptor*; ERL – erlotynib; GEF – gefitynib; NDRP – niedrobnokomórkowy rak płuca (ang. *non-small cell Lung cancer*); TKIs – inhibitory kinazy tyrozynowej (ang. *tyrosine kinase inhibitors*).

3.3 Raporty opublikowane na stronach agencji

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki poszukiwania raportów oceny technologii medycznej (HTA) na stronach internetowych agencji zrzeszonych w INAHTA (The International Network of Agencies for Health Technology Assessment in Health), innych agencji tudzież organizacji działających na rzecz ochrony zdrowia. Przeszukano również bazę danych Centre of Reviews and Dissemination, posługując się słowami kluczowymi „dakomitynib” oraz „Vizimpro”.

Zidetyfikowano dokument na stronie CADTH. Dakomitynib jest rekomendowany jako I linia leczenia zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca z aktywującymi mutacjami receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) w populacji dorosłych pod warunkiem polepszenia efektywności kosztowej. Rekomendację odnaleziono również na stronie NICE. Dakomitynib względem gefitynibu zwiększa OS i PFS. Pośrednie porównanie sugeruje brak różnic z afatynibem. Dakomitynib jest rekomendowany jako opcja dla dorosłych pacjentów z uprzednio nieleczonym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) [APD Vizimpro].

3.4 Skrócowa charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy

Do analizy włączono 16 kontrolowanych badań klinicznych, które szczegółowo opisano w Aneksach 5 – 9. W Tab. 6 zestawiono najważniejsze informacje dotyczące badań włączonych do analizy.

Tab. 6. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do analizy.

| Badanie | Metodyka | Populacja | Punkty końcowe |
|---|---|---|---|
| Dakomitynib vs gefitynib | | | |
| <p>Akronim badania: ARCHER 1050</p> <p>Źródło finansowania: badanie sponsorowane przez firmę Pfizer</p> | <p>Badanie III fazy: badanie międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane, otwarte</p> <p>Interwencja: dakomitynib stosowany w dawce 45 mg raz dziennie</p> <p>Komparator: gefitynib stosowany w dawce 250 mg raz dziennie</p> <p>Czas obserwacji: mediana czasu obserwacji wyniosła 31,3 miesiąca</p> <p>Hipoteza: Superiority</p> | <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 18 lat (lub ≥ 20 lat w przypadku pacjentów z Japonii i Korei Południowej); • potwierdzony histologicznie lub cytologicznie nowo zdiagnozowany NDRP w stadium IIIB/IV lub nawrotowy NDRP; • co najmniej jedna mierzalna zmiana (zmiana, która nie była wcześniej napromieniana) wg kryteriów RECIST (wersja 1.1); • obecność co najmniej jednej udokumentowanej aktywującej mutacji <i>EGFR</i>; • stan sprawności wg ECOG w zakresie 0-1; • właściwe funkcjonowanie układu hematologicznego, wątroby i nerek; • dostępność materiału histopatologicznego niezbędnego do potwierdzenia obecności mutacji <i>EGFR</i>. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • rozpoznanie histopatologiczne i/lub cytologiczne raka drobnokomórkowego lub rakowiaka; • nietypowe mutacje <i>EGFR</i>; • przerzuty do mózgu lub opon mózgowo-rdzeniowych w wywiadzie; • obecność lub wywiad w kierunku niezakaźnego zapalenia płuc lub śródmiąższowej choroby płuc; • jakiegokolwiek wcześniejsze systemowe leczenie przeciwnowotworowe miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego NDRP; • wcześniejsza terapia <i>EGFR</i> TKI lub jakimkolwiek TKI; • obecność istotnych klinicznie patologii w obrębie układu sercowo-naczyniowego. <p>Liczba pacjentów N=452 (ITT) Dakomitynib: n=227 Gefitynib: n=225</p> | <p>Pierwszorzędowy</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS oceniane przez Niezależny Komitet Oceniający; <p>Pozostałe</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS oceniane przez badacza; • OS; • OS po 30 miesiącach; • wskaźnik obiektywnych odpowiedzi oceniany przez Niezależny Komitet Oceniający oraz przez badacza; • czas trwania odpowiedzi oceniany przez Niezależny Komitet Oceniający oraz przez badacza; • wyniki raportowane przez pacjentów; • czas do niepowodzenia leczenia oceniany przez Niezależny Komitet Oceniający jak i przez badacza; • ograniczony średni czas przeżycia oceniany przez Niezależny Komitet Oceniający jak i przez badacza. |
| Afatynib vs chemioterapia | | | |
| <p>Akronim badania: LUX-Lung 3</p> <p>Źródło finansowania: b.d.</p> | <p>Badanie III fazy: międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane, otwarte</p> | <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • potwierdzony w badaniu histopatologicznym gruczolakorak płuca stopnia IIIB (z cytologicznie potwierdzonym wysiękiem opłucnowym lub wysiękiem osierdziowym) lub stopnia IV (mieszana histologia dopuszczona, jeśli dominujący jest gruczolakorak); • mutacja <i>EGFR</i> wykryta przez centralną analizę laboratoryjną materiału biopsyjnego guza; | <p>Pierwszorzędowy</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS oceniane przez Niezależny Komitet Oceniający; <p>Pozostałe</p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentów z obiektywną odpowiedzią ocenianą przez Niezależny Komitet Oceniający; |

| Badanie | Metodyka | Populacja | Punkty końcowe |
|--|--|---|---|
| | <p>Interwencja: Afatinib 40 mg/d w 3-tygodniowych cyklach</p> <p>Komparator: Cisplatyna 75 mg/m² p.c. + pemetreksed 500 mg/m² w 3-tygodniowych cyklach przez maksymalnie 6 cykli</p> <p>Czas obserwacji: mediana czasu obserwacji wyniosła 41 miesięcy</p> <p>Hipoteza: Superiority</p> | <ul style="list-style-type: none"> • mierzalna choroba według RECIST 1.1.; • stan sprawności wg ECOG 0 lub 1; • wiek ≥ 18 lat; • przewidywana długość życia co najmniej trzy miesiące; • pisemna zgoda zgodna z międzynarodową konferencją na temat wytycznych w sprawie harmonizacji - dobrej praktyki klinicznej. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wcześniejsza chemioterapia NDRP nawracającego lub z przerzutami. Neoadjuwantowa lub adjuwantowa chemioterapia jest dozwolona, jeśli uptynęło co najmniej 12 miesięcy od zakończenia chemioterapii do randomizacji; • Wcześniejsze leczenie ukierunkowane na EGFR; • radioterapia lub zabieg chirurgiczny (inny niż biopsja) w ciągu 4 tygodni przed randomizacją; • aktywne przerzuty do mózgu; • wszelkie inne obecne nowotwory złośliwe lub nowotwory złośliwe rozpoznane w ciągu ostatnich pięciu lat; • rozpoznana wcześniej choroba śródmiąższowa płuc; • znaczące lub niedawne ostre zaburzenia żołądkowo-jelitowe z biegunką jako głównym objawem; • obecność istotnych klinicznie nieprawidłowości sercowo-naczyniowych; • wszelkie inne współistniejące poważne choroby lub zaburzenia czynności narządów; • nieprawidłowa bezwzględna liczba neutrofilii i liczba płytek krwi; • nieprawidłowa czynność wątroby i nerek; • aktywne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B, aktywne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C lub nosicielstwo wirusa HIV. <p>Liczba pacjentów N = 345 (ITT) Afatinib: n = 230 Cisplatyna + pemetreksed: n = 115</p> | <ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentów z kontrolą choroby ocenianą przez Niezależny Komitet Oceniający; • czas przeżycia całkowitego; • zmniejszenie guza oceniane przez Niezależny Komitet Oceniający; • zmiana masy ciała w stosunku do wartości wyjściowej; • stan sprawności wg ECOG; • czas do pogorszenia duszności; • czas do pogorszenia bólu; • zdarzenia niepożądane. |
| <p>Akronim badania: LUX-Lung 6</p> <p>Źródło finansowania: badanie sponsorowane przez firmę Boehringer Ingelheim</p> | <p>Badanie III fazy: międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane, otwarte</p> <p>Interwencja: Afatinib 40 mg/d w 3-tygodniowych cyklach</p> <p>Komparator: Cisplatyna 75 mg/m² p.c. + gemcytabina 1000 mg/m² w 3-tygodniowych cyklach</p> <p>Czas obserwacji: mediana czasu obserwacji wyniosła 33 miesiące</p> <p>Hipoteza: b.d.</p> | <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • potwierdzone histopatologicznie rozpoznanie stadium IIIB (z cytologicznie potwierdzonym wysiękiem opłucnowym lub wysiękiem osierdżiowym) lub stadium IV gruczolakoraka płuca (mieszana histologia dopuszczona, jeśli dominujący jest gruczolakorak); • mutacja <i>EGFR</i> wykryta przez centralną analizę laboratoryjną materiału biopsyjnego guza; • mierzalna choroba według RECIST w wersji 1.1.; • stan sprawności wg ECOG 0 lub 1; • wiek ≥ 18 lat; • średnia prognozowana długość życia co najmniej 3 miesiące; • pisemna zgoda zgodna z wytycznymi ICH-GCP. <p>Kryteria wykluczenia:</p> | <p>Pierwszorzędowy</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS oceniane przez Niezależny Komitet Oceniający; <p>Pozostałe</p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentów z obiektywną odpowiedzią ocenianą przez Niezależny Komitet Oceniający; • odsetek pacjentów z kontrolą choroby ocenianą przez Niezależny Komitet Oceniający; • przeżycie całkowite; • czas do obiektywnej odpowiedzi ocenianej przez Niezależny Komitet Oceniający; |

| Badanie | Metodyka | Populacja | Punkty końcowe |
|---------|----------|--|---|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • wcześniejsza chemioterapia NDRP z nawrotami lub przerzutami. Neoadjuwantowa lub uzupełniająca chemioterapia była dozwolona, jeśli upłynęło co najmniej 12 miesięcy między zakończeniem chemioterapii a randomizacją; • wcześniejsze leczenie skierowane przeciw EGFR; • radioterapia lub zabieg chirurgiczny (inne niż biopsja) w ciągu 4 tygodni przed randomizacją; • aktywne przerzuty do mózgu (definiowane jako stabilne przez <4 tygodnie lub objawowe, lub wymagające leczenia lekami przeciwdrgawkowymi lub steroidami, lub choroba leptomeningealna); • wszelkie inne obecne nowotwory złośliwe lub nowotwory złośliwe rozpoznane w ciągu ostatnich 5 lat (inne niż rak skóry inny niż czerniak i rak szyjki macicy in situ); • rozpoznana wcześniej choroba śródmiąższowa płuc; • znaczące lub niedawne ostre zaburzenia żołądkowo-jelitowe z biegunką jako głównym objawem, np. choroba Crohna, złe wchłanianie lub biegunka stopnia ≥ 2 wg CTCAE o dowolnej etiologii; • wywiad w kierunku lub obecność istotnych klinicznie nieprawidłowości sercowo-naczyniowych, takich jak niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, zastoinowa niewydolność serca, tj. 3 według klasyfikacji New York Heart Association, niestabilna dławica piersiowa lub słabo kontrolowana arytmia. Zawał mięśnia sercowego w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją; • funkcja lewej komory serca z frakcją wyrzutową spoczynkową mniejszą niż 50%; • wszelkie inne współistniejące poważne choroby lub dysfunkcje układowe, które w opinii badacza mogłyby zagrozić bezpieczeństwu pacjenta lub zakłócać ocenę lub bezpieczeństwo badanego leku; • bezwzględna liczba neutrofilii $< 1500/\text{mm}^3$; • Liczba płytek krwi $< 100\ 000/\text{mm}^3$; • klirens kreatyniny $< 60\ \text{ml}/\text{min}$ lub stężenie kreatyniny w surowicy $> 1,5$ razy górna granica normy (GGN); • bilirubina $> 1,5$ razy GGN; • aminotransferaza asparaginianowa lub aminotransferaza alaninowa > 3 razy większa niż GGN (jeśli jest związana z przerzutami do wątroby > 5 razy GGN); • ciąża lub karmienie piersią; • aktywne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B, czynne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C lub znane nosicielstwo wirusa HIV; • znane lub podejrzewan nadużywanie narkotyków lub alkoholu; • stosowanie któregokolwiek z badanych leków w ciągu 4 tygodni przed randomizacją. <p>Liczba pacjentów N = 364 (ITT) Afatynib: n = 242 Cisplatylna + gemcytabina: n = 122</p> | <ul style="list-style-type: none"> • czas trwania obiektywnej odpowiedzi ocenianej przez Niezależny Komitet Oceniający; • czas trwania kontroli choroby; • zmniejszenie się guza oceniane przez Niezależny Komitet Oceniający; • zmiana masy ciała w stosunku do wartości wyjściowej; • zmiana wartości stanu sprawności wg ECOG; • czas pogorszenia się kaszlu; • czas pogorszenia się duszności; • czas pogorszenia się bólu; • zdarzenia niepożądane. |

| Badanie | Metodyka | Populacja | Punkty końcowe |
|--|---|--|--|
| Afatynib vs gefitynib | | | |
| <p>Akronim badania: LUX-Lung 7</p> <p>Źródło finansowania: badanie sponsorowane przez firmę Boehringer Ingelheim</p> | <p>Badanie IIB fazy: międzynarodowe, wielośrodkowe, randomizowane, kontrolowane, otwarte</p> <p>Interwencja: Afatynib 40 mg/d w 3-tygodniowych cyklach</p> <p>Komparator: Gefitynib 250 mg/d w 3-tygodniowych cyklach</p> <p>Czas obserwacji: mediana czasu obserwacji wyniosła 42,6 miesiąca</p> <p>Hipoteza: b. d.</p> | <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • potwierdzona histopatologicznie diagnoza gruczolakoraka płuc w stadium IIIb (niekwalifikujący się do miejscowej radioterapii) lub IV (nawrotowy lub przerzutowy); mieszana histologia dopuszczona, jeśli dominujący jest gruczolakorak Pacjenci z mieszaną histologią byli kwalifikowani, jeśli gruczolakorak był dominujący; • udokumentowana aktywacja mutacji <i>EGFR</i> (delecja eksonu 19 i/lub Leu858Arg) z tkankami nowotworowymi; • co najmniej jedna mierzalna zmiana chorobowa zgodnie z kryteriami RECIST wersja 1.1.; • stan sprawności wg ECOG 0 lub 1; • wiek ≥ 18 lat; • funkcja narządów zgodnie z następującymi kryteriami: <ul style="list-style-type: none"> ○ aminotransferaza asparaginianowa w surowicy (AST) i aminotransferaza alaninowa w surowicy (ALT) $\leq 3 \times$ górna granica normy (GGN) lub AST i ALT $\leq 5 \times$ GGN, jeśli nieprawidłowości czynności wątroby wynikają z aktywności nowotworu; ○ całkowita bilirubina w surowicy $\leq 1,5 \times$ GGN; ○ bezwzględna liczba neutrofilów $\geq 1,5 \times 10^9/l$; ○ płytki krwi $\geq 75 \times 10^9/l$; ○ klirens kreatyniny > 45 ml/min; • pisemna zgoda zgodna z międzynarodową konferencją w sprawie harmonizacji dobrych praktyk klinicznych. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wcześniejsza chemioterapia ogólnoustrojowa niedrobnokomórkowego raka płuc w stadium IIIb lub IV; dozwolona chemioterapia neo-/adiuwantowa, chemioradioterapia lub radioterapia, jeżeli uptynęło co najmniej 12 miesięcy przed progresją choroby, z wyjątkiem paliatywnej radioterapii zmian przerzutowych; • wcześniejsze leczenie skierowane przeciw EGFR; • duży zabieg operacyjny w ciągu 4 tygodni przed randomizacją do badania; niewielki zabieg w ciągu 7 dni przed randomizacją; diagnostyczna lub paliatywna wideoskopia w ciągu 14 dni przed randomizacją; • aktywne przerzuty do mózgu z wyjątkiem: <ul style="list-style-type: none"> ○ bezobjawowych przerzutów do mózgu przypadkowo znalezionych podczas procesu badań przesiewowych, które nie wymagają leczenia miejscowego w opinii badacza; ○ bezobjawowych przerzutów do mózgu, dla których podano leczenie miejscowe: co najmniej 1 tydzień przerwy w leczeniu kortykosteroidami i/lub lekami przeciwdrgawkowymi przed randomizacją do badania; • rak opon mózgowo-rdzeniowych; | <p>Pierwszorzędowy</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS oceniane przez Niezależny Komitet Oceniający; • czas do niepowodzenia leczenia; • przeżycie całkowite; <p>Pozostałe</p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek obiektywnych odpowiedzi ocenianych przez Niezależny Komitet Oceniający; • czas do obiektywnej odpowiedzi; • czas trwania obiektywnej odpowiedzi; • kontrola choroby; • czas trwania kontroli choroby; • zmniejszenie się guza; • jakość życia związana ze zdrowiem mierzona za pomocą EQ-5D i EQ-VAS; • zdarzenia niepożądane. |

| Badanie | Metodyka | Populacja | Punkty końcowe |
|--|--|---|---|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • wcześniejsze lub towarzyszące nowotwory złośliwe w innych miejscach, z wyjątkiem skutecznie leczonych nieczerniakowych nowotworów skóry, raka in situ szyjki macicy, raka przewodowego in situ lub skutecznie leczonego nowotworu złośliwego, który był w remisji przez ponad 3 lata i jest uważany za wyleczony w opinii badacza; • rozpoznana wcześniej choroba śródmiąższowa płuc; • obecność lub wywiad w kierunku źle kontrolowanych zaburzeń żołądkowo-jelitowych, które mogą wpływać na wchłanianie badanego leku w opinii badacza (np. choroba Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, przewlekła biegunka, złe wchłanianie); • klinicznie istotne nieprawidłowości sercowo-naczyniowe oceniane przez badacza, takie jak niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, zastoinowa niewydolność serca klasy ≥ 3 w skali New York Heart Association, niestabilna dławica piersiowa lub zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy lub słabo kontrolowana arytmia serca w opinii badacza; • funkcja lewej komory serca z frakcją wyrzutową spoczynkową mniejszą niż instytucjonalna dolna granica normy (jeśli w instytucji nie określono dolnej granicy normy, dolna granica wynosi 50%); • współistniejące schorzenie lub wywiad w kierunku schorzenia, które zdaniem badacza naruszyłoby zdolność pacjenta do wykonania badania lub zakłócało ocenę skuteczności i bezpieczeństwa badanego leku; • ciąża lub karmienie piersią; • aktywne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B, aktywne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C i/lub rozpoznane nosicielstwo wirusa HIV; • wymaganie leczenia wszelkimi zakazanymi lekami towarzyszącymi, których nie można wstrzymać na czas trwania udziału w badaniu; • stosowanie któregośkolwiek badanego leku w ciągu 4 tygodni przed randomizacją. <p>Liczba pacjentów N = 319 (ITT) Afatynib: n = 160 Gefitynib: n = 159</p> | |
| Erlotynib vs chemioterapia | | | |
| <p>Akronim badania: ENSURE</p> <p>Źródło finansowania: badanie sponsorowane przez firmę F. Hoffmann-La Roche</p> | <p>Badanie III fazy: międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane, otwarte</p> <p>Interwencja:</p> <p>Komparator:</p> <p>Czas obserwacji: mediana czasu obserwacji wyniosła 28,9 miesiąca</p> <p>Hipoteza: b. d.</p> | <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 lat; • miejscowo zaawansowany lub nawracający (stadium IIIB) lub przerzutowy (stadium IV) niedrobnokomórkowy rak płuc; • obecność mutacji receptora naskórkowego czynnika wzrostu (<i>EGFR</i>) w guzach; • mierzalna choroba zgodnie z kryteriami oceny odpowiedzi w guzach litych (RECIST) w wersji 1.1.; • stan sprawności wg ECOG 0 lub 1; <p>Kryteria wykluczenia:</p> | <p>Pierwszorzędowy</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS oceniane przez badacza; <p>Pozostałe</p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentów z odpowiedzią ocenianą przez badacza; • odsetek pacjentów z kontrolą choroby; • czas trwania odpowiedzi; • przeżycie całkowite; • zdarzenia niepożądane |

| Badanie | Metodyka | Populacja | Punkty końcowe |
|--|--|--|--|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • wcześniejsza ekspozycja na środki skierowane na oś ludzkiego receptora naskórka (HER) (np., ale nie wyłącznie, erlotynib, gefitynib, cetuksymab lub trastuzumab); • wcześniejsza chemioterapia lub systemowa terapia przeciwnowotworowa w zaawansowanej chorobie; • brak integralności fizycznej górnego odcinka przewodu pokarmowego lub zespół złego wchłaniania, lub niezdolność do przyjmowania leków doustnych, lub czynna choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy; • wszelkie zmiany zapalne powierzchni oka; • neuropatia obwodowa ≥ 2. Stopnia wg WHO; • wywiad w kierunku jakichkolwiek innych nowotworów złośliwych w ciągu 5 lat, z wyjątkiem odpowiednio leczonego raka in situ szyjki macicy lub raka podstawnokomórkowego, lub płaskonabłonkowego skóry; • przerzuty do mózgu lub ucisk rdzenia kręgowego, które nie zostały jeszcze definitywnie poddane zabiegowi chirurgicznemu i/lub radiacji, lub leczone, ale bez dowodów na stabilizację choroby przez co najmniej 2 miesiące; • zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV); • ciąża lub karmienie piersią. <p>Liczba pacjentów N = 217 (ITT) Erlotynib: n = 110 Gemcytabina + cisplatyna: n = 117</p> | <ul style="list-style-type: none"> • wynik w kwestionariuszu oceny jakości życia FACIT-L. |
| <p>Akronim badania: EURTAC</p> <p>Źródło finansowania: Spanish Lung Cancer Group</p> | <p>Badanie III fazy: międzynarodowe, wieloosrodkowe, randomizowane, kontrolowane, otwarte</p> <p>Interwencja: Erlotynib 150 mg/d</p> <p>Komparator: 3-tygodniowe cykle standardowej dożyłnej chemioterapii cisplatyną 75 mg/m² w dniu 1 plus docetakselem (75 mg/m² w dniu 1) lub gemcytabiną (1250 mg/m² w dniach 1 i 8) Karboplatyna (AUC 6 z docetakselem 75 mg/m² lub AUC 5 z gemcytabiną 1000 mg/m²) dopuszczalne u pacjentów, u których nie można zastosować cisplatyny.</p> | <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • świadoma zgoda; • histologicznie potwierdzona diagnoza NDRP, nieepidermalna, stadium IV lub IIIB z wysiękiem opłucnowym, lub nowotwory N3 nie kwalifikujące się do radioterapii klatki piersiowej, z delecjami w eksonie 19 lub mutacją w eksonie 21 w TK <i>EGFR</i>; • choroba mierzalna lub możliwa do oceny; • wiek > 18 lat; • stan sprawności wg ECOG 0 lub 1; • właściwa funkcja szpiku kostnego; • właściwa czynność nerek; • właściwa czynność wątroby; • pacjenci dostępni do leczenia i obserwacji; • pacjenci zdolni do przestrzegania odpowiedniej zgodności terapeutycznej; • kobiety w wieku rozrodczym: negatywny test ciążowy; • pacjenci obu płci w wieku rozrodczym, w tym kobiety po ostatniej miesiączce, w ciągu dwóch poprzednich lat stosujący skuteczne środki antykoncepcyjne; • zdolność do przetykania; • pacjenci z bezobjawowym przerzutem do mózgu i stabilnym leczeniem oraz pacjenci otrzymujący radioterapię z powodu przerzutów do mózgu przed leczeniem systemowym NDRP. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciąża lub karmienie piersią; | <p>Pierwszorzędowy</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji; <p>Pozostałe</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana wielkości guza; • odsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzią; • odsetek pacjentów z częściową odpowiedzią; • przeżycie całkowite; • zdarzenia niepożądane. |

| Badanie | Metodyka | Populacja | Punkty końcowe |
|------------------|---|--|-----------------|
| | <p>Czas obserwacji: mediana czasu obserwacji wyniosła 8,2 miesiąca</p> <p>Hipoteza: superiority</p> | <ul style="list-style-type: none"> • pozytywny wynik testu ciążowego podczas wizyty podstawowej lub brak wykonania testu ciążowego u kobiet w wieku rozrodczym; • pacjenci obu płci aktywni seksualnie (w wieku rozrodczym) nie stosujący środków antykoncepcyjnych podczas badania; • wcześniejsza chemioterapia w przypadku choroby przerzutowej; • wcześniejsze leczenie celowanymi terapiami anty-EGFR; • radioterapia była dozwolona, pod warunkiem, że napromieniana zmiana nie jest jedyną zmianą możliwą do oceny odpowiedzi; • stosowanie eksperymentalnego środka farmakologicznego w ciągu 3 tygodni przed włączeniem badania; • każde znaczące uszkodzenie powierzchni oka; stosowanie soczewek kontaktowych nie jest zalecane; • uprzednio istniejący >2 stopień neurotoksyczności motorycznej lub sensorycznej, zgodnie z kryteriami NCI-CTC; • dowód kompresji rdzenia kręgowego; • przyjmowanie leków doustnych i przeprowadzenie zabiegów chirurgicznych wpływających na wchłanianie lub sugerowanie dożylnego lub pozajelitowego karmienia; • wszelkie inne ciężkie choroby lub stany kliniczne, w tym szczególnie: <ul style="list-style-type: none"> • niestabilna kardiomiopatia pomimo leczenia, zawał mięśnia sercowego w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania; • wywiad w kierunku znaczących zaburzeń neurologicznych lub psychiatrycznych, w tym demencji i napadów padaczkowych; • niekontrolowana aktywna infekcja; • niekontrolowany wrzód trawienny; • niestabilna cukrzyca lub inne przeciwwskazania do leczenia kortykosteroidami; • AST i/lub ALT > 1,5 x GGN związane z fosfatazą alkaliczną > 2,5 x GGN; • każdy poważny proces wpływający na zdolność do wzięcia udziału w badaniu; • bezwzględne przeciwwskazanie do stosowania sterydów; • demencja lub znaczące zaburzenia psychiczne zakłócające zrozumienie i wyrażenie świadomej zgody; • wywiad w kierunku innych nowotworów złośliwych z wyjątkiem odpowiednio leczonego raka podstawnokomórkowego lub płaskonabłonkowego skóry, raka in situ szyjki macicy, radykalnie leczonego raka gruczołu krokowego z dobrym rokowaniem (Gleason = 6) (wywiad w kierunku innych leczonych nowotworów złośliwych i brak objawów choroby w ciągu ostatnich 5 lat nie stanowił kryterium wykluczenia). <p>Liczba pacjentów N = 173 (ITT) Erlotinib: n = 86 Cisplatyna + docetaksel/gemcytabina: n = 87</p> | |
| Akronim badania: | Badanie III fazy: | Kryteria włączenia: | Pierwszorzędowy |

| Badanie | Metodyka | Populacja | Punkty końcowe |
|--|--|--|---|
| <p>OPTIMAL</p> <p>Źródło finansowania: badanie wspierane przez częściowe granty badawcze od F Hoffmann-La Roche (Chiny) i dotację od Komisji Nauki i Technologii Gminy Szanghaj</p> | <p>międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane, otwarte</p> <p>Interwencja: Erlotinib 150 mg/d</p> <p>Komparator: Karboplatyna AUC 5 + gemcytabina 1000 mg/m² w 3-tygodniowych cyklach przez max 4 cykle</p> <p>Czas obserwacji: mediana czasu obserwacji wyniosła 55,5 tygodnia</p> <p>Hipoteza: superiority</p> | <ul style="list-style-type: none"> • stadium IIIB (potwierdzone cytologicznie z powodu złośliwego wysięku opłucnowego lub wysięku osierdziowego) lub potwierdzone histopatologicznie lub cytologicznie stadium IV NDRP lub nawrót po całkowitej resekcji; • delecje eksonu 19 lub mutacja L858R eksonu 21 EGFR potwierdzona przez bezpośrednie sekwencjonowanie DNA przy użyciu świeżo pobranego materiału z guza lub materiału utrwalonego w bloczku parafinowym; • mierzalne zmiany zgodnie z kryteriami RECIST; • dopuszczalna radioterapia paliatywna, jeśli została zakończona 3 tygodnie po pierwszym podaniu leku, ale zmiany docelowe nie powinny być poddane radioterapii; • pacjenci po operacji, jeśli operacja miała miejsce 4 tygodnie przed pierwszym podaniem leku; • mężczyźni lub kobiety w wieku co najmniej 18 lat; • stan sprawności wg ECOG od 0 do 2; • przewidywana długość życia co najmniej 12 tygodni; • odpowiednia funkcja narządów badana 7 dni przed pierwszym podaniem leku: <ul style="list-style-type: none"> ○ hemoglobina ≥ 9 g/dl, bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$, płytki krwi $\geq 100 \times 10^9/l$, bilirubina $\leq 1,5 \times$ GGN, fosfataza alkaliczna (AP), transaminaza asparaginianowa (AST) i transaminaza alaninowa (ALT) $\leq 2,5 \times$ GGN (AP, AST, ALT $\leq 5 \times$ GGN jest dopuszczalna, jeśli wątroba jest zajęta guzem). INR $\leq 1,5$, APTT w zakresie normalnym (1,2 DGN - 1,2 GGN), kreatynina $\leq 1,5 \times$ GGN; • świadoma zgoda pacjenta. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • otrzymywanie ogólnoustrojowej terapii przeciwnowotworowej, w tym leki cytotoksyczne, terapia celowana, leczenie eksperymentalne, leczenie adiuwantowe lub neo-adiuwantowe (z wyjątkiem nawrotu choroby po upływie 6 miesięcy od zakończenia terapii); • EGFR typu dzikiego; • niekontrolowany wysięk osierdziowy lub opłucnowy przed włączeniem do badania; • wywiad w kierunku choroby sercowo-naczyniowej: zastoinowa niewydolność serca > stopień II w klasie NYHA; pacjenci z niestabilną dławicą piersiową (objawy dławicowe w spoczynku) lub nowe wystąpienie dusznicy bolesnej (w ciągu ostatnich 3 miesięcy), lub zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy; • przerzuty do mózgu; • zakażenie HIV; • aktywna infekcja; • wywiad w kierunku operacji lub poważny uraz 3 tygodnie przed pierwszym podaniem leku; | <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji; <p>Pozostałe</p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek obiektywnych odpowiedzi; • przeżycie całkowite; • odsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzią; • odsetek pacjentów z częściową odpowiedzią; • odsetek kontroli choroby (CR + PR + SD); • jakość życia; • zdarzenia niepożądane. |

| Badanie | Metodyka | Populacja | Punkty końcowe |
|--|---|---|---|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • inny niż NDRP nowotwór złośliwy w ciągu 5 lat przed rozpoczęciem badania; wyłącza raka szyjki macicy in situ, wyleczonego raka podstawonokomórkowego, guz nabłonkowy pęcherza; • postać nie drobnokomórkowego raka mieszana z drobnokomórkowym rakiem płuc; • ciąża lub karmienie piersią; • brak stosowania niezawodnej metody antykoncepcji przed rozpoczęciem badania, w trakcie badania i w ciągu 30 dni po zakończeniu badania przez pacjentów w wieku rozrodczym. <p>Liczba pacjentów N = 165 (ITT) Erlotinib: n = 83 Karboplatyna + gemcytabina: n = 82</p> | |
| <p>Akronim badania: TORCH</p> <p>Źródło finansowania: badanie sponsorowane przez National Cancer Institute of Napoli</p> | <p>Badanie III fazy: międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane, otwarte</p> <p>Interwencja: Erlotinib 150 mg/d doustnie do czasu progresji</p> <p>Komparator: Cisplatylna 80 mg/m² p.c. dożylnie w dniu 1 plus gemcytabina 1200 mg/m² p.c. dożylnie w dniach 1 i 8 co 3 tygodnie przez max 6 cykli lub do czasu progresji</p> <p>Czas obserwacji: mediana czasu obserwacji wyniosła 24,3 miesiąca</p> <p>Hipoteza: non-inferiority</p> | <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • potwierdzone histologicznie lub cytologicznie stadium IIIB NDRP (ze złośliwym wysiękiem opłucnowym lub powiększonymi węzłami nadobojczykowymi) lub IV; • co najmniej jedna zmiana mierzalna lub niemierzalna zgodnie z kryteriami oceny odpowiedzi w guzach litych (RECIST); • wiek poniżej 70 lat (bez ograniczeń wieku w przypadku ośrodków kanadyjskich); • stan sprawności wg ECOG od 0 do 1; • pacjenci po pierwszej diagnozie lub z nawrotem po zabiegu.; • dozwolona uprzednia chemioterapia neoadiuwantowa lub adiuwantowa, jeśli nie zawierała gemcytabiny i upłynął co najmniej 1 rok od ostatniego podania do nawrotu; • dozwolona uprzednia radioterapia; • pacjenci z bezobjawowymi przerzutami do mózgu, jeśli leczenie chirurgiczne i/lub radioterapia zostały zakończone i pacjenci nie otrzymywali jednocześnie steroidów. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wcześniejsze leczenie czynnikami anty-EGFR; • wywiad w kierunku wcześniejszego inwazyjnego nowotworu złośliwego lub nieprawidłowości szpiku kostnego (neutrofile <1500/μL, płytki krwi <100 000/μL, hemoglobina <9 g/dL), funkcji wątroby (bilirubina >1,5 × górna granica normy [GGN], ALT lub AST >2,5 × GGN przy braku przerzutów do wątroby, ALT lub AST >5 × GGN z przerzutami do wątroby) lub funkcji nerek (stężenie kreatyniny >1,5 × GGN); • jakakolwiek niestabilna choroba układowa, w tym aktywne zakażenia; • pacjenci ze zmianami zapalnymi powierzchni oka oraz pacjenci, którzy nie mogli przyjmować leków doustnych. <p>Liczba pacjentów N = 760 (ITT) Erlotinib: n = 380 Cisplatylna + gemcytabina: n = 380</p> | <p>Pierwszorzędowy</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite; <p>Pozostałe</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji choroby; • odsetek obiektywnych odpowiedzi; • jakość życia; • zdarzenia niepożądane. |
| <p>Akronim badania: Zhao 2017</p> | <p>Badanie III fazy:</p> | <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • gruczolakorak płuc w stadium III-IV; • brak wcześniejszego leczenia; | <p>Pierwszorzędowy</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite; <p>Pozostałe</p> |

| Badanie | Metodyka | Populacja | Punkty końcowe |
|--|---|--|--|
| Źródło finansowania: b.d. | międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane, otwarte Interwencja: Erlotinib 150 mg/d doustnie Komparator: Docetaksel, 75 mg/m ² p.c. i.v. + cisplatyna, 75 mg/m ² p.c. i.v.) maksymalnie przez 6 cykli Czas obserwacji: mediana czasu obserwacji wyniosła 11,7 miesiąca Hipoteza: b.d. | <ul style="list-style-type: none"> • Wiek >18 lat; • stan sprawności wg ECOG wynoszący 0-2; • mierzalna choroba według kryteriów oceny odpowiedzi (RECIST; wersja 1.1); • oczekiwana długość życia powyżej 12 tygodni; • prawidłowe funkcjonowanie narządów. Kryteria wykluczenia: <ul style="list-style-type: none"> • wcześniejsze leczenie NDRP; • pacjenci z <i>EGFR</i> typu dzikiego; • zakażenie HIV; • częściowo drobnokomórkowy rak płuca; • ciąża • zawał mięśnia sercowego w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem do badania. Liczba pacjentów N = 81 (ITT) Erlotinib: n = 43 Docetaksel + cisplatyna: n = 38 | <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji w czasie leczenia pierwszej linii; • przeżycie wolne od progresji w czasie leczenia drugiej linii; • jakość życia w czasie leczenia pierwszej linii; • jakość życia w czasie leczenia drugiej linii; • odsetki odpowiedzi w czasie leczenia pierwszej linii; • odsetki odpowiedzi w czasie leczenia drugiej linii; • zdarzenia niepożądane w czasie leczenia pierwszej linii; • zdarzenia niepożądane w czasie leczenia drugiej linii. |
| Erlotinib vs gefitynib | | | |
| Akronim badania: CTONG0901 Źródło finansowania: badanie sponsorowane przez granty naukowe chińskich instytucji (Guangdong Provincial Key Laboratory of Lung Cancer Translational Medicine; National Health and Family Planning Commission of People's Republic of China; Guangzhou Science and Technology Bureau; National Natural Science Funding of China). | Badanie III fazy: randomizowane, kontrolowane, otwarte Interwencja: Erlotinib 150 mg 1 raz na dobę Komparator: Gefitynib 250 mg 1 raz na dobę Czas obserwacji: mediana czasu obserwacji wyniosła 22,1 miesiąca Hipoteza: superiority | Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> • potwierdzone histologicznie lub cytologicznie stadium IIIB lub IV NDRP; • pacjenci z mutacją <i>EGFR</i> eksonu 19 lub mutacją eksonu 21, potwierdzoną histologicznie przez bezpośrednie sekwencjonowanie; • podpisanie formularza świadomej zgody; • funkcjonowanie narządów w stopniu wskazującym zdolność do tolerowania terapii; • uzyskanie wartości poniżej stopnia 2. CTCAE po toksyczności wskutek poprzedniej chemioterapii i radioterapii; • stan sprawności wg ECOG w zakresie 0-2; • prawidłowa funkcjonalna rezerwa szpiku kostnego, np. liczba białych krwinek $\geq 3,0 \times 10^9/L$, liczba płytek $\geq 90 \times 10^9/L$ i HB $\geq 80 \times 10^9/L$; • bilirubina w surowicy 2 razy mniejsza niż górna granica normy (GGN), ALT i AST 3 razy mniejsze niż GGN; w przypadku przerzutów do wątroby ALT i AST 5 razy mniejsze niż GGN; kreatynina 2 razy mniejsza niż GGN. Kryteria wykluczenia: <ul style="list-style-type: none"> • brak świadomej zgody; • ciąża lub karmienie piersią; • trudności w polykaniu. Liczba pacjentów N = 256 (ITT) Erlotinib: n = 128 Gefitynib: n = 128 | Pierwszorzędowy <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji; Pozostałe <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite; • odsetek odpowiedzi; • zdarzenia niepożądane. |
| Gefitynib vs chemioterapia | | | |
| Akronim badania: FIRST-SIGNAL | Badanie III fazy: wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane, otwarte Interwencja: | Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci wcześniej nieleczeni chemioterapią; • pacjenci nigdy niepalący; • wiek powyżej 18 lat; • stadium IIIB (niekwalifikujący się do radioterapii leczniczej) lub IV gruczolakoraka płuc z chorobą mierzalną lub niemierzalną; | Pierwszorzędowy <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite; Pozostałe <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź całkowita; • odpowiedź częściowa; • stabilna choroba; |

| Badanie | Metodyka | Populacja | Punkty końcowe |
|--|---|---|---|
| Źródło finansowania: badanie finansowane przez granty naukowe National Cancer Center i AstraZeneca | Metodyka Gefitynib 250 mg/d doustnie do czasu progresji Komparator: Gemcytabina i.v. 1250 mg/m ² p.c. w dniach 1 i 8 plus cisplatyna 75 mg/m ² p.c. w dniu 1. Cykle chemioterapii były powtarzane co 3 tygodnie przez maksymalnie 9 cykli Czas obserwacji: mediana czasu obserwacji wyniosła 35 miesięcy Hipoteza: superiority | Populacja <ul style="list-style-type: none"> • stan sprawności wg ECOG od 0 do 2; • prawidłowe funkcjonowanie szpiku kostnego, wątroby i prawidłowa czynność nerek. Kryteria wykluczenia: <ul style="list-style-type: none"> • ciężka nadwrażliwość na gefitynib lub jakiegokolwiek składniki tego produktu; • klinicznie aktywna śródmiąższowa choroba płuc; • ciężka lub niekontrolowana choroba ogólnoustrojowa; • stosowanie fenytoiny, karbamazepiny, ryfampiny, barbituranu lub dziurawca; • niestabilne przrzuty do mózgu. Liczba pacjentów N = 313 (ITT) Gefitynib: n = 159 Gemcytabina + cisplatyna: n = 154 | <ul style="list-style-type: none"> • progresja choroby; • jakość życia; • zdarzenia niepożądane. |
| Akronim badania: IPASS Źródło finansowania: badanie sponsorowane przez firmę AstraZeneca | Badanie III fazy: międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane, otwarte Interwencja: Gefitynib (250 mg/d, podawany doustnie) Komparator: Paklitaksel (200 mg na m ² p.c., podawany dożylnie w 3-h wlewie w 1. dniu cyklu), a następnie bezzwłocznie karboplatyna (AUC 5-6, podawana dożylnie we wlewie trwającym 15-60 minut co 3 tygodnie przez maksymalnie 6 cykli) Czas obserwacji: mediana czasu obserwacji wyniosła 5,8 miesiąca Hipoteza: non-inferiority | Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> • miejscowo zaawansowany NDRP w stadium IIIB, niepodlegający terapii miejscowej, lub w stadium IV (przerzutowym) z histologią gruczolakoraka; • pacjenci nigdy niepalący lub obecnie niepalący byli palacze (rzucili palenie co najmniej 15 lat przed 1. dniem leczenia i 10 paczko-lat lub mniej). Kryteria wykluczenia: <ul style="list-style-type: none"> • wcześniejsza terapia biologiczna (w tym terapie celowane, takie jak inhibitory EGFR i naczyniowego czynnika wzrostu naskórka [VEGF]) lub terapia immunologiczna; • idiopatyczne zwłóknienie płuc wykazane przez tomografię komputerową przy kwalifikacji do badania. Liczba pacjentów N = 1217 (ITT) Gefitynib: n = 609 Karboplatyna + paklitaksel: n = 608 | Pierwszorzędowy <ul style="list-style-type: none"> • czas przeżycia wolnego od progresji; Pozostałe <ul style="list-style-type: none"> • czas przeżycia całkowitego; • obiektywna odpowiedź zgodnie z kryteriami RECIST; • jakość życia; • zdarzenia niepożądane. |
| Akronim badania: NEJSG/NEJ002 Źródło finansowania: badanie finansowane przez granty naukowe japońskich instytucji | Badanie III fazy: wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane, otwarte Interwencja: Gefitynib (w dawce 250 mg/d doustnie) Komparator: | Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> • rejestracja pierwszego etapu: pacjenci zdiagnozowani histologicznie lub cytologicznie w kierunku niedrobnokomórkowego raka płuc lub pacjenci z podejrzeniem niedrobnokomórkowego raka płuc; rejestracja drugiego etapu: pacjenci zdiagnozowani histologicznie lub cytologicznie w kierunku niedrobnokomórkowego raka płuc; | Pierwszorzędowy <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji; Pozostałe <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite; • odsetek odpowiedzi; • czas do pogorszenia stanu sprawności wg ECOG; • jakość życia; • zdarzenia niepożądane. |

| Badanie | Metodyka | Populacja | Punkty końcowe |
|---------|---|---|----------------|
| | <p>Standardowa chemioterapia: paklitaksel (w dawce 200 mg na m² p.c., podawany dożylnie w 3-h wlewie) i karboplatyna (AUC 6, podawana dożylnie we wlewie trwającym 1 h w 1. dniu każdego 3-tygodniowego cyklu</p> <p>Czas obserwacji: mediana czasu obserwacji wyniosła 527 dni (>17 miesięcy)</p> <p>Hipoteza: superiority</p> | <ul style="list-style-type: none"> • rejestracja pierwszego etapu: pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IIIB lub IV lub z nawracającą chorobą po operacji z brakiem wskazań do leczenia operacyjnego lub radioterapii; rejestracja drugiego etapu: pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IIIB lub IV, lub z nawrotem po operacji i potwierdzonym brakiem wskazania do operacji lub radioterapii; • rejestracja pierwszego etapu: pacjenci w przypadku których dostępny jest materiał do testu mutacji <i>EGFR</i> wykonanego metodą PNA-LNA PCR clamp; Materiały do diagnostyki raka płuca obejmują próbki cytologiczne zawierające komórki rakowe lub wycinki tkanek zatopione w parafinie; rejestracja drugiego etapu: pacjenci, u których potwierdzono, że rak płuc ma wrażliwe mutacje <i>EGFR</i> (delecje eksonu 19, L858R, L861Q, G719A, G719C lub G719S); • pacjenci, w przypadku których zmiany chorobowe można ocenić według kryteriów RECIST; • Niestosowanie uprzednio chemioterapii; dozwolone jest wcześniejsze leczenie UFT lub OK-432; • wiek od 20 lat do 75 lat; • stan sprawności wg ECOG równy 0 lub 1; • prawidłowe funkcje szpiku kostnego, wątroby i nerek. • przewidywana długość życia powyżej 12 tygodni; pisemna świadoma zgoda. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • śródmiąższowe zapalenie płuc lub zwłóknienie płuc, ujawnione w TK klatki piersiowej, mogące powodować poważny problem kliniczny podczas leczenia; drugi etap rejestracji: przypadki, w których rak płuc wykazuje mutację <i>EGFR</i>, T790M; • objawowe przerzuty do mózgu; nie dotyczy pacjentów, u których objawy ustępują dzięki radioterapii; • radioterapia pierwotnych zmian; dopuszczalna paliatywna radioterapia mózgu lub przerzutów do kości ponad dwa tygodnie przed rozpoczęciem badania; • ciężkie powikłania, takie jak niekontrolowana choroba serca, płuc, wątroby lub nerek, lub cukrzyca; • ciąża lub karmienie piersią; • poważny zespół złego wchłaniania lub choroby wpływające na funkcje trawienne, np. gastrektomia i czynna choroba zapalna jelit; • pacjenci, którym przed rozpoczęciem badania podawano steroidy ogólnoustrojowo przez 4 tygodnie lub dłużej. • wysięk opłucnowy, wysięk osierdziowy i/lub wysięk otrzewnowy wymagające drenażu rurkowego; nie dotyczy pacjentów klinicznie stabilnych przez co najmniej 2 tygodnie po drenażu; • aktywne współistniejące nowotwory; raki śródśluzówkowe nie są uważane za niezależny nowotwór. <p>Liczba pacjentów</p> | |

| Badanie | Metodyka | Populacja | Punkty końcowe |
|--|---|--|---|
| <p>Akronim badania: Patil 2017</p> <p>Źródło finansowania: badanie sponsorowane przez Tata Memorial Hospital</p> | <p>Badanie III fazy: jednoośrodkowe, randomizowane, kontrolowane, otwarte</p> <p>Interwencja: Gefitynib 250 mg/d</p> <p>Komparator: Karboplatyna AUC 5 + pemetreksed 500 mg/m² w 3-tygodniowych cyklach maksymalnie do 6 cykli</p> <p>Czas obserwacji: mediana czasu obserwacji wyniosła 14,2 miesiąca</p> <p>Hipoteza: superiority</p> | <p>N = 230 (ITT)</p> <p>Gefitynib: n = 115</p> <p>Paklitaksel + karboplatyna: n = 115</p> <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dorośli pacjenci (≥ 18 lat) z histopatologicznie potwierdzonym gruczolakorakiem płuca; • wcześniej nieleczeni; • kaszyczna aktywacja mutacji <i>EGFR</i> (mutacje w eksonach 18, 19 lub 21); • stan sprawności wg ECOG w zakresie 0-2; • lokalnie zaawansowany rak w stadium IIIB niekwalifikujący się do leczenia miejscowego lub choroba w stadium IV (przerzutowym), mierzalna zgodnie z kryteriami RECIST V.1.1.; • prawidłowa czynność narządów. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niekontrolowane choroby współistniejące; • równoczesne stosowanie jakiegokolwiek innego środka eksperymentalnego; • ciąża; • pacjenci, którzy wcześniej otrzymali paliatywną chemioterapię, terapię biologiczną lub immunoterapię; • rozpoznana ciężka nadwrażliwość na karboplatynę lub pemetreksed; • wcześniejsze idiopatyczne zwłóknienie płuc; • oczekiwana długość życia poniżej 12 tygodni. <p>Liczba pacjentów N = 290 (mITT) Gefitynib: n = 145 Karboplatyna + pemetreksed: n = 145</p> | <p>Pierwszorzędowy</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji; <p>Pozostałe</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite; • odsetek obiektywnych odpowiedzi; • jakość życia; • zdarzenia niepożądane. |
| <p>Akronim badania: WJTOG3405</p> <p>Źródło finansowania: badanie sponsorowane przez West Japan Oncology Group</p> | <p>Badanie III fazy: międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane, otwarte</p> <p>Interwencja: Gefitynib (250 mg/d, podawany doustnie)</p> <p>Komparator: Docetaksel (60 mg/m², podawany dożylnie w 1-h wlewie), a następnie cisplatyna (80 mg/m², podawana dożylnie w 90-min wlewie)</p> <p>Czas obserwacji: b.d.</p> <p>Hipoteza: superiority</p> | <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • początkowo kwalifikacja tylko pacjentów z nawrotem pooperacyjnym, jednak z powodu początkowego powolnego włączania protokół zmieniono 10 lipca 2006 r., i objął pacjentów z chorobą w stadium IIIB/IV; • potwierdzony histologicznie lub cytologicznie NDRP, z mutacją <i>EGFR</i> (delecja eksonu 19 lub mutacja punktowa L858R w eksonie 21); • wiek ≤ 75 lat ; • stan sprawności wg ECOG w skali 0-1. • mierzalne lub niemierzalne zmiany zgodnie z kryteriami oceny odpowiedzi w guzach litych (RECIST). • prawidłowa funkcja narządów. • pacjenci z nawrotem pooperacyjnym, leczeni terapią uzupełniającą inną niż cisplatyna plus docetaksel, mogli zostać włączeni, gdy przerwa między zakończeniem chemioterapii adjuwantowej a włączeniem do badania przekroczyła 6 miesięcy w przypadku terapii platynowo-dubletovej i ponad 1 miesiąc w przypadku doustnego leczenia tegafurem i uracytem. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wcześniejsza terapia ukierunkowana na EGFR; • śródmiąższowa choroba płuc, ciężka alergia na leki w przeszłości; | <p>Pierwszorzędowy</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji; <p>Pozostałe</p> <ul style="list-style-type: none"> • kontrola choroby; • zdarzenia niepożądane. |

| Badanie | Metodyka | Populacja | Punkty końcowe |
|--|---|---|--|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • aktywne zakażenie lub inny poważny stan chorobowy, objawowe przerzuty do mózgu, słabo kontrolowany wysięk opłucnowy, wysięk osierdziowy lub wodobrzusze wymagające drenażu; • aktywny rak współistniejący lub ciężka nadwrażliwość na leki zawierające polisolwat 80; • ciąża lub laktacja. <p>Liczba pacjentów N = 177 (ITT) Gefitynib: n = 88 Cisplatylna + docetaksel: n = 89</p> | |
| <p>Akronim badania: Han 2017</p> <p>Źródło finansowania: badanie finansowane przez grant naukowy</p> | <p>Badanie II fazy: jednoośrodkowe, randomizowane, kontrolowane, otwarte</p> <p>Interwencja: Gefitynib (250 mg/d, podawany doustnie)</p> <p>Komparator: Pemetreksed (500 mg/m² p.c. w dniu 1) plus karboplatyna (AUC 5 w dniu 1) co 4 tygodnie przez maksymalnie 6 cykli</p> <p>Czas obserwacji: b.d.</p> <p>Hipoteza: b.d.</p> | <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 lat; • rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka (stadium IIIB lub IV) z potwierdzoną mutacją aktywującą <i>EGFR</i> (delecja eksonu 19 lub mutacja punktowa L858R eksonu 21); • co najmniej jedna mierzalna zmiana wg RECIST; • stan sprawności wg ECOG w zakresie 0-1. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wcześniejsza systemowa terapia przeciwnowotworowa z powodu zaawansowanej choroby; • objawowe lub nieleczone przerzuty do mózgu lub niestabilna choroba ogólnoustrojowa, w tym czynne zakażenie, niekontrolowane nadciśnienie, niestabilna dusznica bolesna. <p>Liczba pacjentów N = 121 (ITT) Gefitynib: n = 41 Pemetreksed + karboplatyna: n = 40</p> | <p>Pierwszorzędowy</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji; <p>Pozostałe</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite; • zdarzenia niepożądane. |

EGFR – *epidermal growth factor receptor*; NDRP – niedrobnokomórkowy rak płuca (ang. *non-small cell Lung cancer*); OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*); TKI – inhibitor kinazy tyrozynowej (ang. *tyrosine kinase inhibitor*).

3.5 Ocena jakości informacji

Poniżej przedstawiono analizę ryzyka popełnienia błędu systematycznego we włączonych do niniejszego przeglądu badaniach z podziałem na następujące typy błędów:

- błąd selekcji;
- błąd związany z odmiennym traktowaniem pacjentów (błąd przeprowadzania);
- błąd detekcji;
- błąd utraty;
- błąd raportowania.

Przedstawiono także ogólną ocenę popełnienia błędu systematycznego dla poszczególnych badań.

Ryzyko oceniano zgodnie z kryteriami opisanymi w podręczniku Cochrane (Cochrane Handbook).

Badania LUX-Lung 6, ENSURE, OPTIMAL, IPASS, Patil 2017, WJTOG3405 zaklasyfikowano jako niosące wysokie ryzyko błędu systematycznego. W przypadku badań OPTIMAL, IPASS, Patil 2017 oraz WJTOG3405 przyczyną był brak zaślepienia oceny efektów. W badaniach ENSURE, OPTIMAL, PATIL 2017 powodem był brak ukrycia kodu randomizacji. Badania LUX-Lung 3, TORCH, Zhao 2017, CTONG0901, FIRST-SIGNAL i Han 2017 cechuje nieznane ryzyko błędu systematycznego. Badania ARCHER 1050, NEJSG, LUX-Lung 7 i EURTAC posiadają niskie ryzyko błędu systematycznego. Szczegółowa ocena ryzyka błędu systematycznego znajduje się w Aneksie 10. Poniżej podsumowano ocenę ryzyka błędu systematycznego dla poszczególnych badań.

Błąd selekcji (ang. *selection bias*)

Wszystkie badania włączone do analizy opisano jako randomizowane:

- W badaniu ARCHER 1050 zastosowano stratyfikację na podstawie rasy, typu mutacji *EGFR*. Lista randomizacyjna była wytworzona przy użyciu kodu generowanego przez komputer, przypisywanego przez interaktywny system odpowiedzi w sieci dostarczony przez firmę, która nie jest zaangażowana klinicznie w badanie;
- W badaniu LUX-Lung 3 randomizacja na podstawie stratyfikacji ze względu na typ mutacji *EGFR* i rasy. Brak informacji o ukryciu kodu randomizacji;
- W badaniu LUX-Lung 6 wykorzystano stratyfikację przy użyciu typu mutacji *EGFR*, rozmiar bloku 3;
- W badaniu LUX-Lung 7 zastosowano system bloków wielkości 4 wytworzony przez system generacji randomizowanych cyfr;
- W badaniu ENSURE nie opisano metody randomizacji;
- W badaniu EURTAC pacjenci zostali losowo przydzieleni (1:1) do jednej z dwóch grup leczenia. Randomizacja była stratyfikowana według typu mutacji *EGFR* oraz stopnia sprawności wg ECOG (0, 1 lub 2) za pomocą systemu wygenerowanego przez komputer;
- W badaniu OPTIMAL pacjenci zostali losowo przydzieleni (1:1) do jednej z dwóch grup leczenia. Randomizacja była stratyfikowana według typu mutacji *EGFR*, podtypu histologicznego guza oraz statusu palacza metodą minimalizacji za pomocą oprogramowania Mini Randomization (wersja 1.5);
- W badaniu TORCH pacjenci zostali losowo przydzieleni (1:1) do jednej z dwóch grup leczenia za pomocą zautomatyzowanej metody minimalizacji. Randomizacja była stratyfikowana według podtypu histologicznego guza, płci, wieku (< 70 lub ≥ 70 lat), ośrodka oraz stopnia sprawności wg ECOG (0 lub 1).
- W badaniu Zhao 2017 nie opisano metody randomizacji;
- W badaniu CTONG0901 nie opisano metody randomizacji;
- W badaniu FIRST-SIGNAL nie opisano metody randomizacji;
- W badaniu IPASS pacjenci zostali losowo przydzieleni (1:1) do jednej z dwóch grup leczenia za pomocą metody DBR (ang. *dynamic balancing randomization*).

Randomizacja była stratyfikowana według stopnia sprawności wg skali opracowanej przez WHO (0 lub 1 lub 2 w skali od 0 do 4, gdzie niższe liczby wskazują na wyższy stopień aktywności), statusu palacza, płci oraz ośrodka.

- W badaniu NEJSC/NEJ002 pacjenci zostali losowo przydzieleni (1:1) do jednej z dwóch grup leczenia. Randomizacja była stratyfikowana według płci, klinicznego stadium (IIIB, IV lub nawrót pooperacyjny) oraz ośrodka.
- W badaniu Patil 2017 pacjenci zostali losowo przydzieleni (1:1) do jednej z dwóch grup leczenia za pomocą randomizacji metodą blokową przeprowadzoną przez neutralną osobę, która nie należała do zespołu badawczego. Randomizacja była oparta na danych szpitalnego sekretariatu badań klinicznych.
- W badaniu WJTOG3405 pacjenci zostali losowo przydzieleni (1:1) do jednej z dwóch grup leczenia metodą minimalizacji za pomocą programu komputerowego. Randomizacja była stratyfikowana według ośrodka, pooperacyjnej chemioterapii uzupełniającej (obecność lub brak); odstępu między zabiegiem a nawrotem (≥ 1 lub < 1 rok) dla pacjentów z pooperacyjną nawracającą chorobą; stadium choroby (IIIB lub IV) oraz płci dla pacjentów w stadium IIIB/IV choroby.
- W badaniu Han 2017 pacjenci zostali losowo przydzieleni (1:1) do jednej z dwóch grup leczenia za pomocą oprogramowania do minimalizacji. Randomizacja była stratyfikowana według statusu mutacji *EGFR*.

Opis procesu poprawnego ukrycia kodu randomizacji przedstawiono w badaniach ARCHER 1050, LUX-Lung 6, LUX-Lung 7, EURTAC, IPASS, NEJSC/NEJ002 i WJTOG3405. W badaniach LUX-Lung 3, TORCH, Zhao 2017, CTONG0901, FIRST-SIGNAL, Han 2017 nie opisano metody ukrycia kodu randomizacji. W badaniach ENSURE, OPTIMAL oraz Patil 2017 proces ukrycia kodu randomizacji przeprowadzony został niepoprawnie.

Błąd wykonania (ang. *performance bias*)

Wszystkie włączone do analizy badania cechuje niskie ryzyko błędu systematycznego związane z zaślepieniem badaczy i pacjentów. Wszystkie badania włączone do niniejszej analizy miały charakter otwarty (brak zaślepienia zarówno pacjentów, jak i badaczy), jednak ze względu na rodzaj ocenianych punktów końcowych brak zaślepienia nie powinien mieć wpływu na wiarygodność większości raportowanych (z wyjątkiem jakości życia raportowanej przez pacjentów) wyników.

Błąd detekcji (ang. *detection bias*)

Zaślepienie oceny efektów zostało właściwie przeprowadzone w badaniach ARCHER 1050, LUX-Lung 3, LUX-Lung 6, LUX-Lung 7, ENSURE, EURTAC, FIRST-SIGNAL oraz NEJSC/NEJ002, w których ocena pierwszorzędnego punktu końcowego dokonywana była przez niezależny komitet radiologiczny. Badania TORCH, Zhao 2017, CTONG0901 oraz Han 2017 cechuje nieznanne ryzyko błędu systematycznego w zakresie zaślepienia oceny efektów. Badania OPTIMAL, IPASS, Patil 2017 i WJTOG3405 oceniono zaś jako obarczone wysokim błędem, ze względu na ocenę punktów końcowych dokonywaną przez badacza. Punkty końcowe z badania IPASS ocenione przez zaślepiiony niezależny komitet radiologiczny zaraportowane są jednakże w analizie post-hoc do badania.

Błąd selekcji (ang. *attrition bias*)

W prawie wszystkich analizowanych badaniach przeprowadzono analizę wyników we właściwie zdefiniowanej populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT) (analizę skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzano w grupie wszystkich randomizowanych pacjentów lub w grupie, która otrzymała przynajmniej jedną dawkę badanego leku). Wyjątkiem jest badanie WJTOG3405, w którym analizę wyników przeprowadzono dla populacji mITT (ang. *modified intention-to-treat*). We wszystkich badaniach za wyjątkiem badań FIRST-SIGNAL oraz NEJSG/NEJ002 opisano przyczyny nieukończenia badania. W badaniach ARCHER 1050, LUX-Lung 3, LUX-Lung 7, ENSURE, EURTAC, OPTIMAL, TORCH, Zhao 2017, CTONG0901, IPASS, Patil 2017, WJTOG3405, Han 2017 odsetki pacjentów, którzy nie ukończyli badania były zbilansowane pomiędzy obiema porównywanymi interwencjami, w związku z czym ryzyko popełnienia błędu systematycznego wynikającego z niekompletnych danych dla wymienionych badań określono jako niskie. Dla jednego badania – badania LUX-Lung 6 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami przekraczała 10% przez co ryzyko popełnienia błędu systematycznego, wynikającego z niekompletnych danych, określono dla niego jako wysokie.

Błąd raportowania (ang. *reporting bias*)

Wszystkie z badań charakteryzuje niskie ryzyko popełnienia błędu systematycznego związanego z selektywnym raportowaniem (relacja między zadeklarowanymi w projekcie badania punktami końcowymi, a faktycznie zaraportowanymi).

3.6 Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Zgodnie z wytycznymi EMA [EMA 2012] dotyczącymi oceny przeciwnowotworowych produktów leczniczych, do akceptowalnych pierwszorzędowych punktów końcowych zaliczane są: odsetek wyleczeń, przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby/przeżycie wolne od choroby (ang. *disease-free survival, DFS*). Zgodnie z załącznikiem do wspomnianych wytycznych EMA, dotyczącym konkretnych nowotworów, w badaniach wstępnych obiektywna odpowiedź na leczenie może być akceptowalnym punktem końcowym we wczesnej ocenie leku, pomimo że mała częstość odpowiedzi na leczenie może powodować niedoszacowanie rzeczywistych korzyści klinicznych wynikających ze stosowania danego leku.

W wytycznych EMA wskazano także, że niezależnie od wyboru pierwszorzędowego punktu końcowego (OS lub PFS), powinny być raportowane: odsetek odpowiedzi obiektywnych (ang. *objective response rate, ORR*; tj. odsetek chorych, u których obserwowano całkowitą lub częściową odpowiedź) i odsetek stabilizacji nowotworu (np. w 3 i 6 m-cu). Jako dodatkowe punkty końcowe w przypadku paliatywnego leczenia, przydatna jest ocena jakości życia zależnej od zdrowia lub samooceny wyników leczenia przez pacjenta. Zgodnie z wytycznymi FDA z 2007 r., dotyczącymi wyników końcowych w badaniach klinicznych dla leków stosowanych w nowotworach i terapiach biologicznych, do ważnych punktów końcowych w przypadku badań z jednym analizowanym ramieniem należą [FDA 2007]: odsetek odpowiedzi obiektywnych; odpowiedź całkowita i przeżycie wolne od progresji. Punkty końcowe oceniane w badaniach uwzględnionych w niniejszej analizie pokrywają się z efektami zdrowotnymi, które zostały uznane przez wyżej wymienione instytucje za istotne w przypadku chorób nowotworowych.

Podczas przeglądu systematycznego zidentyfikowano 16 badań RCT spełniających kryteria włączenia do analizy. W badaniu ARCHER 1050 bezpośrednio porównano skuteczność i bezpieczeństwo dakomitynibu oraz gefitynibu. Wszystkie włączone prace posłużyły do wykonania metaanalizy sieciowej porównującej pośrednio dakomitynib i jego komparatory. Pierwszorzędownym analizowanym punktem końcowym jest PFS. Oceniano również OS i odpowiedź obiektywną na leczenie. Punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej dotyczą ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, a także mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji co do wyboru lub finansowania danej terapii.

Nie zidentyfikowano badań efektywności praktycznej, co może wpływać na spójność uzyskanych wyników, aczkolwiek pierwsze publikacje z badania ARCHER 1050 pochodzą z 2017 i dotyczą fazy trzeciej. W obliczu tych faktów brak literatury praktycznej jest zjawiskiem uzasadnionym i wynika z faktu, iż dakomitynib w danym wskazaniu funkcjonuje od relatywnie krótkiego czasu.

Ogółem, przedstawiony zakres danych, poprzez zgodność populacji biorącej udział w włączonych badaniach z populacją określoną we wskazaniu refundacyjnym, pozwala na uogólnienie wniosków płynących z analizy na rzeczywistą praktykę medyczną. Podsumowując, spójność zarówno wewnętrzną, jak i zewnętrzną badań włączonych do niniejszej analizy można określić jako umiarkowanie wysoką.

4 Analiza wyników badań pierwotnych

Technologiami opcjonalnymi analizowanymi w niniejszym opracowaniu dla dakomitynibu są afatynib, gefitynib i erlotynib. W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano jedno badanie dla analizowanej interwencji – badanie ARCHER 1050, w którym porównano dakomitynib z gefitynibem.

4.1 Skuteczność leczenia - porównanie bezpośrednie

W ocenie skuteczności leczenia wzięto pod uwagę następujące punkty końcowe;

- Przeżycie wolne od progresji (PFS, ang. *Progression Free Survival*) ocenione przez niezależny komitet oceniający (IRC, ang. *Independent Radiological Central*), czas od randomizacji do potwierdzenia progresji według kryteriów RECIST 1.1. bądź zgonu z jakiegokolwiek przyczyny – punkt pierwszorzędowy;
- Przeżycie wolne od progresji oceniane przez badaczy;
- Przeżycie całkowite (OS, ang. *Overall Survival*), czas od randomizacji do zgonu;
- Odpowiedź na leczenie oceniana wg kryteriów RECIST:
 - odsetek odpowiedzi obiektywnych (ORR, ang. *Objective Response Rate*) – suma odpowiedzi całkowitej (CR, ang. *Complete Response*) oraz częściowej (PR, ang. *Partial Response*);
 - odsetek odpowiedzi całkowitych – odsetek pacjentów, u których wystąpiła pełna poprawa;
 - odsetek odpowiedzi częściowych – odsetek pacjentów, u których wystąpiła częściowa poprawa;
 - odsetek stabilizacji choroby (SD, ang. *Stable Disease*) – odsetek pacjentów, u których wystąpiła stabilizacja choroby;
 - odsetek progresji choroby (PD, ang. *Progressive Disease*) – odsetek pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby.
- Raportowana przez pacjenta jakość życia, funkcjonowanie i symptomy w skalach EORTC QLQ-C30, QLQ-LC13 i EQ-5D.

Tab. 7. Punkty końcowe, zmienne ciągłe w badaniu ARCHER 1050.

| Punkt końcowy | HR | 95% CI | |
|----------------------------|------|--------|-------|
| OS | 0,76 | 0,582 | 0,993 |
| PFS oceniany przez IRC | 0,59 | 0,47 | 0,74 |
| PFS oceniany przez badacza | 0,62 | 0,50 | 0,78 |

W badaniu wykazano statystycznie istotne różnice na korzyść dakomitynibu w analizie przeżycia wolnego od progresji ocenianego przez IRC, przeżycia wolnego od progresji ocenianego przez badaczy, a także przeżycia całkowitego.

Tab. 8. Punkty końcowe, zmienne binarne w badaniu ARCHER 1050.

| Punkt końcowy | n/N (%) | | OR | | RD | | NNTB (95% CI) |
|---------------|-----------------|-----------------|-------------------|--------|---------------------|--------|---------------|
| | dakomitynib | gefitynib | OR (95% CI) | p | RD (95% CI) | p | |
| CR | 12/227 (5,3%) | 4/225 (1,8%) | 3,08 (0,98; 9,71) | 0,0543 | 3,51 (0,12; 6,89) | 0,0422 | - |
| PR | 158/227 (69,6%) | 157/225 (69,8%) | 0,99 (0,66; 1,48) | 0,9679 | -0,17 (-8,65; 8,30) | 0,9679 | - |
| SD | 30/227 (13,2%) | 27/225 (12,0%) | 1,12 (0,64; 1,95) | 0,6971 | 1,22 (-4,90; 7,33) | 0,6969 | - |
| PD | 12/227 (5,3%) | 15/225 (6,7%) | 0,78 (0,36; 1,71) | 0,5367 | -1,38 (-5,75; 2,99) | 0,5359 | - |
| ORR | 170/227 (74,9%) | 161/225 (71,6%) | 1,19 (0,78; 1,80) | 0,4236 | 3,33 (-4,83; 11,49) | 0,4232 | - |

ORR, ang. *Objective Response Rate*; CR, ang. *Complete Response*; PR, ang. *Partial Response*; SD, ang. *Stable Disease*; PD, ang. *Progressive Disease*

Tab. 9. Jakość życia - parametry które uległy poprawie w stosunku do wartości wyjściowej.

| Parametr | Dakomitynib (średnia) | Gefitynib (średnia) | p |
|-------------------------|-----------------------|---------------------|--------|
| Ból w klatce piersiowej | -10,24 | -7,44 | 0,025 |
| Duszność | -4,89 | -4,81 | 0,9411 |
| Kaszel | -13,61 | -12,28 | 0,3440 |
| Ból ramion lub rąk | -5,58 | -4,34 | 0,2854 |
| Ból innych części ciała | -4,05 | -5,49 | 0,3288 |

W przypadku tylko jednego parametru (ból w klatce piersiowej) osiągnięto statystycznie istotną różnicę w porównaniu do gefitynibu. Pozostałe parametry jakości życia uwzględnione w tabeli nie różnią się pomiędzy ramionami.

Stosowanie dakomitynibu skutkuje zwiększeniem się dolegliwości związanych z biegunką (19,88 vs 7,32, $p < 0,0001$) i opryszczką ust (15,09 vs 3,51, $p < 0,0001$).

4.2 Skuteczność leczenia - porównanie przy użyciu metaanalizy sieciowej

Skuteczność leczenia analizowano na podstawie następujących punktów końcowych:

- Przeżycie wolne od progresji oceniane przez niezależny komitet oceniający (IRC) czas od randomizacji do potwierdzenia progresji według kryteriów RECIST 1.1., bądź zgonu z jakiegokolwiek przyczyny;
- Przeżycie wolne od progresji oceniane przez badaczy;
- Przeżycie całkowite OS (ang. Overall Survival), czas od randomizacji do zgonu;
- odpowiedź na leczenie oceniana wg kryteriów RECIST:
 - odsetek odpowiedzi obiektywnych (ORR, ang. *Objective Response Rate*) – suma odpowiedzi całkowitej (CR, ang. *Complete Response*) oraz częściowej (PR, ang. *Partial Response*);
 - odsetek odpowiedzi całkowitych – odsetek pacjentów, u których wystąpiła pełna poprawa;
 - odsetek odpowiedzi częściowych – odsetek pacjentów, u których wystąpiła częściowa poprawa;
 - odsetek stabilizacji choroby (SD, ang. *Stable Disease*) – odsetek pacjentów, u których wystąpiła stabilizacja choroby;
 - odsetek progresji choroby (PD, ang. *Progressive Disease*) – odsetek pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby.

W ramach niniejszego przeglądu w analizie skuteczności uwzględniono również analizę wrażliwości. W ramach tej analizy wyłączono z sieci badania, które prowadzone były na populacji zawierającej również pacjentów bez mutacji *EGFR*, a wyniki przedstawiane były w analizach post hoc. Są to badania TORCH, IPASS, FIRST SIGNAL.

4.2.1 Przeżycie wolne od progresji (PFS) oceniane przez IRC

4.2.1.1 Analiza podstawowa

W analizowanym punkcie końcowym dakomitynib jest terapią o wyższej skuteczności w porównaniu do pozostałych komparatorów. W przypadku porównania z gefitynibem i afatynibem uzyskano wyniki istotne statystycznie na korzyść dakomitynibu. Iloraz ryzyka dla dakomitynibu i erlotynibu jest na granicy istotności statystycznej. Prawdopodobieństwo, że dakomitynib jest najlepszą wśród porównywanych opcji technologią w zakresie PFS ocenianego przez IRC wynosi 96%.

Tab. 10. Iloraz ryzyka dla dakomitynibu i komparatorów – przeżycie wolne od progresji oceniane przez IRC. Analiza podstawowa.

| Dakomitynib vs | HR (95% CI) |
|----------------|-------------------|
| Gefitynib | 0,59 (0,47; 0,74) |

| Dakomitynib vs | HR (95% CI) |
|----------------|--------------------|
| Erlotynib | 0,69 (0,45; 1,036) |
| Afatynib | 0,7 (0,52; 0,947) |

Tab. 11. Prawdopodobieństwo, że dany lek jest najlepszą technologią w zakresie ocenianego punktu końcowego – przeżycie wolne od progresji oceniane przez IRC. Analiza podstawowa.

| Interwencja | Prawdopodobieństwo |
|-------------|--------------------|
| Dakomitynib | 0,95565 |
| Gefitynib | 0,00000 |
| Erlotynib | 0,03608 |
| Afatynib | 0,00828 |

4.2.1.2 Analiza wrażliwości

Analiza wrażliwości wykazała, że w zakresie PFS ocenianego przez IRC dakomitynib jest terapią o wyższej skuteczności w porównaniu do wszystkich komparatorów. Wszystkie wyniki są statystycznie istotne. Prawdopodobieństwo, że dakomitynib jest najlepszą wśród porównywanych opcji technologią w zakresie PFS ocenianego przez IRC wynosi 98%.

Tab. 12. Iloraz ryzyka dla dakomitynibu i komparatorów – przeżycie wolne od progresji oceniane przez IRC. Analiza wrażliwości.

| Dakomitynib vs | HR (95% CI) |
|----------------|--------------------|
| Gefitynib | 0,59 (0,47; 0,739) |
| Erlotynib | 0,63 (0,41; 0,973) |
| Afatynib | 0,67 (0,49; 0,91) |

Tab. 13. Prawdopodobieństwo, że dany lek jest najlepszą technologią w zakresie ocenianego punktu końcowego – przeżycie wolne od progresji oceniane przez IRC. Analiza wrażliwości.

| Interwencja | Prawdopodobieństwo |
|-------------|--------------------|
| Dakomitynib | 0,97793 |
| Gefitynib | 0,00000 |
| Erlotynib | 0,01788 |
| Afatynib | 0,00420 |

4.2.2 Przeżycie wolne od progresji (PFS) oceniane przez badaczy

4.2.2.1 Analiza podstawowa

W analizowanym punkcie końcowym wykazano istotną statystycznie wyższą skuteczność dakomitynibu w porównaniu do gefitynibu. W przypadku porównania z erlotynibem i z afatynibem ilorazy ryzyka są poniżej jedności, jednak poza zakresem istotności statystycznej. Prawdopodobieństwo, że dakomitynib jest najlepszą technologią w zakresie PFS ocenianego przez badaczy wynosi 78%.

Tab. 14. Iloraz ryzyka dla dakomitynibu i komparatorów – przeżycie wolne od progresji oceniane przez badaczy. Analiza podstawowa.

| Dakomitynib vs | HR (95% CI) |
|----------------|--------------------|
| Gefitynib | 0,62 (0,5; 0,776) |
| Erlotynib | 0,87 (0,63; 1,195) |
| Afatynib | 0,81 (0,61; 1,079) |

Tab. 15. Prawdopodobieństwo, że dany lek jest najlepszą technologią w zakresie ocenianego punktu końcowego – przeżycie wolne od progresji oceniane przez badaczy. Analiza podstawowa

| Interwencja | Prawdopodobieństwo |
|-------------|--------------------|
| Dakomitynib | 0,78173 |
| Gefitynib | 0,00000 |
| Erlotynib | 0,17883 |
| Afatynib | 0,03945 |

4.2.2.2 Analiza wrażliwości

Analiza wrażliwości wykazała, że w zakresie PFS ocenianego przez badaczy dakomitynib wykazuje istotnie statystycznie wyższą skuteczność w porównaniu do gefitynibu. W przypadku porównania zarówno z erlotynibem, jak i afatynibem nie zaobserwowano różnic. Prawdopodobieństwo, że dakomitynib jest najlepszą wśród porównywanych opcji technologii w zakresie PFS ocenianego przez badaczy wynosi 69%.

Tab. 16. Iloraz ryzyka dla dakomitynibu i komparatorów – przeżycie wolne od progresji oceniane przez badaczy. Analiza wrażliwości.

| Dakomitynib vs | HR (95% CI) |
|----------------|--------------------|
| Gefitynib | 0,62 (0,5; 0,775) |
| Erlotynib | 0,92 (0,66; 1,271) |
| Afatynib | 0,81 (0,61; 1,081) |

Tab. 17. Prawdopodobieństwo, że dany lek jest najlepszą technologią w zakresie ocenianego punktu końcowego – przeżycie wolne od progresji oceniane przez badaczy. Analiza wrażliwości.

| Interwencja | Prawdopodobieństwo |
|-------------|--------------------|
| Dakomitynib | 0,68510 |
| Gefitynib | 0,00000 |
| Erlotynib | 0,28503 |
| Afatynib | 0,02988 |

4.2.3 Przeżycie całkowite (OS)

4.2.3.1 Analiza podstawowa

W analizowanym punkcie końcowym wykazano istotną statystycznie wyższość terapii dakomitynibem w porównaniu do terapii gefitynibem. W przypadku porównania z erlotynibem oraz z afatynibem ilorazy ryzyka są poniżej jedności, jednak poza zakresem istotności statystycznej. Prawdopodobieństwo, że dakomitynib jest najlepszą technologią wśród porównywanych opcji terapii w zakresie OS wynosi 82%.

Tab. 18. Iloraz ryzyka dla dakomitynibu i komparatorów – przeżycie całkowite. Analiza podstawowa.

| Dakomitynib vs | HR (95% CI) |
|----------------|--------------------|
| Gefitynib | 0,76 (0,58; 0,995) |
| Erlotynib | 0,74 (0,52; 1,047) |
| Afatynib | 0,86 (0,62; 1,18) |

Tab. 19. Prawdopodobieństwo, że dany lek jest najlepszą technologią w zakresie ocenianego punktu końcowego – przeżycie całkowite. Analiza podstawowa.

| Interwencja | Prawdopodobieństwo |
|-------------|--------------------|
| Dakomitynib | 0,81918 |
| Gefitynib | 0,00113 |
| Erlotynib | 0,01720 |
| Afatynib | 0,15995 |

4.2.3.2 Analiza wrażliwości

Analiza wrażliwości wykazała, że w zakresie przeżycia całkowitego ocenianego przez badaczy dakomitynib charakteryzuje się istotną statystycznie wyższą skutecznością w porównaniu do gefitynibu. W przypadku porównania do erlotynibu oraz do afatynibu ilorazy ryzyka są poniżej jedności, jednak poza zakresem istotności statystycznej. Prawdopodobieństwo, że dakomitynib jest najlepszą technologią wśród porównywanych opcji terapii w zakresie OS ocenianego przez badaczy wynosi 81%.

Tab. 20. Iloraz ryzyka dla dakomitynibu i komparatorów – przeżycie całkowite. Analiza wrażliwości.

| Dakomitynib vs | HR (95% CI) |
|----------------|--------------------|
| Gefitynib | 0,76 (0,58; 0,996) |
| Erlotynib | 0,74 (0,52; 1,046) |
| Afatynib | 0,86 (0,62; 1,182) |

Tab. 21. Prawdopodobieństwo, że dany lek jest najlepszą technologią w zakresie ocenianego punktu końcowego – przeżycie całkowite. Analiza wrażliwości.

| Interwencja | Prawdopodobieństwo |
|-------------|--------------------|
| Dakomitynib | 0,81360 |
| Gefitynib | 0,00143 |
| Erlotynib | 0,01788 |
| Afatynib | 0,16398 |

4.2.4 Odpowiedź na leczenie

4.2.4.1 Odpowiedź całkowita (CR)

W analizowanym punkcie końcowym wyniki metaanalizy sieciowej wykazały istotnie statystycznie wyższą skuteczność terapii dakomitynibem w porównaniu do gefitynibu. Pozostałe wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej. Prawdopodobieństwo, że dakomitynib jest najlepszą technologią wśród porównywanych opcji w zakresie odpowiedzi całkowitej wynosi 10%.

Tab. 22. Iloraz szans dla dakomitynibu względem poszczególnych komparatorów – odsetek pacjentów z odpowiedzią całkowitą.

| Dakomitynib | OR (95% CI) |
|-------------|---------------------|
| Gefitynib | 3,28 (1,1; 12,247) |
| Erlotynib | 2,01 (0,05; 37,279) |
| Afatynib | 0 (0; 16,491) |

Tab. 23. Prawdopodobieństwo, że dany lek jest najlepszą technologią w zakresie ocenianego punktu końcowego - odsetek pacjentów z odpowiedzią całkowitą.

| Interwencja | Prawdopodobieństwo |
|-------------|--------------------|
| Dakomitynib | 0,09755 |
| Gefitynib | 0,00063 |
| Erlotynib | 0,06178 |
| Afatynib | 0,84005 |

4.2.4.2 Odpowiedź częściowa (PR)

W analizowanym punkcie końcowym wyniki metaanalizy sieciowej wykazały istotnie statystycznie wyższą skuteczność terapii erlotynibem w porównaniu do dakomitynibu. Pozostałe wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej. Prawdopodobieństwo, że dakomitynib jest najlepszą technologią wśród porównywanych opcji wynosi 0,4%.

Tab. 24. Iloraz szans dla dakomitynibu względem poszczególnych komparatorów – odsetek pacjentów z odpowiedzią częściową.

| Dakomitynib | OR (95% CI) |
|-------------|--------------------|
| Gefitynib | 0,99 (0,67; 1,477) |
| Erlotynib | 0,53 (0,31; 0,901) |
| Afatynib | 0,59 (0,32; 1,072) |

Tab. 25. Prawdopodobieństwo, że dany lek jest najlepszą technologią w zakresie ocenianego punktu końcowego - odsetek pacjentów z odpowiedzią częściową.

| Interwencja | Prawdopodobieństwo |
|-------------|--------------------|
| Dakomitynib | 0,00435 |
| Gefitynib | 0,00000 |
| Erlotynib | 0,65877 |
| Afatynib | 0,33687 |

4.2.4.3 Stabilizacja choroby (SD)

W analizowanym punkcie końcowym wyniki metaanalizy sieciowej nie wykazały statystycznie istotnych różnic pomiędzy analizowanymi technologiami. Prawdopodobieństwo, że dakomitynib jest najlepszą technologią wśród porównywanych opcji wynosi 0,6%.

Tab. 26. Iloraz szans dla dakomitynibu względem poszczególnych komparatorów – odsetek pacjentów ze stabilizacją choroby.

| Dakomitynib | OR (95% CI) |
|-------------|--------------------|
| Gefitynib | 1,12 (0,64; 1,941) |
| Erlotynib | 1,89 (0,97; 3,708) |
| Afatynib | 1,33 (0,58; 2,994) |

Tab. 27. Prawdopodobieństwo, że dany lek jest najlepszą technologią w zakresie ocenianego punktu końcowego – odsetek pacjentów ze stabilizacją choroby.

| Interwencja | Prawdopodobieństwo |
|-------------|--------------------|
| Dakomitynib | 0,00605 |
| Gefitynib | 0,00000 |
| Erlotynib | 0,00000 |

| Interwencja | Prawdopodobieństwo |
|-------------|--------------------|
| Afatynib | 0,00003 |

4.2.4.4 Progresja choroby (PD)

W analizowanym punkcie końcowym wyniki metaanalizy sieciowej nie wykazały statystycznie istotnych różnic pomiędzy analizowanymi technologiami. Prawdopodobieństwo tego, że dakomitynib jest technologią dającą najwyższe wśród porównywanych opcji ryzyko progresji choroby oszacowano na poziomie 5,2%.

Tab. 28. Iloraz szans dla dakomitynibu względem poszczególnych komparatorów – odsetek pacjentów z progresją choroby.

| Dakomitynib | OR (95% CI) |
|-------------|--------------------|
| Gefitynib | 0,78 (0,34; 1,698) |
| Erlotynib | 1,12 (0,39; 3,101) |
| Afatynib | 1,26 (0,33; 5,024) |

Tab. 29. Prawdopodobieństwo, że dany lek jest technologią z największym ryzykiem progresji choroby.

| Interwencja | Prawdopodobieństwo |
|-------------|--------------------|
| Dakomitynib | 0,05208 |
| Gefitynib | 0,01263 |
| Erlotynib | 0,00865 |
| Afatynib | 0,02468 |

4.2.4.5 Odpowiedź obiektywna (OR)

W analizowanym punkcie końcowym wyniki metaanalizy sieciowej nie wykazały statystycznie istotnych różnic pomiędzy analizowanymi technologiami. Prawdopodobieństwo tego, że dakomitynib jest technologią najskuteczniejszą wśród porównywanych opcji wynosi 8,7%.

Tab. 30. Iloraz szans dla dakomitynibu względem poszczególnych komparatorów – odsetek pacjentów z odpowiedzią obiektywną.

| Dakomitynib | OR (95% CI) |
|-------------|--------------------|
| Gefitynib | 1,19 (0,79; 1,811) |
| Erlotynib | 0,7 (0,41; 1,177) |
| Afatynib | 1,19 (0,7; 2,03) |

Tab. 31. Prawdopodobieństwo, że dany lek jest najlepszą technologią w zakresie ocenianego punktu końcowego – odsetek pacjentów z odpowiedzią obiektywną.

| Interwencja | Prawdopodobieństwo |
|-------------|--------------------|
| Dakomitynib | 0,08738 |
| Gefitynib | 0,00008 |
| Erlotynib | 0,91085 |
| Afatynib | 0,00170 |

Dla punktu końcowego OR ze względu na obecność danych z badań TORCH, IPASS i FIRST SIGNAL (badania te obejmowały pacjentów bez mutacji EGFR, a wyniki przedstawiane były w analizach post hoc dane z analiz post hoc) przeprowadzono dodatkowo analizę wrażliwości nieuwzględniającą danych z tych badań. Uzyskane wyniki porównania nie są statystycznie istotne. Prawdopodobieństwo, że dakomitynib jest najlepszą technologią wśród porównywanych opcji w zakresie analizowanego punktu końcowego wynosi 4,2%.

Tab. 32. Iloraz szans dla dakomitynibu względem poszczególnych komparatorów – odsetek pacjentów z odpowiedzią obiektywną. Analiza wrażliwości.

| Dakomitynib | OR (95% CI) |
|-------------|--------------------|
| Gefitynib | 1,19 (0,78; 1,809) |
| Erlotynib | 0,69 (0,41; 1,174) |
| Afatynib | 0,68 (0,37; 1,245) |

Tab. 33. Prawdopodobieństwo, że dany lek jest najlepszą technologią w zakresie ocenianego punktu końcowego – odsetek pacjentów z odpowiedzią obiektywną. Analiza wrażliwości.

| Interwencja | Prawdopodobieństwo |
|-------------|--------------------|
| Dakomitynib | 0,04163 |
| Gefitynib | 0,00003 |
| Erlotynib | 0,43745 |
| Afatynib | 0,52090 |

4.3 Profil bezpieczeństwa

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące porównania profilu bezpieczeństwa leczenia dakomitynibem i aktywnymi terapiami opcjonalnymi, tj. afatynibem, gefitynibem i erlotynibem. Do analizy profilu bezpieczeństwa włączono następujące badanie:

- ARCHER 1050, porównujące dakomitynib z gefitynibem;
- LUX-LUNG 7, porównujące afatynib z gefitynibem;
- CTONG0901, porównujące erlotynib z gefitynibem.

Bezpieczeństwo w wyżej wymienionych badaniach analizowano w populacji wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku. Bezpieczeństwo oceniano w sposób ciągły, a ciężkość zdarzeń niepożądanych była określana przez badacza zgodnie z ogólnymi kryteriami terminologii dla zdarzeń niepożądanych National Cancer Institute, wersja 4.0. Zdarzenia niepożądane przedstawiono z podziałem na 2 kategorie ciężkości:

- jakiegokolwiek stopnia;
- ≥ 3 . stopnia.

Pomiędzy badaniami włączonymi do niniejszej analizy zidentyfikowano następujące różnice pod względem rodzaju raportowanych zdarzeń niepożądanych:

- W badaniu ARCHER1050, raportowano zdarzenia niepożądane 1-2. stopnia nasilenia, które wystąpiły u co najmniej 10% pacjentów z obu badanych grup, oraz zdarzenia niepożądane 3., 4. i 5. stopnia nasilenia, które wystąpiły u co najmniej 2% pacjentów z obu badanych grup, niezależnie od tego czy zostały uznane przez badacza za związane z badanym lekiem;
- W badaniu LUX-LUNG 7, raportowano zdarzenia niepożądane 1-2. stopnia nasilenia, które wystąpiły u co najmniej 10% pacjentów z obu badanych grup, oraz wszystkie zdarzenia niepożądane co najmniej 3. stopnia nasilenia, przy czym raportowano wyłącznie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem;
- W badaniu CTONG0901, raportowano zdarzenia niepożądane jakiegokolwiek stopnia oraz zdarzenia niepożądane co najmniej 3. stopnia, które wystąpiły u co najmniej 10% pacjentów z obu badanych grup - raportowano zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w czasie leczenia.

Badania uwzględnione w analizie bezpieczeństwa różniły się także pod względem czasu ekspozycji na leczenie:

- W badaniu ARCHER1050, mediana czasu ekspozycji na dakomitynib wynosiła 15,3 miesiąca, natomiast mediana czasu ekspozycji na gefitynib wynosiła 12 miesięcy;
- W badaniu LUX-Lung 7, mediana czasu ekspozycji na afatynib wynosiła 13,7 miesiąca, natomiast mediana czasu ekspozycji na gefitynib wynosiła 11,5 miesiąca;
- W badaniu CTONG0901 brak danych na temat czasu ekspozycji na badane substancje.

Charakterystykę poszczególnych badań pod względem analizy bezpieczeństwa zebrano i przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 34. Podsumowanie charakterystyki badań włączonych do analizy bezpieczeństwa terapii.

| Badanie | Rodzaj analizowanych zdarzeń | | Czas ekspozycji m-ce (mediana) |
|------------|---|--|-----------------------------------|
| | minimalny odsetek | zależność od leczenia | |
| ARCHER1050 | AE 1-2. stopnia nasilenia: $\geq 10\%$ pacjentów AE 3-5. stopnia nasilenia: $\geq 2\%$ pacjentów | niezależnie od związku z badanym lekiem (ang. <i>all-cause</i>) | DAK: 15,3 GEF: 12,0 |
| LUX-Lung 7 | AE 1-2. stopnia nasilenia: $\geq 10\%$ pacjentów AE ≥ 3 . stopnia nasilenia: wszystkie | związane z badanym lekiem (ang. <i>drug-related</i>) | AFA: 13,7 GEF: 11,5 |

| Badanie | Rodzaj analizowanych zdarzeń | | Czas ekspozycji m-ce (mediana) |
|-----------|---|--|-----------------------------------|
| | minimalny odsetek | zależność od leczenia | |
| CTONG0901 | AE jakiegokolwiek stopnia oraz ≥ 3 . stopnia: $\geq 10\%$ pacjentów | występujące w czasie leczenia (ang. <i>treatment-emergent</i>) | B.d. |

Ze względu na zbyt dużą heterogeniczność włączonych badań w zakresie analizy bezpieczeństwa (patrz punkty wymienione powyżej) odstępiono od przedstawienia statystyk. Częstość występowania poszczególnych analizowanych zdarzeń niepożądanych dla ocenianych interwencji przedstawiono w formie tabelarycznej.

4.3.1 Zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia nasilenia

Zestawienie wyników z zakresu zdarzeń niepożądanych bez względu na stopień nasilenia przedstawiono w poniższej tabeli (Tab. 35). Do najczęściej raportowanych zdarzeń w badaniu ARCHER 1050 w przypadku grupy pacjentów stosujących dakomitynib należą: biegunka (87,7%), zanokcica (61,7%) oraz trądzikowe zapalenie skóry (48,9%), natomiast w przypadku grupy pacjentów stosujących gefitynib: biegunka (55,8%), wzrost poziomu ALT (39,3%). W przypadku afatynibu (badanie LUX-Lung 7) do najczęściej raportowanych zdarzeń należą: biegunka (90,0%), wysypka (88,8%) oraz zapalenie żołądka (64,4%), natomiast w przypadku erlotynibu (badanie CTONG0901): wysypka (69,5%) oraz kaszel (23,4%).

Tab. 35. Zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia nasilenia.

| | ARCHER 1050 | | LUX-Lung 7 | | CTONG0901 | |
|--|------------------------|----------------------|---------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| | dakomitynib n/N (%) | gefitynib n/N (%) | afatynib n/N (%) | gefitynib n/N (%) | gefitynib n/N (%) | erlotynib n/N (%) |
| jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane | 226/227 (99,6%) | 220/224 (98,2%) | 156/160 (97,5%) | 153/159 (96,2%) | - | - |
| biegunka | 199/227 (87,7%) | 125/224 (55,8%) | 144/160 (90,0%) | 97/159 (61,0%) | 24/128 (18,8%) | 22/128 (17,2%) |
| anemia | 22/227 (9,6%) | 16/224 (7%) | | | | |
| zanokcica | 140/227 (61,7%) | 45/224 (20,1%) | 89/160 (55,6%) | 27/159 (17,0%) | - | - |

| | ARCHER 1050 | | LUX-Lung 7 | | CTONG0901 | |
|---|------------------------|----------------------|---------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| | dakomitynib n/N (%) | gefitynib n/N (%) | afatynib n/N (%) | gefitynib n/N (%) | gefitynib n/N (%) | erlotynib n/N (%) |
| trądzikowe zapalenie skóry | 111/227 (48,9%) | 64/224 (28,6%) | - | - | - | - |
| zapalenie żołądka | 99/227 (43,6%) | 40/224 (17,9%) | 103/160 (64,4%) | 38/159 (23,9%) | - | - |
| spadek apetytu | 70/227 (30,8%) | 55/224 (24,6%) | 26/160 (16,3%) | 19/159 (11,9%) | - | - |
| suchość skóry | 63/227 (27,8%) | 38/224 (17,0%) | 52/160 (32,5%) | 59/159 (37,1%) | 11/128 (8,6%) | 13/128 (10,2%) |
| spadek wagi | 58/227 (25,6%) | 37/224 (16,5%) | 6/160 (3,8%) | 0/159 (0,0%) | - | - |
| łyśnienie | 53/227 (23,3%) | 28/224 (12,5%) | 17/160 (9,4%) | 28/159 (23,9%) | - | - |
| kaszel | 48/227 (21,1%) | 42/224 (18,8%) | - | - | 38/128 (29,7%) | 30/128 (23,4%) |
| świąd | 45/227 (19,8%) | 31/224 (13,8%) | 37/160 (23,1%) | 36/159 (22,6%) | - | - |
| wzrost poziomu ALT | 44/227 (19,4%) | 88/224 (39,3%) | 15/160 (10,0%) | 38/159 (23,9%) | 13/128 (10,2%) | 6/128 (4,7%) |
| zapalenie spojówek | 43/227 (18,9%) | 9/224 (4,0%) | 9/160 (5,6%) | 10/159 (6,3%) | - | - |
| nudności | 43/227 (18,9%) | 49/224 (21,9%) | 26/160 (16,3%) | 22/159 (13,8%) | - | - |
| wzrost poziomu AST | 42/227 (18,5%) | 81/224 (36,2%) | 10/160 (6,3%) | 33/159 (20,8%) | - | - |
| wysypka | 40/227 (17,6%) | 24/224 (10,7%) | 142/160 (88,8%) | 129/159 (81,1%) | 80/128 (62,5%) | 89/128 (69,5%) |
| zespół erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej | 33/227 (14,5%) | 7/224 (3,1%) | 6/160 (3,8%) | 3/159 (1,9%) | 16/128 (12,5%) | 8/128 (6,3%) |
| ból kończyn | 31/227 (13,7%) | 26/224 (11,6%) | - | - | - | - |
| duszność | 30/227 (13,2%) | 30/224 (13,4%) | - | - | - | - |
| zmęczenie | 29/227 (12,8%) | 28/224 (12,5%) | 33/160 (20,6%) | 23/159 (14,5%) | - | - |
| zaparcia | 29/227 (12,8%) | 31/224 (13,8%) | - | - | - | - |
| owrzodzenie jamy ustnej | 28/227 (12,3%) | 13/224 (5,8%) | - | - | - | - |
| wysypka płamkowo-grudkowa | 28/227 (12,3%) | 27/224 (12,1%) | - | - | - | - |
| infekcja górnych dróg oddechowych | 28/227 (12,3%) | 28/224 (12,5%) | - | - | - | - |
| ból mięśniowo-kostny | 26/227 (11,5%) | 28/224 (12,5%) | - | - | - | - |
| zapalenie skóry | 25/227 (11,0%) | 9/224 (4,0%) | - | - | - | - |
| bezsenna | 24/227 (10,6%) | 33/224 (14,7%) | - | - | - | - |
| niedokrwistość | 22/227 (9,7%) | 16/224 (7,1%) | - | - | - | - |
| ból w klatce piersiowej | 22/227 (9,7%) | 32/224 (14,3%) | - | - | - | - |
| hipokaliemia | 22/227 (9,7%) | 13/224 (5,8%) | 7/160 (4,4%) | 1/159 (0,6%) | - | - |
| wymioty | 20/227 (8,8%) | 29/224 (12,9%) | 17/160 (10,6%) | 6/159 (3,8%) | - | - |
| ból pleców | 18/227 (7,9%) | 35/224 (15,6%) | - | - | - | - |
| wysypka kropkowa | 14/227 (6,2%) | 3/224 (1,3%) | - | - | - | - |
| nadciśnienie | 13/227 (5,7%) | 10/224 (4,5%) | - | - | - | - |
| progresja choroby | 8/227 (3,5%) | 11/224 (4,9%) | - | - | - | - |
| wysiłek opłucnowy | 6/227 (2,6%) | 6/224 (2,7%) | - | - | - | - |
| spadek liczby limfocytów | 5/227 (2,2%) | 2/224 (0,9%) | - | - | - | - |

| | ARCHER 1050 | | LUX-Lung 7 | | CTONG0901 | |
|---|------------------------|----------------------|---------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| | dakomitynib n/N (%) | gefitynib n/N (%) | afatynib n/N (%) | gefitynib n/N (%) | gefitynib n/N (%) | erlotynib n/N (%) |
| nieprawidłowa funkcja wątroby | 2/227 (0,9%) | 7/224 (3,1%) | 0/160 (0,0%) | 1/159 (0,6%) | - | - |
| suchość nosa | - | - | 11/160 (6,9%) | 0/159 (0,0%) | - | - |
| neutropenia | - | - | 3/160 (1,9%) | 1/159 (0,6%) | - | - |
| wzrost aminotransferaz | - | - | 2/160 (1,3%) | 1/159 (0,6%) | - | - |
| wykwity skórne na podłożu toksycznym | - | - | 3/160 (1,9%) | 0/159 (0,0%) | - | - |
| odwodnienie | - | - | 4/160 (2,5%) | 0/159 (0,0%) | - | - |
| zapalenie płuc | - | - | 2/160 (1,3%) | 1/159 (0,0%) | - | - |
| stan splątania | - | - | 2/160 (1,3%) | 0/159 (0,0%) | - | - |
| hiperkreatynemia | - | - | 1/160 (0,6%) | 0/159 (0,0%) | - | - |
| ostre uszkodzenie nerek | - | - | 2/160 (1,3%) | 0/159 (0,0%) | - | - |
| skórna infekcja bakteryjna | - | - | 1/160 (0,6%) | 0/159 (0,0%) | - | - |
| kwasica | - | - | 1/160 (0,6%) | 0/159 (0,0%) | - | - |
| hipoalbuminemia | - | - | 1/160 (0,6%) | 0/159 (0,0%) | - | - |
| paraneoplastyczne zapalenie mózgu i rdzenia | - | - | 1/160 (0,6%) | 0/159 (0,0%) | - | - |
| uderzenia gorąca | - | - | 1/160 (0,6%) | 2/159 (1,3%) | - | - |
| ból żołądkowo-jelitowy | - | - | 1/160 (0,6%) | 0/159 (0,0%) | - | - |
| spadek poziomu wodorowęglanu we krwi | - | - | 1/160 (0,6%) | 0/159 (0,0%) | - | - |
| wysypka (intertrigo) | - | - | 1/160 (0,6%) | 1/159 (0,6%) | - | - |
| grzybica woszczykowa | - | - | 1/160 (0,6%) | 1/159 (0,6%) | - | - |
| niewydolność nerek | - | - | 1/160 (0,6%) | 1/159 (0,6%) | - | - |
| śródmiażdżowa choroba płuc | - | - | 0/160 (0,0%) | 4/159 (2,5%) | - | - |
| krwawienie z odbytu | - | - | 0/160 (0,0%) | 1/159 (0,6%) | - | - |
| niewydolność szpiku kostnego | - | - | 0/160 (0,0%) | 1/159 (0,6%) | - | - |
| zapalenie wątroby | - | - | 0/160 (0,0%) | 1/159 (0,6%) | - | - |
| zmiany na paznokciach | - | - | - | - | 16/128 (12,5%) | 24/128 (18,8%) |
| jadłowstręt | - | - | - | - | 15/128 (11,7%) | 7/128 (5,5%) |
| wzrost poziomu bilirubiny | - | - | - | - | 13/128 (10,2%) | 7/128 (5,5%) |

4.3.2 Zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia nasilenia

Zestawienie wyników z zakresu zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia nasilenia przedstawiono w poniższej tabeli (Tab. 36). Do najczęściej raportowanych zdarzeń w badaniu ARCHER 1050

w przypadku grupy pacjentów stosujących dakomitynib należą: trądzikowe zapalenie skóry (13,7%), biegunka (8,8%) oraz zanokcica (7,5%), natomiast w przypadku grupy pacjentów stosujących gefitynib: wzrost poziomu ALT (8,5%) oraz niedokrwistość (2,2%). W przypadku afatynibu (badanie LUX-Lung 7) do najczęściej raportowanych zdarzeń należą: biegunka (13,1%), wysypka (9,4%) oraz zmęczenie (5,6%), natomiast w przypadku erlotynibu (badanie CTONG0901) nie odnotowano zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia nasilenia.

Tab. 36. Zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia nasilenia.

| | ARCHER 1050 | | LUX-Lung 7 | | CTONG0901 | |
|--|------------------------|----------------------|---------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| | dakomitynib n/N (%) | gefitynib n/N (%) | afatynib n/N (%) | gefitynib n/N (%) | erlotynib n/N (%) | gefitynib n/N (%) |
| jakikolwiek zdarzenie niepożądane | 143/227 (63,0%) | 92/224 (41,1%) | 50/160 (31,3%) | 29/159 (18,2%) | - | - |
| biegunka | 20/227 (8,8%) | 2/224 (0,9%) | 21/160 (13,1%) | 2/159 (1,3%) | - | - |
| zanokcica | 17/227 (7,5%) | 3/224 (1,3%) | 3/160 (1,9%) | 1/159 (0,6%) | - | - |
| trądzikowe zapalenie skóry | 31/227 (13,7%) | 0/224 (0,0%) | - | - | - | - |
| zapalenie żołądka | 8/227 (3,5%) | 1/224 (0,4%) | 7/160 (4,4%) | 0/159 (0,0%) | - | - |
| spadek apetytu | 7/227 (3,1%) | 1/224 (0,4%) | 1/160 (0,6%) | 0/159 (0,0%) | - | - |
| suchość skóry | 3/227 (1,3%) | 0/224 (0,0%) | 0/160 (0,0%) | 0/159 (0,0%) | - | - |
| spadek wagi | 5/227 (2,2%) | 1/224 (0,4%) | 1/160 (0,6%) | 0/159 (0,0%) | - | - |
| łyśnienie | 1/227 (0,4%) | 0/224 (0,0%) | 0/160 (0,0%) | 0/159 (0,0%) | - | - |
| kaszel | 0/227 (0,0%) | 1/224 (0,4%) | - | - | - | - |
| świąd | 1/227 (0,4%) | 3/224 (1,3%) | 0/160 (0,0%) | 0/159 (0,0%) | - | - |
| Wzrost poziomu ALT | 2/227 (0,9%) | 19/224 (8,5%) | 0/160 (0,0%) | 14/159 (8,8%) | - | - |
| zapalenie spojówek | 0/227 (0,0%) | 0/224 (0,0%) | 0/160 (0,0%) | 1/159 (0,6%) | - | - |
| nudności | 3/227 (1,3%) | 1/224 (0,4%) | 2/160 (1,3%) | 0/159 (0,0%) | - | - |
| Wzrost poziomu AST | 0/227 (0,0%) | 9/224 (4,0%) | 0/160 (0,0%) | 14/159 (8,8%) | - | - |
| wysypka | 10/227 (4,4%) | 0/224 (0,0%) | 15/160 (9,4%) | 5/159 (3,1%) | 0/128 (0,0%) | 3/128 (2,3%) |
| zespół erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej | 2/227 (0,9%) | 0/224 (0,0%) | 1/160 (0,6%) | 0/159 (0,0%) | - | - |
| ból kończyn | 0/227 (0,0%) | 0/224 (0,0%) | - | - | - | - |
| duszność | 5/227 (2,2%) | 4/224 (1,8%) | - | - | - | - |
| zmęczenie | 5/227 (2,2%) | 3/224 (1,3%) | 9/160 (5,6%) | 0/159 (0,0%) | - | - |
| zaparcia | 0/227 (0,0%) | 0/224 (0,0%) | - | - | - | - |
| owrzodzenie jamy ustnej | 0/227 (0,0%) | 0/224 (0,0%) | - | - | - | - |
| wysypka plamkowo-grudkowa | 10/227 (4,4%) | 1/224 (0,4%) | - | - | - | - |
| infekcja górnych dróg oddechowych | 3/227 (1,3%) | 0/224 (0,0%) | - | - | - | - |
| ból mięśniowo-kostny | 2/227 (0,9%) | 0/224 (0,0%) | - | - | - | - |
| zapalenie skóry | 4/227 (1,8%) | 1/224 (0,4%) | - | - | - | - |
| bezsenność | 1/227 (0,4%) | 0/224 (0,0%) | - | - | - | - |

| | ARCHER 1050 | | LUX-Lung 7 | | CTONG0901 | |
|---|------------------------|----------------------|---------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| | dakomitynib n/N (%) | gefitynib n/N (%) | afatynib n/N (%) | gefitynib n/N (%) | erlotynib n/N (%) | gefitynib n/N (%) |
| niedokrwistość | 2/227 (0,9%) | 5/224 (2,2%) | - | - | - | - |
| ból w klatce piersiowej | 0/227 (0,0%) | 0/224 (0,0%) | - | - | - | - |
| hipokaliemia | 11/227 (4,8%) | 4/224 (1,8%) | 3/160 (1,9%) | 0/159 (0,0%) | - | - |
| wymioty | 2/227 (0,9%) | 0/224 (0,0%) | 0/160 (0,0%) | 1/159 (0,6%) | - | - |
| ból pleców | 0/227 (0,0%) | 1/224 (0,4%) | - | - | - | - |
| wysypka krostkowa | 8/227 (3,5%) | 0/224 (0,0%) | - | - | - | - |
| nadciśnienie | 3/227 (1,3%) | 4/224 (1,8%) | - | - | - | - |
| progresja choroby | 8/227 (3,5%) | 0/224 (0,0%) | - | - | - | - |
| wysiłek opłucnowy | 5/227 (2,2%) | 1/224 (0,4%) | - | - | - | - |
| spadek liczby limfocytów | 5/227 (2,2%) | 0/224 (0,0%) | - | - | - | - |
| nieprawidłowa funkcja wątroby | 0/227 (0,0%) | 4/224 (1,8%) | - | - | - | - |
| suchość nosa | - | - | 1/160 (0,6%) | 0/159 (0,0%) | - | - |
| neutropenia | - | - | 1/160 (0,6%) | 0/159 (0,0%) | - | - |
| wzrost aminotransferaz | - | - | 0/160 (0,0%) | 1/159 (0,6%) | - | - |
| wykwity skórne na podłożu toksycznym | - | - | 1/160 (0,6%) | 0/159 (0,0%) | - | - |
| odwodnienie | - | - | 3/160 (1,9%) | 0/159 (0,0%) | - | - |
| zapalenie płuc | - | - | 1/160 (0,6%) | 0/159 (0,0%) | - | - |
| stan splątania | - | - | 1/160 (0,6%) | 0/159 (0,0%) | - | - |
| hiperkreatynemia | - | - | 1/160 (0,6%) | 0/159 (0,0%) | - | - |
| ostre uszkodzenie nerek | - | - | 2/160 (1,3%) | 0/159 (0,0%) | - | - |
| skórna infekcja bakteryjna | - | - | 1/160 (0,6%) | 0/159 (0,0%) | - | - |
| kwasica | - | - | 1/160 (0,6%) | 0/159 (0,0%) | - | - |
| hipoalbuminemia | - | - | 1/160 (0,6%) | 0/159 (0,0%) | - | - |
| paraneoplastyczne zapalenie mózgu i rdzenia | - | - | 1/160 (0,6%) | 0/159 (0,0%) | - | - |
| uderzenia gorąca | - | - | 1/160 (0,6%) | 0/159 (0,0%) | - | - |
| ból żołądkowo- jelitowy | - | - | 1/160 (0,6%) | 0/159 (0,0%) | - | - |
| spadek poziomu wodorowęglanu we krwi | - | - | 1/160 (0,6%) | 0/159 (0,0%) | - | - |
| wysypka (intertrigo) | - | - | 1/160 (0,6%) | 0/159 (0,0%) | - | - |
| grzybica woszczykowa | - | - | 1/160 (0,6%) | 0/159 (0,0%) | - | - |
| niewydolność nerek | - | - | 0/160 (0,0%) | 1/159 (0,6%) | - | - |
| śródmiąższowa choroba płuc | - | - | 0/160 (0,0%) | 3/159 (1,9%) | - | - |
| krwawienie z odbytu | - | - | 0/160 (0,0%) | 1/159 (0,6%) | - | - |

| | ARCHER 1050 | | LUX-Lung 7 | | CTONG0901 | |
|---------------------------------|------------------------|----------------------|---------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| | dakomitynib n/N (%) | gefitynib n/N (%) | afatynib n/N (%) | gefitynib n/N (%) | erlotynib n/N (%) | gefitynib n/N (%) |
| niewydolność szpiku kostnego | - | - | 0/160 (0,0%) | 1/159 (0,6%) | - | - |
| zapalenie wątroby | - | - | 0/160 (0,0%) | 1/159 (0,6%) | - | - |
| zmiany na paznokciach | - | - | - | - | - | - |
| jadłowstręt | - | - | - | - | - | - |
| wzrost poziomu bilirubiny | - | - | - | - | 0/128 (0,0%) | 3/128 (2,3%) |

5 Poszerzona analiza bezpieczeństwa

5.1 VigiAccess

Na stronie internetowej międzynarodowej bazy danych zgłoszeń o działaniach niepożądanych leków (WHO Uppsala Monitoring Centre) zidentyfikowano zestawienie zdarzeń niepożądanych, które odnotowano w trakcie stosowania preparatu Vizimpro®. Działania niepożądane zestawiono z podziałem na kategorie zgodne z klasyfikacją układów narządowych wg MedDRA.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 37.

Tab. 37. Międzynarodowa baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków 13.08.2019r. [vigiaccess.org].

| Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA | Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie VigiAccess |
|--|---|
| Choroby krwi i układu limfatycznego | 3 |
| Choroby serca | 4 |
| Zaburzenia żołądkowo-jelitowe | 19 |
| Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania | 16 |
| Choroby wątroby i dróg żółciowych | 3 |
| Infekcje i choroby pasożytnicze | 6 |
| Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach | 8 |
| Odchylenia w parametrach badań | 3 |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | 6 |
| Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | 6 |
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) | 4 |
| Choroby układu nerwowego | 5 |
| Zaburzenia psychiczne | 1 |
| Choroby nerek i dróg moczowych | 4 |
| Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | 7 |
| Choroby skóry i tkanki podskórnej | 7 |
| Choroby naczyniowe | 2 |
| ŁĄCZNIE | 104 |

5.2 ADRReports

Nie zidentyfikowano działań niepożądanych.

5.3 Synteza badań klinicznych

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa włączono publikację Zhou 2019, w której przedstawiono syntezę wyników dotyczących bezpieczeństwa z badania ARCHER 1050

i A7471017 (kohorta A, NCT008184410). Badanie A7471017 było niekontrolowanym badaniem fazy II.

Tab. 38. Częstość, czas do wystąpienia i czas trwania najczęstszych zdarzeń niepożądanych.

| | Dakomitynib (n = 255) | | | | | |
|--|-----------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | Każdy stopień | Stopień 1 | Stopień 2 | Stopień 3 | Stopień 4 | Stopień 5 |
| Każde zdarzenie niepożądane* | 251 (98) | 31 (12) | 102 (40) | 112 (44) | 4 (2)** | 2 (1)** |
| Biegunka | | | | | | |
| Częstość, n (%) | 226 (89) | 130 (51) | 72 (28) | 23 (9) | 0 | 1 (0,4) |
| Mediana TTO pierwszego epizodu/dni | 7 | – | – | – | – | – |
| Mediana TTO do najgorszego epizodu/dni | 14 | – | – | – | – | – |
| Mediana czasu trwania/dni | 158 | 155 | 12 | 7 | 0 | 1 |
| Zapalenie jamy ustnej*** | | | | | | |
| Częstość, n (%) | 183 (72) | 108 (42) | 63 (25) | 11 (4) | 1 (0,4) | 0 |
| Mediana TTO pierwszego epizodu/dni | 8 | – | – | – | – | – |
| Mediana TTO do najgorszego epizodu/dni | 10 | – | – | – | – | – |
| Mediana czasu trwania/dni | 125 | 91 | 44 | 19 | 9 | 0 |
| Wysypka[^] | | | | | | |
| Częstość, n (%) | 210 (83) | 50 (20) | 93 (37) | 67 (26) | 0 | 0 |
| Mediana TTO pierwszego epizodu/dni | 12 | – | – | – | – | – |
| Mediana TTO do najgorszego epizodu/dni | 51 | – | – | – | – | – |
| Mediana czasu trwania/dni | 445 | 304 | 100 | 17 | 0 | 0 |
| Sucha skóra^{^ ^} | | | | | | |
| Częstość, n (%) | 85 (33) | 56 (22) | 25 (10) | 4 (2) | 0 | 0 |
| Mediana TTO pierwszego epizodu/dni | 50 | – | – | – | – | – |
| Mediana TTO do najgorszego epizodu/dni | 37 | – | – | – | – | – |
| Mediana czasu trwania/dni | 315 | 288 | 118 | 9 | 0 | 0 |
| Zaburzenia paznokci^{^ ^ ^} | | | | | | |
| Częstość, n (%) | 167 (66) | 56 (22) | 89 (35) | 22 (9) | 0 | 0 |
| Mediana TTO pierwszego epizodu/dni | 48 | – | – | – | – | – |

| | | | | | | |
|--|-----|-----|----|----|---|---|
| Mediana TTo do najgorszego epizodu/dni | 74 | – | – | – | – | – |
| Mediana czasu trwania/dni | 354 | 251 | 95 | 16 | 0 | 0 |

*jeżeli u pacjenta wystąpiło zdarzenie niepożądane więcej niż jeden raz w tej samej kategorii tylko to o większym nasileniu brano pod uwagę

**Stopień 4 stanowiło zapalenie śluzówki (n = 1), hipokalemia (n = 3), 5 stopnia były to biegunka (n = 1) zapalenie płuc (n = 1)

TTO – czas do wystąpienia

*** termin łączący wszelkie zgłaszane zdarzenia w ramach zapalenia jamy ustnej i owrzodzenia, dodatkowo suchość w ustach, zapalenie błon śluzowych, ból w jamie ustnej, zapalenie śluzówki

∧ termin łączący wszelkie zgłaszane zdarzenia w ramach trądziku i wysypki, dodatkowo wypryski, osutki, rumień, rumień wielopostaciowy, erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, świąd, swędząca wysypka, wysypka rumieniowa

^^ termin łączący wszelkie zgłaszane zdarzenia w ramach suchej skóry dodatkowo rogowacenie naskórka

^^^ termin łączący wszelkie zgłaszane zdarzenia w ramach patologii w obrębie paznokci, choroby macierzy paznokcia (włączając infekcje i infestacje) dodatkowo zanokcica i infekcje paznokcia.

6 Analiza wyników efektywności praktycznej

Nie zidentyfikowano żadnego opracowania spełniającego założone kryteria włączenia.

7 Modyfikacja dawki

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano badanie Corral 2019 dotyczące modyfikacji dawki dakomitynibu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca oraz z mutacją *EGFR* (NCT01774721).

Cel badania

Oceniono częstość zdarzeń niepożądanych, PFS, OS, farmokinetykę u pacjentów, u których zredukowano dawkę w badaniu ARCHER 1050. Włączano pacjentów ze zdiagnozowanym NDRP z pozytywną mutacją w genie *EGFR*. Pacjenci otrzymywali doustnie dakomitynib – w dawce 45 mg dziennie. Następnie redukcja dawki przebiegała do 30 – 15 mg / dzień, jeżeli pacjenci źle tolerowali dawkę 15 mg przerywano terapię dakomitynibem. W przypadku zdarzeń niepożądanych stopnia 3. i 4. lub nietolerowanych stopnia 2. leczenie było przerywane. W przypadku poprawy do stopnia drugiego lub powrotu do stanu wejściowego leczenie dakomitynibem było wznawiane. Według protokołu przerwanie terapii w celu leczenia zdarzeń niepożądanych nie powinno trwać dłużej niż 2 tygodnie. Pacjenci byli obserwowani przez 48 miesięcy od daty przyjęcia pierwszej dawki dakomitynibu. Zdarzenia niepożądane były mierzone według NCI-CTCAE v4.0. W analizie post hoc badano następujące zdarzenia niepożądane: biegunka, zapalenie skóry, zmiany przypominające trądzik, zapalenie jamy ustnej, zanokcica. Pod uwagę wzięto takie parametry jak częstość i ciężkość zdarzeń niepożądanych w dwóch punktach czasowych przed i po redukcji dawki 45 mg/dzień. Osocze ze stężeniem w stanie równagi pobierane było w pierwszym dniu drugiego cyklu po minimum 14 dniach ciągłego przyjmowania dakomitynibu w dawce 45mg/dzień. Pomiar wykorzystano do porównania stężenia dakomitynibu w osoczu u pacjentów przyjmujących 45 mg i u pacjentów ze zmniejszoną dawką do 30 mg lub 15 mg na dzień. Krzywe Kaplana-Meiera wykorzystano do wymodelowania PFS i OS w ramieniu dakomitynibu.

Wyniki

Wśród wszystkich pacjentów rozpoczynających leczenie dakomitynibem od dawki 45 mg (n – 227) redukcja dawki z powodu zdarzeń niepożądanych wystąpiła u 150 (66,1%) pacjentów, podczas gdy 77 (33,9%) pacjentów pozostało przy dawce 45 mg. U chorych leczonych dawką 45 mg dakomitynibu, którzy nie zmniejszyli dawki ze względu na zdarzenia niepożądane mediana całkowitego czasu leczenia wynosiła 36,1 tygodni (zakres 0,3 – 1115,1) w porównaniu do 63,7 tygodni (zakres 5,1 – 162,7) dla pacjentów przyjmujących dawkę 30 mg dziennie jako najniższą dawkę i 83,7 tygodni (zakres 1,9 – 161,7) u pacjentów przyjmujących najniższą dawkę 15 mg/dzień.

Mediana przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji w podgrupach zmieniających dawkę była zbliżona do pacjentów niezmiennych dawki – Tab. 39, Tab. 40.

Tab. 39. PFS w redukcji dawki.

| Subpopulacja | Mediana PFS (miesiące) | 95% CI |
|------------------|------------------------|-------------|
| 45 mg QD | 9,1 | 5,6 – 12,8 |
| 45 mg → 30 mg QD | 12,9 | 10,8 – 16,7 |

| Subpopulacja | Mediana PFS (miesiące) | 95% CI |
|---------------------------|------------------------|-------------|
| 45 mmg → 30 mg → 15 mg QD | 31,2 | 16,5 – 35,1 |

QD – raz dziennie

Tab. 40. OS w redukcji dawki.

| Subpopulacja | Mediana OS (miesiące) | 95% CI |
|---------------------------|-----------------------|-----------------------|
| 45 mg QD | 22,0 | 15,6 – 26,4 |
| 45 mg → 30 mg QD | 32,6 | 28,8 – 37,7 |
| 45 mmg → 30 mg → 15 mg QD | Nie osiągnięto | 34,7 – nie osiągnięto |

QD – raz dziennie

Ciężkość zdarzeń niepożądanych i ich częstość zmniejsza się wraz z redukcją dawki.

Tab. 41. Wpływ redukcji dawki dakomitynibu na ilość zdarzeń niepożądanych.

| | Biegunka** (% pacjentów) | Trądzikowe zapalenie skóry (% pacjentów) | Ból brzucha (% pacjentów) | Zanokcica (% pacjentów) |
|----------------------|--------------------------|--|---------------------------|-------------------------|
| Przed redukcją dawki | 11,3 | 15,3 | 3,3 | 7,3 |
| Po redukcji dawki | 4,0* | 6,7 | 2,7 | 4,7 |

* jedno zdarzenie niepożądane 5 stopnia nie uwzględnione w tym procencie

** Pojęcie skupiające ostrą niewydolność nadnerczy, azotemię, odwodnienie, biegunkę, zwiększenie stosunku azotu/kreatyniny we krwi, zaburzenia równowagi elektrolitowej, hipowolemia i przednerkowa niewydolność nerek

WNIOSKI

Modyfikacja dawki pozwala pacjentom z poważnymi zdarzeniami niepożądanymi na kontynuację leczenia dakomitynibem. Redukcja dawki nie wpływa znacząco na wyniki z zakresu przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji.

8 Dyskusja i ograniczenia

8.1 Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki

Celem niniejszej analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania dakomitynibu (Vizimpro®) w leczeniu pierwszej linii chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *EGFR* w porównaniu do gefitynibu, afatynibu i erlotynibu.

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych Medline (przez Pubmed), Embase, The Cochrane Library. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Przeszukano również rejestry badań klinicznych clinicaltrials.gov oraz EU Clinical Trials Register.

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania klinicznych badań pierwotnych oceniono przy użyciu skali opisowej wg Cochrane dla badań randomizowanych. O ile było to możliwe dane metaanalizowano. Porównanie przeprowadzono poprzez porównanie sieciowe. Oceny opracowań wtórnych przeprowadzono wg skali AMSTAR.

Do dnia 13.08.2019, w toku przeszukiwania baz danych odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa dakomitynibu 36 prac pełnotekstowych opisujących 16 badań klinicznych:

- badanie ARCHER 1050 (dakomitynib vs gefitynib);
- badanie LUX-Lung 7 (afatynib vs gefitynib);
- badanie CTONG0901 (erlotynib vs gefitynib);
- badanie LUX-Lung 3 (afatynib vs chemioterapia);
- badanie LUX-Lung 6 (afatynib vs chemioterapia);
- badanie ENSURE (erlotynib vs chemioterapia);
- badanie EURTAC (erlotynib vs chemioterapia);
- badanie OPTIMAL (erlotynib vs chemioterapia);
- badanie TORCH (erlotynib vs chemioterapia);
- badanie Zhao 2017 (erlotynib vs chemioterapia);
- badanie FIRST-SIGNAL (gefitynib vs chemioterapia);
- badanie Han 2017 (gefitynib vs chemioterapia);
- badanie IPASS (gefitynib vs chemioterapia);
- badanie NEJSG/NEJ002 (gefitynib vs chemioterapia);
- badanie Patil 2017 (gefitynib vs chemioterapia);
- badanie WJTOG3405 (gefitynib vs chemioterapia);

Na podstawie zidentyfikowanych badań, możliwe było wykonanie porównania bezpośredniego dakomitynibu z gefitynibem (badanie ARCHER 1050) oraz porównania pośredniego

Dodatkowo, w ramach przeszukiwania badań wtórnych, zidentyfikowano 2 opracowania wtórne (Lin 2018, Holleman 2019). Nie zidentyfikowano badań efektywności praktycznej.

Cztery prace (ARCHER 1050, NEJSG, LUX-Lung 7, EURTAC) zostały ocenione wg skali Cochrane jako prace o niskim ryzyku błędu systematycznego oraz sześć prac zakwalifikowano jako prace o nieznanym ryzyku (LUX-Lung 3, TORCH, Zhao 2017, CTONG0901, FIRST-SIGNAL, Han 2017). Sześć publikacji (LUX-Lung 6, ENSURE, OPTIMAL, IPASS, Patil 2017, WJTOG3405) oceniono jako niosące wysokie ryzyko błędu systematycznego. W przypadku badań OPTIMAL, IPASS, Patil 2017, WJTOG3405 przyczyną był brak zaślepienia oceny efektów. W badaniach ENSURE, OPTIMAL, PATIL 2017 powodem był brak ukrycia kodu randomizacji.

Poniżej zebrano wyniki uzyskane w zakresie przeprowadzonej metaanalizy sieciowej.

Skuteczność leczenia

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy skuteczności dakomitynibu stosowanego we wnioskowanej populacji pacjentów w porównaniu do gefitynibu, afatynibu oraz erlotynibu. Pogrubioną czcionką zaznaczono wyniki istotne statystycznie na korzyść grupy dakomitynibu.

Tab. 42. Wyniki z zakresu skuteczności – ryzyko względne i iloraz szans dla dakomitynibu względem poszczególnych komparatorów w zakresie ocenianych punktów końcowych.

| Analiza podstawowa | | | | | | | | |
|---------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------|---------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Dakomitynib vs | PFS IRC | PFS badacz | OS | ORR | CR | PR | SD | PD |
| | HR (95% CI) | | | OR (95% CI) | | | | |
| Gefitynib | 0,59 (0,47; 0,74) | 0,59 (0,47; 0,739) | 0,76 (0,58; 0,995) | 1,19 (0,79; 1,811) | 3,28 (1,1; 12,247) | 0,99 (0,67; 1,477) | 1,12 (0,64; 1,941) | 0,78 (0,34; 1,698) |
| Erlotynib | 0,69 (0,45; 1,036) | 0,63 (0,41; 0,973) | 0,74 (0,52; 1,047) | 0,7 (0,41; 1,177) | 2,01 (0,05; 37,279) | 0,53 (0,31; 0,901) | 1,89 (0,97; 3,708) | 1,12 (0,39; 3,101) |
| Afatynib | 0,7 (0,52; 0,947) | 0,67 (0,49; 0,91) | 0,86 (0,62; 1,18) | 1,19 (0,7; 2,03) | 0 (0; 16,491) | 0,59 (0,32; 1,072) | 1,33 (0,58; 2,994) | 1,26 (0,33; 5,024) |
| Analiza wrażliwości | | | | | | | | |
| Dakomitynib vs | PFS IRC | PFS badacz | OS | ORR | | | | |
| | HR (95% CI) | HR (95% CI) | HR (95% CI) | OR (95% CI) | | | | |
| Gefitynib | 0,59 (0,47; 0,739) | 0,62 (0,5; 0,775) | 0,76 (0,58; 0,996) | 1,19 (0,78; 1,809) | | | | |
| Erlotynib | 0,63 (0,41; 0,973) | 0,92 (0,66; 1,271) | 0,74 (0,52; 1,046) | 0,69 (0,41; 1,174) | | | | |

| | | | | |
|----------|--------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Afatynib | 0,67 (0,49; 0,91) | 0,81 (0,61; 1,081) | 0,86 (0,62; 1,182) | 0,68 (0,37; 1,245) |
|----------|--------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|

HR - ryzyko względne (ang. *hazard ratio*); OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); PFS - przeżycie wolne od progresji (ang. *progression free survival*); OS - przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); ORR - odpowiedź obiektywna (ang. *objective response rate*); CR - odpowiedź całkowita (ang. *complete response*); PR - odpowiedź częściowa (ang. *partial response*); SD - choroba stabilna (ang. *stable disease*); PD - choroba postępująca (ang. *progressive disease*)

Poniżej przedstawiono obliczone dla każdego analizowanego leku prawdopodobieństwo tego, że dany lek jest najkorzystniejszy spośród rozważanych opcji w zakresie analizowanego punktu końcowego. Pogrubioną czcionką zaznaczono przewagę dakomitynibu względem komparatorów dla analizowanych punktów końcowych.

Tab. 43. Wyniki z zakresu skuteczności – prawdopodobieństwo, że dany lek jest najlepszą technologią w zakresie ocenianych punktów końcowych.

| Analiza podstawowa | | | | | | | | |
|---------------------|----------------|----------------|----------------|---------|---------|---------|----------------|---------|
| Interwencja | PFS IRC | PFS badacz | OS | ORR | CR | PR | SD | PD |
| Dakomitynib | 0,95565 | 0,78173 | 0,81918 | 0,08738 | 0,09755 | 0,00435 | 0,00605 | 0,05208 |
| Gefitynib | 0,00000 | 0,00000 | 0,00113 | 0,00008 | 0,00063 | 0,00000 | 0,00000 | 0,01263 |
| Erlotyrib | 0,03608 | 0,17883 | 0,01720 | 0,91085 | 0,06178 | 0,65877 | 0,00000 | 0,00865 |
| Afatynib | 0,00828 | 0,03945 | 0,15995 | 0,00170 | 0,84005 | 0,33687 | 0,00003 | 0,02468 |
| Analiza wrażliwości | | | | | | | | |
| Interwencje | PFS IRC | PFS badacz | OS | ORR | | | | |
| Dakomitynib | 0,97793 | 0,68510 | 0,81360 | 0,04163 | | | | |
| Gefitynib | 0,00000 | 0,00000 | 0,00143 | 0,00003 | | | | |
| Erlotyrib | 0,01788 | 0,28503 | 0,01788 | 0,43745 | | | | |
| Afatynib | 0,00420 | 0,02988 | 0,16398 | 0,52090 | | | | |

HR - ryzyko względne (ang. *hazard ratio*); OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); PFS - przeżycie wolne od progresji (ang. *progression free survival*); OS - przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); ORR - odpowiedź obiektywna (ang. *objective response rate*); CR - odpowiedź całkowita (ang. *complete response*); PR - odpowiedź częściowa (ang. *partial response*); SD - choroba stabilna (ang. *stable disease*); PD - choroba postępująca (ang. *progressive disease*)

Bezpieczeństwo leczenia

Dane dotyczące bezpieczeństwa ekstrahowano z najbardziej aktualnych publikacji. Ze względu na zbyt dużą heterogeniczność włączonych badań w zakresie analizy bezpieczeństwa odstąpiono od przedstawienia statystyk. Częstość występowania poszczególnych analizowanych zdarzeń niepożądanych dla ocenianych interwencji przedstawiono w formie tabelarycznej.

Do najczęściej raportowanych zdarzeń (wszystkie stopnie nasilenia) w badaniu ARCHER 1050 w przypadku grupy pacjentów stosujących dakomitynib należą: biegunka (87,7%), zanokcica (61,7%) oraz trądzikowe zapalenie skóry (48,9%), natomiast w przypadku grupy pacjentów stosujących gefitynib: biegunka (55,8%), wzrost poziomu ALT (39,3%). W przypadku afatynibu (badanie LUX-Lung 7) do najczęściej raportowanych zdarzeń (wszystkie stopnie nasilenia) należą: biegunka (90,0%), wysypka (88,8%) oraz zapalenie żołądka (64,4%), natomiast w przypadku erlotynibu (badanie CTONG0901): wysypka (69,5%) oraz kaszel (23,4%).

8.2 Zidentyfikowane ograniczenia

8.2.1 Ograniczenia analizy

- Zidentyfikowano wyłącznie jedno badanie RCT (ARCHER 1050) porównujące dakomitynib z gefitynibem. Nie zidentyfikowano żadnych badań klinicznych porównujących bezpośrednio dakomitynib z afatynibem bądź z erlotynibem we wnioskowanej populacji. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]. Porównania pośrednie bądź metaanalizy sieciowe cechują się niższą wiarygodnością, niż dowody pochodzące z porównań bezpośrednich, co stanowi ograniczenie analizy;
- W niniejszej analizie wykorzystano badania przeprowadzone głównie na populacji azjatyckiej, a pochodzenie etniczne może wpływać na wyniki leczenia [Soo 2011]. W badaniach LUX-Lung 6, OPTIMAL, Zhao 2017, CTONG0901, FIRST-SIGNAL, PATIL 2017, IPASS, Han 2017, ENSURE populacja azjatycka stanowiła 100%. Jedynie w badaniach ARCHER 1050, LUX-lung 3, LUX-lung 7 włączano również pacjentów rasy białej (około 20-30%). W badaniach TORCH, EURTAC, NEJSG/NEJ002, WJTOG3405 przynależność rasowa nie została określona. Wynika to z faktu, że mutacje w rejonie *EGFR* występują częściej wśród przedstawicieli populacji azjatyckiej. Należy mieć na uwadze, że w badaniu ARCHER 1050 zaangażowane były również ośrodki z Polski;
- Mniej szczegółowe kryteria rozpoznania histologicznego w badaniach włączonych do analizy w stosunku do kryteriów obowiązujących w programie lekowym, nie mniej należy podkreślić, że głównym czynnikiem determinującym rozpoznanie NDRP EGRF+ jest wykrycie mutacji *EGFR*, która z kolei występuje najczęściej w gruczolakorakach;
- Węższy zakres panelu mutacji w badaniach klinicznych w stosunku do panelu mutacji testowanych w ramach diagnostyki molekularnej w programie lekowym, przy czym należy podkreślić, że mutacje uwzględnione w badaniach klinicznych (delecja w eksonie 19 oraz swoista mutacja punktowa w eksonie 21 kodonu 858) stanowią ok. 80-90% wszystkich wykrytych mutacji *EGFR*;
- Różnice w kryteriach włączenia do badania klinicznego oraz programu lekowego, m.in. sprawność według kryteriów WHO lub ECOG, nie mniej należy podkreślić, że charakterystyka chorych i zastosowanie w tej populacji dakomitynibu odzwierciedla praktykę kliniczną (obecne kryteria włączenia do programu lekowego B.6);
- W przypadku części badań uwzględnionych w niniejszej analizie populacja obejmowała nie tylko pacjentów z mutacją *EGFR*, ale także z innymi mutacjami. Dla pacjentów z mutacją *EGFR* dostępne są analizy *post-hoc*, które cechuje niższa wiarygodność w stosunku do badań prowadzonych w sposób prospektywny;
- W przypadku części badań uwzględnionych w niniejszej analizie włączani byli pacjenci z przerzutami do mózgu, przy czym należy podkreślić, że nie dotyczy to populacji pacjenta leczonych dakomitynibem;

- Nie zidentyfikowano ani jednej publikacji dotyczącej efektywności praktycznej dakomitynibu, przez co brak jest odniesienia do rzeczywistej praktyki klinicznej dla wyników z badań.

8.2.2 Ograniczenia dostępnych danych

- Sześć publikacji (LUX-Lung 6, ENSURE, OPTIMAL, IPASS, Patil 2017, WJTOG3405) cechuje wysokie ryzyko błędu systematycznego. W przypadku badań OPTIMAL, IPASS, Patil 2017, WJTOG3405 przyczyną był brak zaślepienia oceny efektów. W badaniach ENSURE, OPTIMAL, PATIL 2017 powodem był brak ukrycia kodu randomizacji;
- Sześć publikacji (LUX-Lung 3, TORCH, Zhao 2017, CTONG0901, FIRST-SIGNAL, Han 2017) cechuje nieznane ryzyko błędu systematycznego;
- Badanie CTONG0901 obejmuje zarówno 1., jak i 2. linię leczenia, w związku z czym zarówno populacja, jak i zakres analizowanych wyników w przypadku leczenia pierwszej linii jest ograniczony;
- Dla badań, w których brak było informacji dotyczącej zaślepienia oceny efektów przyjęto, że ocena dokonywana była przez badacza;
- Nie zidentyfikowano danych dotyczących przyczyn nieukończenia badania w przypadku badań FIRST-SIGNAL i NEJSG/NEJ001, porównujących gefitynib z chemioterapią;
- Ze względu na zbyt dużą heterogeniczność włączonych badań w zakresie analizy bezpieczeństwa (wynikająca z różnych czasów ekspozycji na leczenie oraz różny zakres uwzględnianych zdarzeń niepożądanych) odstępiono od przedstawienia statystyk. Częstość występowania poszczególnych analizowanych zdarzeń niepożądanych dla ocenianych interwencji przedstawiono w formie tabelarycznej;
- Wszystkie badania włączone do niniejszej analizy miały charakter otwarty (brak zaślepienia zarówno pacjentów, jak i badaczy), co może rzutować przede wszystkim na pomiar jakości życia pacjentów. W przypadku części badań, punkty końcowe oceniane były przez niezależny komitet, w związku z czym brak zaślepienia nie powinien mieć wpływu na wiarygodność uzyskanych wyników;
- [REDACTED]

(patrz rozdział 3.2).

8.3 Wyniki innych analiz

W toku przeszukiwania baz danych Medline, Embase i The Cochrane Library zidentyfikowano dwa opracowania wtórne, spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy – Lin 2018 i Holleman 2019. Niewielka dostępność opracowań wtórnych, w których uwzględniono dakomitynib we wnioskowanym wskazaniu wynikać może z faktu, iż wyniki badania ARCHER 1050 opublikowano stosunkowo niedawno, tj. w 2017 roku.

Autorzy opracowania Lin 2018 w analizie uwzględnili badania ARCHER 1050, CTONG0901, LUX-Lung 7, WJTOG3405, NEJ002, EURTAC, OPTIMAL, ENSURE, LUX-Lung 3, LUX-Lung 6 oraz jedno badanie, które nie spełniło kryteriów włączenia do niniejszej analizy (ze względu na niewłaściwy komparator - ozymertynib). W opracowaniu dokonano syntezy ilościowej wyników, wykonano metaanalizę sieciową wykorzystując komparatory, które zostały uwzględnione w niniejszym opracowaniu. Metaanalizę przeprowadzono jedynie dla jednego punktu końcowego tj. PFS. Autorzy przeglądu traktowali erlotynib i gefitynib jako standardową terapię i w stosunku do takiego komparatora porównali pozostałe analizowane interwencje (erlotynib i gefitynib charakteryzowały się porównywalną skutecznością). HR dla porównania DAK vs GEF/ERL w zakresie PFS wyniósł: HR = 0,80 (0,60; 1,06). Dakomitynib znalazł się na drugim miejscu pod względem prawdopodobieństwa odnoszonych korzyści w zakresie PFS w porównaniu do GEF/ERL (na pierwszym miejscu znalazł się ozymertynib), z wyjątkiem analizy przeprowadzonej w podgrupie pacjentów z Azji, w przypadku której dakomitynib znalazł się na pierwszym miejscu. TKIs pierwszej (gefitynib i erlotynib) oraz drugiej (dakomitynib i afatynib) generacji, charakteryzowały się zbliżonym profilem bezpieczeństwa. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych należały wysypka oraz biegunka.

W opracowaniu Holleman 2019 do NMA włączono badania: ARCHER 1050, CTONG090, LUX-Lung 7, WJTOG3405, NEJ002, EURTAC, OPTIMAL, ENSURE, LUX-Lung 3, LUX-Lung 6, IPASS, First-SIGNAL oraz jedno badanie, które nie spełniło kryteriów włączenia do niniejszej analizy (ze względu na niewłaściwy komparator - ozymertynib). Autorzy wykonali metaanalizę sieciową. Metaanalizę przeprowadzono dla następujących punktów końcowych: PFS, OS, ORR, AEs. Analiza wykazała, że ozymertynib charakteryzował się wyższą skutecznością w zakresie PFS i OS w porównaniu z pozostałymi TKIs. Dakomitynib znalazł się na drugim miejscu pod względem odnoszonych korzyści w zakresie PFS i wykazał znacznie wyższą skuteczność w zakresie tego punktu końcowego w porównaniu do gefitynibu, erlotynibu i afatynibu. W zakresie ORR najwyższą skutecznością charakteryzowały się afatynib i ozymertynib. Do najczęściej pojawiających się zdarzeń niepożądanych należały wysypka oraz biegunka. Biegunka występowała częściej u pacjentów leczonych afatynibem lub dakomitynibem. Gefitynib, erlotynib i ozymertynib wykazywały łagodne ryzyko występowania biegunki, natomiast chemioterapia niskie ryzyko.

Zidetyfikowano rekomendację na stronie CADTH. Dakomitynib jest rekomendowany jako I linia leczenia zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca z aktywującymi mutacjami receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) w populacji dorosłych pod warunkiem polepszenia efektywności kosztowej. Rekomendację odnaleziono również na stronie NICE. Dakomitynib względem gefitynibu zwiększa OS i PFS. Pośrednie porównanie sugeruje brak różnic z afatynibem. Dakomitynib jest rekomendowany jako opcja dla dorosłych pacjentów z uprzednio nieleczonym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) [APD Vizimpro].

8.4 Siła dowodów

Przegląd systematyczny badań dotyczących dakomitynibu stosowanego w monoterapii, w leczeniu dorosłych pacjentów, z uprzednio nieleczonym, miejscowo zaawansowanym lub

uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca oraz aktywującą mutacją w genie *EGFR* wskazuje na dużą siłę dowodów. Podczas analizy zidentyfikowano 16 badań randomizowanych i 2 opracowania wtórne. Nie zidentyfikowano badań efektywności praktycznej. Agencje związane z HTA opublikowały dwa raporty dotyczące dakomitynibu z pozytywną rekomendacją.

Odnaleziono jedno badanie bezpośrednio porównujące dakomitynib z gefitynibem we wnioskowanym wskazaniu. Nie zidentyfikowano badania z ramieniem placebo dla dakomitynibu, jednakże w przypadku pacjentów cierpiących na choroby nowotworowe, zastosowanie placebo może budzić wątpliwości etyczne. Skuteczność leczenia dakomitynibem w porównaniu do wszystkich technologii opcjonalnych oceniono za pomocą metaanalizy sieciowej. Ten sposób porównania charakteryzuje się mniejszą wiarygodnością niż badania bezpośrednie. Jednak ze względu na fakt, iż zidentyfikowano tylko jedno badanie bezpośrednio porównujące dakomitynib z komparatorem, porównanie dakomitynibu z pozostałymi zdefiniowanymi technologiami opcjonalnymi możliwe było poprzez przeprowadzenie metaanalizy sieciowej.

W analizie uwzględniono pierwszorzędowe punkty końcowe tj. OS, PFS, które są miarami rekomendowanymi przez EMA i FDA w chorobach nowotworowych. Są to punkty końcowe dobrze zdefiniowane i mogą być obiektywnie mierzone. Brak zaślepienia pacjentów nie wpływa na ryzyko błędu systematycznego, ponieważ ocenie poddawane są twarde punkty końcowe. W przypadku części badań, punkty końcowe oceniane były przez niezależny komitet, w związku z czym brak zaślepienia nie powinien mieć wpływu na wiarygodność uzyskanych wyników.

Cztery prace zostały ocenione wg skali Cochrane jako prace o niskim ryzyku błędu systematycznego, natomiast sześć prac zakwalifikowano jako prace o nieznanym ryzyku. Sześć publikacji oceniono jako niosące wysokie ryzyko błędu systematycznego. Najczęstszym powodem wysokiego ryzyka błędu systematycznego był brak ukrycia kodu randomizacji oraz brak zaślepienia oceny efektów.

Brak jest odniesienia do rzeczywistej praktyki klinicznej dla wyników z badań z powodu nieodnalezienia ani jednej publikacji związanej z efektywnością praktyczną. Wynika to z faktu, iż publikacje z badania ARCHER 1050 są stosunkowo świeże i pochodzą z 2017 r. oraz 2018 r. Do analizy włączono dwa opracowania wtórne. Wyniki pochodzące z metaanaliz sieciowych zawartych w opracowaniach wtórnych są tożsame z wynikami niniejszej analizy.

Ze względu na wspomniane ograniczenia siłę dowodów oceniono na umiarkowanie wysoką.

9 Wnioski

Analiza wykazała, że zastosowanie dakomitynibu stanowi skuteczną opcję terapeutyczną, o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa, stosowaną w monoterapii, w leczeniu dorosłych pacjentów, z uprzednio nieleczonym farmakologicznie, miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca oraz aktywującą mutacją w genie EGFR. Terapia dakomitynibem jest skuteczniejsza w porównaniu do terapii gefitynibem oraz afatynibem w zakresie przeżycia wolnego od progresji. Porównanie dakomitynibu z gefitynibem wykazało również istotne statystycznie różnice na korzyść dakomitynibu w zakresie przeżycia całkowitego oraz odpowiedzi całkowitej.

Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych

Identyfikacja opracowań pierwotnych

Tab. 44. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Medline (PubMed), 03.09.2019r.

| Identyfikator zapytania | Słowa kluczowe | Wynik |
|-------------------------|--|---------|
| #1 | "Lung Neoplasms"[MeSH Terms] | 222 332 |
| #2 | Lung Neoplasm*[Text Word] | 208 610 |
| #3 | Pulmonary Neoplasm*[Text Word] | 809 |
| #4 | Neoplasms, Lung[Text Word] | 275 888 |
| #5 | Neoplasm, Lung[Text Word] | 1 |
| #6 | Neoplasms, Pulmonary[Text Word] | 73 600 |
| #7 | Neoplasm, Pulmonary[Text Word] | 0 |
| #8 | Lung Cancer*[Text Word] | 148 549 |
| #9 | Cancer, Lung[Text Word] | 46 |
| #10 | Cancers, Lung[Text Word] | 1 |
| #11 | Pulmonary Cancer*[Text Word] | 1217 |
| #12 | Cancer, Pulmonary[Text Word] | 12 |
| #13 | Cancers, Pulmonary[Text Word] | 1 |
| #14 | Cancer of the Lung[Text Word] | 1844 |
| #15 | Cancer of Lung[Text Word] | 75 |
| #16 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 | 339 068 |
| #17 | Epidermal Growth Factor Receptor[Text Word] | 39 882 |
| #18 | EGFR[Text Word] | 55 654 |
| #19 | #17 OR #18 | 71 706 |
| #20 | #16 AND #19 | 15 198 |
| #21 | PF 00299804 [Supplementary Concept] | 99 |
| #22 | PF*00299804[Text Word] | 105 |
| #23 | PF00299804[Text Word] | 12 |
| #24 | dacomitinib[Text Word] | 164 |
| #25 | #21 OR #22 OR #23 OR #24 | 198 |
| #26 | Afatinib[MeSH Terms] | 553 |
| #27 | Afatinib[Text Word] | 1220 |
| #28 | BIBW*2992*MA2[Text Word] | 0 |
| #29 | BIBW*2992MA2[Text Word] | 0 |
| #30 | BIBW2992*MA2[Text Word] | 0 |
| #31 | Afatinib Maleate[Text Word] | 1 |
| #32 | BIBW*2992[Text Word] | 60 |

| Identyfikator zapytania | Słowa kluczowe | Wynik |
|-------------------------|--|-----------|
| #33 | BIBW2992[Text Word] | 22 |
| #34 | Gilotrif[Text Word] | 9 |
| #35 | Afatinib Dimaleate[Text Word] | 3 |
| #36 | #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 | 1244 |
| #37 | Gefitinib[MeSH Terms] | 4263 |
| #38 | Gefitinib[Text Word] | 6793 |
| #39 | Iressa[Text Word] | 797 |
| #40 | ZD1839[Text Word] | 446 |
| #41 | ZD*1839[Text Word] | 43 |
| #42 | #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 | 6948 |
| #43 | Erlotinib Hydrochloride[MeSH Terms] | 3698 |
| #44 | Erlotinib Hydrochloride[Text Word] | 3742 |
| #45 | Hydrochloride, Erlotinib[Text Word] | 3745 |
| #46 | HCl, Erlotinib[Text Word] | 14 |
| #47 | Erlotinib HCl[Text Word] | 10 |
| #48 | OSI*774[Text Word] | 103 |
| #49 | OSI774[Text Word] | 1 |
| #50 | CP*358774[Text Word] | 4 |
| #51 | 358774, CP[Text Word] | 8 |
| #52 | CP*358,774[Text Word] | 4 |
| #53 | 358,774, CP[Text Word] | 5 |
| #54 | CP358,774[Text Word] | 0 |
| #55 | CP358774[Text Word] | 2 |
| #56 | 11C*erlotinib[Text Word] | 16 |
| #57 | Erlotinib[Text Word] | 6478 |
| #58 | Tarceva[Text Word] | 317 |
| #59 | #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 | 6535 |
| #60 | #25 OR #36 OR #42 OR #59 | 11 834 |
| #61 | #20 AND #60 | 5452 |
| #62 | randomized controlled trial [pt] | 489 060 |
| #63 | controlled clinical trial [pt] | 577 462 |
| #64 | randomized [tiab] | 490 342 |
| #65 | placebo [tiab] | 206 000 |
| #66 | clinical trials as topic [mesh: noexp] | 188 183 |
| #67 | randomly [tiab] | 317 970 |
| #68 | trial [ti] | 203 932 |
| #69 | #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68 | 1 244 929 |
| #70 | (animals [mh] NOT humans[mh]) | 4 614 160 |

| Identyfikator zapytania | Słowa kluczowe | Wynik |
|-------------------------|----------------|-----------|
| #71 | #69 NOT #70 | 1 145 444 |
| #72 | #61 AND #71 | 883 |

Tab. 45. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Library, 03.09.2019r.

| Identyfikator zapytania | Słowa kluczowe | Wynik |
|-------------------------|--|--------|
| #1 | MeSH descriptor: [Lung Neoplasms] explode all trees | 6920 |
| #2 | Lung Neoplasm* | 9877 |
| #3 | Pulmonary Neoplasm* | 1951 |
| #4 | Neoplasms, Lung | 8310 |
| #5 | Neoplasm, Lung | 3631 |
| #6 | Neoplasms, Pulmonary | 1550 |
| #7 | Neoplasm, Pulmonary | 797 |
| #8 | Lung Cancer* | 24 843 |
| #9 | Cancer, Lung | 24 736 |
| #10 | Cancers, Lung | 1951 |
| #11 | Pulmonary Cancer* | 4356 |
| #12 | Cancer, Pulmonary | 4290 |
| #13 | Cancers, Pulmonary | 471 |
| #14 | Cancer of the Lung | 22 927 |
| #15 | Cancer of Lung | 24 736 |
| #16 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 | 27 148 |
| #17 | MeSH descriptor: [Receptor, Epidermal Growth Factor] explode all trees | 0 |
| #18 | Epidermal Growth Factor Receptor | 3963 |
| #19 | EGFR | 7834 |
| #20 | #17 OR #18 OR #19 | 10 196 |
| #21 | #16 AND #20 | 2478 |
| #22 | PF*00299804 | 1 |
| #23 | PF00299804 | 1 |
| #24 | dacomitinib | 68 |
| #25 | #22 OR #23 OR #24 | 68 |
| #26 | Afatinib | 372 |
| #27 | BIBW*2992*MA2 | 0 |
| #28 | BIBW*2992MA2 | 0 |
| #29 | BIBW2992*MA2 | 0 |
| #30 | Afatinib Maleate | 0 |
| #31 | BIBW*2992 | 12 |
| #32 | BIBW2992 | 12 |

| Identyfikator zapytania | Słowa kluczowe | Wynik |
|-------------------------|--|-------|
| #33 | Gilotrif | 3 |
| #34 | Afatinib Dimaleate | 5 |
| #35 | #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 | 373 |
| #36 | Gefitinib | 962 |
| #37 | Iressa | 169 |
| #38 | ZD1839 | 96 |
| #39 | ZD*1839 | 96 |
| #40 | #36 OR #37 OR #38 OR #39 | 1003 |
| #41 | MeSH descriptor: [Erlotinib Hydrochloride] explode all trees | 442 |
| #42 | Erlotinib Hydrochloride | 481 |
| #43 | Hydrochloride, Erlotinib | 481 |
| #44 | HCl, Erlotinib | 6 |
| #45 | Erlotinib HCl | 6 |
| #46 | OSI*774 | 2 |
| #47 | OSI774 | 2 |
| #48 | CP*358774 | 2 |
| #49 | 358774, CP | 2 |
| #50 | CP*358,774 | 0 |
| #51 | 358,774, CP | 1 |
| #52 | CP358,774 | 0 |
| #53 | CP358774 | 2 |
| #54 | 11C*erlotinib | 0 |
| #55 | Erlotinib | 1597 |
| #56 | Tarceva | 205 |
| #57 | #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 | 1602 |
| #58 | #25 OR #35 OR #40 OR #57 | 2494 |
| #59 | #21 AND #58 | 1232 |

Tab. 46. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Embase, 03.09.2019r.

| Identyfikator zapytania | Słowa kluczowe | Wynik |
|-------------------------|--|---------|
| #1 | 'Lung cancer'/exp OR 'Lung cancer' | 390 833 |
| #2 | 'epidermal growth factor receptor'/exp OR 'epidermal growth factor receptor' | 136 229 |
| #3 | #1 AND #2 | 30 454 |
| #4 | 'dacomitinib'/exp OR 'dacomitinib' | 1061 |

| Identyfikator zapytania | Słowa kluczowe | Wynik |
|-------------------------|---|--------|
| #5 | 'afatinib'/exp OR 'afatinib' | 4860 |
| #6 | 'gefitinib'/exp OR 'gefitinib' | 23 957 |
| #7 | 'erlotinib'/exp OR 'erlotinib' | 26 563 |
| #8 | #4 OR #5 OR #6 OR #7 | 39 677 |
| #9 | #3 AND #8 | 13 125 |
| #10 | #9 AND ('controlled clinical trial'/de OR 'randomized controlled trial'/de) | 758 |

Identyfikacja badań efektywności praktycznej

Tab. 47. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Medline (PubMed), 03.09.2019.

| Identyfikator zapytania | Słowa kluczowe | Wynik |
|-------------------------|--|---------|
| #1 | "Lung Neoplasms"[MeSH Terms] | 222 361 |
| #2 | Lung Neoplasm*[Text Word] | 208 636 |
| #3 | Pulmonary Neoplasm*[Text Word] | 809 |
| #4 | Neoplasms, Lung[Text Word] | 275 921 |
| #5 | Neoplasm, Lung[Text Word] | 1 |
| #6 | Neoplasms, Pulmonary[Text Word] | 73 610 |
| #7 | Neoplasm, Pulmonary[Text Word] | 0 |
| #8 | Lung Cancer*[Text Word] | 148 573 |
| #9 | Cancer, Lung[Text Word] | 46 |
| #10 | Cancers, Lung[Text Word] | 1 |
| #11 | Pulmonary Cancer*[Text Word] | 1217 |
| #12 | Cancer, Pulmonary[Text Word] | 12 |
| #13 | Cancers, Pulmonary[Text Word] | 1 |
| #14 | Cancer of the Lung[Text Word] | 1844 |
| #15 | Cancer of Lung[Text Word] | 75 |
| #16 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 | 339 004 |
| #17 | Epidermal Growth Factor Receptor[Text Word] | 39 885 |
| #18 | EGFR[Text Word] | 55 662 |
| #19 | (#17 OR #18) | 71 715 |
| #20 | (#16 AND #19) | 15 201 |
| #21 | PF 00299804 [Supplementary Concept] | 99 |
| #22 | PF*00299804[Text Word] | 105 |
| #23 | PF00299804[Text Word] | 12 |
| #24 | dacomitinib[Text Word] | 164 |
| #25 | (#21 OR #22 OR #23 OR #24) | 198 |

| Identyfikator zapytania | Słowa kluczowe | Wynik |
|-------------------------|----------------|-------|
| #26 | (#20 AND #25) | 106 |

Tab. 48. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Cochrane Library, 03.09.2019r.

| Identyfikator zapytania | Słowa kluczowe | Wynik |
|-------------------------|--|--------|
| #1 | MeSH descriptor: [Lung Neoplasms] explode all trees | 6920 |
| #2 | Lung Neoplasm* | 9877 |
| #3 | Pulmonary Neoplasm* | 1951 |
| #4 | Neoplasms, Lung | 8310 |
| #5 | Neoplasm, Lung | 3631 |
| #6 | Neoplasms, Pulmonary | 1550 |
| #7 | Neoplasm, Pulmonary | 797 |
| #8 | Lung Cancer* | 24 843 |
| #9 | Cancer, Lung | 24 736 |
| #10 | Cancers, Lung | 1951 |
| #11 | Pulmonary Cancer* | 4357 |
| #12 | Cancer, Pulmonary | 4291 |
| #13 | Cancers, Pulmonary | 471 |
| #14 | Cancer of the Lung | 22 927 |
| #15 | Cancer of Lung | 24 736 |
| #16 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 | 27 149 |
| #17 | Epidermal Growth Factor Receptor | 3963 |
| #18 | EGFR | 7834 |
| #19 | #17 OR #18 | 10 196 |
| #20 | #16 AND #19 | 2478 |
| #21 | PF 00299804 | 20 |
| #22 | PF*00299804 | 1 |
| #23 | PF00299804 | 1 |
| #24 | dacomitinib | 68 |
| #25 | #21 OR #22 OR #23 OR #24 | 73 |
| #26 | #20 AND #25 | 39 |

Tab. 49. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Embase, 03.09.2019r.

| Identyfikator zapytania | Słowa kluczowe | Wynik |
|-------------------------|--|---------|
| #1 | 'Lung cancer'/exp OR 'Lung cancer' | 390 833 |
| #2 | 'epidermal growth factor receptor'/exp OR 'epidermal growth factor receptor' | 136 229 |

| Identyfikator zapytania | Słowa kluczowe | Wynik |
|-------------------------|------------------------------------|--------|
| #3 | #1 AND #2 | 30 454 |
| #4 | 'dacomitinib'/exp OR 'dacomitinib' | 1061 |
| #5 | #3 AND #4 | 586 |

Identyfikacja opracowań wtórnych

Tab. 50. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Medline (PubMed), 03.09.2019r.

| Identyfikator zapytania | Słowa kluczowe | Wynik |
|-------------------------|--|---------|
| #1 | "Lung Neoplasms"[MeSH Terms] | 222 361 |
| #2 | Lung Neoplasm*[Text Word] | 208 636 |
| #3 | Pulmonary Neoplasm*[Text Word] | 809 |
| #4 | Neoplasms, Lung[Text Word] | 275 921 |
| #5 | Neoplasm, Lung[Text Word] | 1 |
| #6 | Neoplasms, Pulmonary[Text Word] | 73 610 |
| #7 | Neoplasm, Pulmonary[Text Word] | 0 |
| #8 | Lung Cancer*[Text Word] | 148 573 |
| #9 | Cancer, Lung[Text Word] | 46 |
| #10 | Cancers, Lung[Text Word] | 1 |
| #11 | Pulmonary Cancer*[Text Word] | 1217 |
| #12 | Cancer, Pulmonary[Text Word] | 12 |
| #13 | Cancers, Pulmonary[Text Word] | 1 |
| #14 | Cancer of the Lung[Text Word] | 1844 |
| #15 | Cancer of Lung[Text Word] | 75 |
| #16 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 | 339 106 |
| #17 | Epidermal Growth Factor Receptor[Text Word] | 39 885 |
| #18 | EGFR[Text Word] | 55 662 |
| #19 | (#17 OR #18) | 71 715 |
| #20 | (#16 AND #19) | 15 201 |
| #21 | PF 00299804 [Supplementary Concept] | 99 |
| #22 | PF*00299804[Text Word] | 105 |
| #23 | PF00299804[Text Word] | 12 |
| #24 | dacomitinib[Text Word] | 164 |
| #25 | (#21 OR #22 OR #23 OR #24) | 198 |
| #26 | (#20 AND #25) | 106 |
| #27 | (#20 AND #25) Filters: Meta-Analysis; Review | |

Tab. 51. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Cochrane Library, 03.09.2019r.

| Identyfikator zapytania | Słowa kluczowe | Wynik |
|-------------------------|--|--------|
| #1 | MeSH descriptor: [Lung Neoplasms] explode all trees | 6920 |
| #2 | Lung Neoplasm* | 9877 |
| #3 | Pulmonary Neoplasm* | 1951 |
| #4 | Neoplasms, Lung | 8310 |
| #5 | Neoplasm, Lung | 3631 |
| #6 | Neoplasms, Pulmonary | 1550 |
| #7 | Neoplasm, Pulmonary | 797 |
| #8 | Lung Cancer* | 24 543 |
| #9 | Cancer, Lung | 24 736 |
| #10 | Cancers, Lung | 1951 |
| #11 | Pulmonary Cancer* | 4356 |
| #12 | Cancer, Pulmonary | 4290 |
| #13 | Cancers, Pulmonary | 471 |
| #14 | Cancer of the Lung | 22 927 |
| #15 | Cancer of Lung | 24 736 |
| #16 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 | 27 143 |
| #17 | Epidermal Growth Factor Receptor | 3963 |
| #18 | EGFR | 7834 |
| #19 | #17 OR #18 | 10 198 |
| #20 | #16 AND #19 | 2478 |
| #21 | PF 00299804 | 20 |
| #22 | PF*00299804 | 1 |
| #23 | PF00299804 | 1 |
| #24 | dacomitinib | 68 |
| #25 | #21 OR #22 OR #23 OR #24 | 73 |
| #26 | #20 AND #25 | 39 |

Tab. 52. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Embase, 03.09.2019r.

| Identyfikator zapytania | Słowa kluczowe | Wynik |
|-------------------------|--|---------|
| #1 | 'Lung cancer'/exp OR 'Lung cancer' | 390 833 |
| #2 | 'epidermal growth factor receptor'/exp OR 'epidermal growth factor receptor' | 136 229 |
| #3 | #1 AND #2 | 30 454 |
| #4 | 'dacomitinib'/exp OR 'dacomitinib' | 1061 |
| #5 | #3 AND #4 | 586 |

| Identyfikator zapytania | Słowa kluczowe | Wynik |
|-------------------------|---|-------|
| #6 | #5 AND 'review'/it AND ('meta analysis'/de OR 'systematic review'/de) | 11 |

Aneks 2. Prace włączone do opracowania

Poniżej przedstawiono referencje prac włączonych do przeglądu systematycznego zidentyfikowanych w wyniku przeszukiwania elektronicznych baz danych i referencji odnalezionych doniesień.

Badania pierwotne

Dacomitinib vs gefitynib

ARCHER 1050

Mok TS, Cheng Y, Zhou X, Lee KH, Nakagawa K, Niho S, Lee M, Linke R, Rosell R, Corral J, Migliorino MR, Pluzanski A, Sbar EI, Wang T, White JL, Wu YL. Improvement in Overall Survival in a Randomized Study That Compared Dacomitinib With Gefitinib in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer and EGFR-Activating Mutations. *J Clin Oncol*. 2018 Aug 1;36(22):2244-2250.

Wu YL, Cheng Y, Zhou X, Lee KH, Nakagawa K, Niho S, Tsuji F, Linke R, Rosell R, Corral J, Migliorino MR, Pluzanski A, Sbar EI, Wang T, White JL, Nadanaciva S, Sandin R, Mok TS. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell Lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017 Nov;18(11):1454-1466.

Mok T, Nakagawa K, Rosell R, Lee K, Corral J, Migliorino MR, Pluzanski A, Linke R, Devgan G, Sbar E, Quinn S, Wang T, Wu Y. Effects of Dose Modifications on the Safety and Efficacy of Dacomitinib for Egfr Mutation-Positive Nsclc. *Journal of Thoracic Oncology*. 2018 13(10): S454.

Afatynib vs gefitynib

LUX-Lung 7

Park K, Tan EH, O'Byrne K, Zhang L, Boyer M, Mok T, Hirsh V, Yang JC, Lee KH, Lu S, Shi Y, Kim SW, Laskin J, Kim DW, Arvis CD, Kölbeck K, Laurie SA, Tsai CM, Shahidi M, Kim M, Massey D, Zazulina V, Paz-Ares L. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell Lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2016 May;17(5):577-89.

Paz-Ares L, Tan EH, O'Byrne K, Zhang L, Hirsh V, Boyer M, Yang JC, Mok T, Lee KH, Lu S, Shi Y, Lee DH, Laskin J, Kim DW, Laurie SA, Kölbeck K, Fan J, Dodd N, Märten A, Park K. Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell Lung cancer: overall survival data from the phase IIb LUX-Lung 7 trial. *Ann Oncol*. 2017 Feb 1;28(2):270-277.

Corral J, Park K, Yang JC, Mok T, Tan E, O'Byrne K, Hirsh V, Boyer M, Fan J, Zhang L. Afatinib (a) Vs Gefitinib (G) in Patients with Egfr Mutation-Positive (Egfr^{m1}) Nsclc: Updated Os Data from the Phase IIb Trial Lux-Lung 7 (L17). *Annals of Oncology* 2017 28((Corral J.) Department of Medical Oncology, Hospital Universitario Virgen Del Rocio, Seville, Spain): iii34.

Erlotinib vs gefitynib

CTONG0901

Yang JJ, Zhou Q, Yan HH, Zhang XC, Chen HJ, Tu HY, Wang Z, Xu CR, Su J, Wang BC, Jiang BY, Bai XY, Zhong WZ, Yang XN, Wu YL. A phase III randomised controlled trial of erlotinib vs gefitinib in advanced non-small cell Lung cancer with EGFR mutations. *Br J Cancer*. 2017 Feb 28;116(5):568-574.

Afatynib vs chemioterapia

LUX-Lung 3

Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, O'Byrne K, Hirsh V, Mok T, Geater SL, Orlov S, Tsai CM, Boyer M, Su WC, Bennouna J, Kato T, Gorbunova V, Lee KH, Shah R, Massey D, Zazulina V, Shahidi M, Schuler M. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic Lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol*. 2013 Sep 20;31(27):3327-34.

Yang JC, Hirsh V, Schuler M, Yamamoto N, O'Byrne KJ, Mok TS, Zazulina V, Shahidi M, Lungershausen J, Massey D, Palmer M, Sequist LV. Symptom control and quality of life in LUX-Lung 3: a phase III study of afatinib or cisplatin/pemetrexed in patients with advanced Lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol*. 2013 Sep 20;31(27):3342-50.

LUX-Lung 6

Wu YL, Zhou C, Hu CP, Feng J, Lu S, Huang Y, Li W, Hou M, Shi JH, Lee KY, Xu CR, Massey D, Kim M, Shi Y, Geater SL. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell Lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014 Feb;15(2):213-22.

Geater SL, Xu CR, Zhou C, Hu CP, Feng J, Lu S, Huang Y, Li W, Hou M, Shi JH, Lee KY, Palmer M, Shi Y, Lungershausen J, Wu YL. Symptom and Quality of Life Improvement in LUX-Lung 6: An Open-Label Phase III Study of Afatinib Versus Cisplatin/Gemcitabine in Asian Patients With EGFR Mutation-Positive Advanced Non-small-cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2015 Jun;10(6):883-9.

Wu YL, Hirsh V, Sequist LV, Hu CP, Feng J, Lu S, Huang Y, Schuler M, Mok T, Yamamoto N, O'Byrne K, Geater SL, Zhou C, Massey D, Märten A, Lungershausen J, Yang JC. Does EGFR Mutation Type Influence Patient-Reported Outcomes in Patients with Advanced EGFR Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer? Analysis of Two Large, Phase III Studies Comparing Afatinib with Chemotherapy (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6). *Patient*. 2018 Feb;11(1):131-141.

Yang JC, Wu YL, Schuler M, Sebastian M, Popat S, Yamamoto N, Zhou C, Hu CP, O'Byrne K, Feng J, Lu S, Huang Y, Geater SL, Lee KY, Tsai CM, Gorbunova V, Hirsh V, Bennouna J, Orlov S, Mok T, Boyer M, Su WC, Lee KH, Kato T, Massey D, Shahidi M, Zazulina V, Sequist LV. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive Lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol*. 2015 Feb;16(2):141-51.

Erlotinib vs chemioterapia

ENSURE

Wu YL, Zhou C, Liam CK, Wu G, Liu X, Zhong Z, Lu S, Cheng Y, Han B, Chen L, Huang C, Qin S, Zhu Y, Pan H, Liang H, Li E, Jiang G, How SH, Fernando MC, Zhang Y, Xia F, Zuo Y. First-

line erlotinib versus gemcitabine/cisplatin in patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell Lung cancer: analyses from the phase III, randomized, open-label, ENSURE study. *Ann Oncol.* 2015 Sep;26(9):1883-9.

Wu Y, Zhou C, et al. Quality of Life (QoL) Analysis from Ensure, a Phase 3, Open-Label Study of First-Line Erlotinib Versus Gemcitabine/Cisplatin (Gp) in Asian Patients with Epidermal Growth Factor Receptor (Egfr) Mutation-Positive (Mut+) Non-Small-Cell Lung Cancer (Nslc). *Journal of thoracic oncology.* 9(4 SUPPL. 1): 537.

EURTAC

Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, Palmero R, Garcia-Gomez R, Pallares C, Sanchez JM, Porta R, Cobo M, Garrido P, Longo F, Moran T, Insa A, De Marinis F, Corre R, Bover I, Illiano A, Dansin E, de Castro J, Milella M, Reguart N, Altavilla G, Jimenez U, Provencio M, Moreno MA, Terrasa J, Muñoz-Langa J, Valdivia J, Isla D, Domine M, Molinier O, Mazieres J, Baize N, Garcia-Campelo R, Robinet G, Rodriguez-Abreu D, Lopez-Vivanco G, Gebbia V, Ferrera-Delgado L, Bombaron P, Bernabe R, Bearz A, Artal A, Cortesi E, Rolfo C, Sanchez-Ronco M, Drozdowskyj A, Queralt C, de Aguirre I, Ramirez JL, Sanchez JJ, Molina MA, Taron M, Paz-Ares L; Spanish Lung Cancer Group in collaboration with Groupe Français de Pneumo-Cancérologie and Associazione Italiana Oncologia Toracica. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell Lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012 Mar;13(3):239-46.

OPTIMAL

Zhou C, Wu YL, Chen G, Feng J, Liu XQ, Wang C, Zhang S, Wang J, Zhou S, Ren S, Lu S, Zhang L, Hu C, Hu C, Luo Y, Chen L, Ye M, Huang J, Zhi X, Zhang Y, Xiu Q, Ma J, Zhang L, You C. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell Lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2011 Aug;12(8):735-42.

Zhou C, Wu YL, Chen G, Feng J, Liu XQ, Wang C, Zhang S, Wang J, Zhou S, Ren S, Lu S, Zhang L, Hu C, Hu C, Luo Y, Chen L, Ye M, Huang J, Zhi X, Zhang Y, Xiu Q, Ma J, Zhang L, You C. Final overall survival results from a randomised, phase III study of erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment of EGFR mutation-positive advanced non-small-cell Lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802). *Ann Oncol.* 2015 Sep;26(9):1877-83.

Chen G, Feng J, Zhou C, Wu YL, Liu XQ, Wang C, Zhang S, Wang J, Zhou S, Ren S, Lu S, Zhang L, Hu C, Hu C, Luo Y, Chen L, Ye M, Huang J, Zhi X, Zhang Y, Xiu Q, Ma J, Zhang L, You C. Quality of life (QoL) analyses from OPTIMAL (CTONG-0802), a phase III, randomised, open-label study of first-line erlotinib versus chemotherapy in patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell Lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol.* 2013 Jun;24(6):1615-22.

TORCH

Kim L, Saieg M, Di Maio M, et al. Biomarker analysis of the phase 3 TORCH trial for first line erlotinib versus chemotherapy in advanced non-small cell Lung cancer patients. *Oncotarget.* 2017;8(34):57528-57536. Published 2017 Feb 25.

Gridelli C, Ciardiello F, Gallo C, Feld R, Butts C, Gebbia V, Maione P, Morgillo F, Genestreti G, Favaretto A, Leigh N, Wierzwicki R, Cinieri S, Alam Y, Siena S, Tortora G, Felletti R,

Riccardi F, Mancuso G, Rossi A, Cantile F, Tsao MS, Saieg M, da Cunha Santos G, Piccirillo MC, Di Maio M, Morabito A, Perrone F. First-line erlotinib followed by second-line cisplatin-gemcitabine chemotherapy in advanced non-small-cell Lung cancer: the TORCH randomized trial. *J Clin Oncol*. 2012 Aug 20;30(24):3002-11.

Di Maio M, Leigh NB, Gallo C, Feld R, Ciardiello F, Butts C, Maione P, Gebbia V, Morgillo F, Wierzbicki R, Favaretto A, Alam Y, Cinieri S, Siena S, Bianco R, Riccardi F, Spatafora M, Ravaoli A, Felletti R, Fregoni V, Genestreti G, Rossi A, Mancuso G, Fasano M, Morabito A, Tsao MS, Signoriello S, Perrone F, Gridelli C. Quality of life analysis of TORCH, a randomized trial testing first-line erlotinib followed by second-line cisplatin/gemcitabine chemotherapy in advanced non-small-cell Lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2012 Dec;7(12):1830-1844.

Zhao 2017

Zhao W, Liu X, Tian Q, Chang Y, Yang Z, Chen L. Randomized Phase II Study of Erlotinib as First-Line or Second-Line Therapy for Egfr Mutation-Positive Advanced Lung Adenocarcinoma Patients. *Biomedical Research (India)*. 2017 28(4): 1917-1921.

Gefitynib vs chemioterapia

FIRST-SIGNAL

Han JY, Park K, Kim SW, Lee DH, Kim HY, Kim HT, Ahn MJ, Yun T, Ahn JS, Suh C, Lee JS, Yoon SJ, Han JH, Lee JW, Jo SJ, Lee JS. First-SIGNAL: first-line single-agent irressa versus gemcitabine and cisplatin trial in never-smokers with adenocarcinoma of the Lung. *J Clin Oncol*. 2012 Apr 1;30(10):1122-8.

Han 2017

Han B, Jin B, Chu T, Niu Y, Dong Y, Xu J, Gu A, Zhong H, Wang H, Zhang X, Shi C, Zhang Y, Zhang W, Lou Y, Zhu L, Pei J. Combination of chemotherapy and gefitinib as first-line treatment for patients with advanced Lung adenocarcinoma and sensitive EGFR mutations: A randomized controlled trial. *Int J Cancer*. 2017 Sep 15;141(6):1249-1256.

IPASS

Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, Sunpaweravong P, Han B, Margono B, Ichinose Y, Nishiwaki Y, Ohe Y, Yang JJ, Chewaskulyong B, Jiang H, Duffield EL, Watkins CL, Armour AA, Fukuoka M. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 2009 Sep 3;361(10):947-57.

Thongprasert S, Duffield E, Saijo N, Wu YL, Yang JC, Chu DT, Liao M, Chen YM, Kuo HP, Negoro S, Lam KC, Armour A, Magill P, Fukuoka M. Health-related quality-of-life in a randomized phase III first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients from Asia with advanced NSCLC (IPASS). *J Thorac Oncol*. 2011 Nov;6(11):1872-80.

Wu YL, Saijo N, Thongprasert S, Yang JC, Han B, Margono B, Chewaskulyong B, Sunpaweravong P, Ohe Y, Ichinose Y, Yang JJ, Mok TS, Young H, Haddad V, Rukazenkov Y, Fukuoka M. Efficacy according to blind independent central review: Post-hoc analyses from the phase III, randomized, multicenter, IPASS study of first-line gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in Asian patients with EGFR mutation-positive advanced NSCLC. *Lung Cancer*. 2017 Feb;104:119-125.

Fukuoka M, Wu YL, Thongprasert S, Sunpaweravong P, Leong SS, Sriuranpong V, Chao TY, Nakagawa K, Chu DT, Saijo N, Duffield EL, Rukazenkov Y, Speake G, Jiang H, Armour AA, To KF, Yang JC, Mok TS. Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell Lung cancer in Asia (IPASS). *J Clin Oncol*. 2011 Jul 20;29(21):2866-74.

NEJSG/NEJ002

Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, Gemma A, Harada M, Yoshizawa H, Kinoshita I, Fujita Y, Okinaga S, Hirano H, Yoshimori K, Harada T, Ogura T, Ando M, Miyazawa H, Tanaka T, Saijo Y, Hagiwara K, Morita S, Nukiwa T; North-East Japan Study Group. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell Lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med*. 2010 Jun 24;362(25):2380-8.

Inoue A, Kobayashi K, Maemondo M, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, Gemma A, Harada M, Yoshizawa H, Kinoshita I, Fujita Y, Okinaga S, Hirano H, Yoshimori K, Harada T, Saijo Y, Hagiwara K, Morita S, Nukiwa T; North-East Japan Study Group. Updated overall survival results from a randomized phase III trial comparing gefitinib with carboplatin-paclitaxel for chemo-naïve non-small cell Lung cancer with sensitive EGFR gene mutations (NEJ002). *Ann Oncol*. 2013 Jan;24(1):54-9.

Oizumi S, Kobayashi K, Inoue A, et al. Quality of life with gefitinib in patients with EGFR-mutated non-small cell Lung cancer: quality of life analysis of North East Japan Study Group 002 Trial. *Oncologist*. 2012;17(6):863-70.

Patil 2017

Patil VM, Noronha V, Joshi A, Choughule AB, Bhattacharjee A, Kumar R, Goud S, More S, Ramaswamy A, Karpe A, Pande N, Chandrasekharan A, Goel A, Talreja V, Mahajan A, Janu A, Purandare N, Prabhash K. Phase III study of gefitinib or pemetrexed with carboplatin in EGFR-mutated advanced Lung adenocarcinoma. *ESMO Open*. 2017 Apr 27;2(1):e000168.

Prabhash K, Patil V, et al. Pemetrexed Versus Gefitinib in Egfr Mutation Positive Lung Cancer: Results of a Phase 3 Study from India. *Journal of Thoracic Oncology* 2017 12(1): S1246.

WJTOG3405

Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J, Seto T, Satouchi M, Tada H, Hirashima T, Asami K, Katakami N, Takada M, Yoshioka H, Shibata K, Kudoh S, Shimizu E, Saito H, Toyooka S, Nakagawa K, Fukuoka M; West Japan Oncology Group. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell Lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2010 Feb;11(2):121-8.

Yoshioka H, Mitsudomi T, et al. Final Overall Survival Results of Wjtog 3405, a Randomized Phase 3 Trial Comparing Gefitinib (G) with Cisplatin Plus Docetaxel (Cd) as the First-Line Treatment for Patients with Non-Small Cell Lung Cancer (Nsclc) Harboring Mutations of the Epidermal Growth Factor Receptor (Egfr). *Journal of Clinical Oncology*. 2014 32(15 SUPPL. 1).

Badania efektywności praktycznej

Nie zidentyfikowano żadnego opracowania spełniającego założone kryteria włączenia.

Opracowania wtórne

Lin 2018

Lin JZ, Ma SK, Wu SX, Yu SH, Li XY. A network meta-analysis of nonsmall-cell Lung cancer patients with an activating EGFR mutation: Should osimertinib be the first-line treatment?. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(30):e11569.

Holleman 2019

Holleman MS, van Tinteren H, Groen HJ, Al MJ, Uyl-de Groot CA. First-line tyrosine kinase inhibitors in EGFR mutation-positive non-small-cell Lung cancer: a network meta-analysis. *Onco Targets Ther*. 2019;12:1413-1421.

Franek 2019

Franek J, Cappelleri JC, Larkin-Kaiser KA, Wilner KD, Sandin R. Systematic review and network meta-analysis of first-line therapy for advanced EGFR-positive non-small-cell lung cancer. *Future Oncol*. 2019 Jul 12.

Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania

Badania pierwotne

Tab. 53. Prace wykluczone z przeglądu - badania pierwotne.

| Kod badania | Publikacja | Przyczyny odrzucenia |
|------------------------|---|---|
| ADJUVANT/ CTONG1104 | Zhong WZ, Wang Q, Mao WM, Xu ST, Wu L, Shen Y, Liu YY, Chen C, Cheng Y, Xu L, Wang J, Fei K, Li XF, Li J, Huang C, Liu ZD, Xu S, Chen KN, Xu SD, Liu LX, Yu P, Wang BH, Ma HT, Yan HH, Yang XN, Zhou Q, Wu YL; ADJUVANT investigators. Gefitinib versus vinorelbine plus cisplatin as adjuvant treatment for stage II-IIIa (N1-N2) EGFR-mutant NSCLC (ADJUVANT/CTONG1104): a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet Oncol. 2018 Jan;19(1):139-148. | Niewłaściwa populacja, pacjenci w stadium zaawansowania II-IIIa, po resekcji guza. Zgodnie z kryteriami włączenia do wnioskowanego programu lekowego, pacjenci, u których możliwe jest zastosowanie chirurgicznego leczenia nie kwalifikują się do terapii dakomitynibem, bądź do terapii którejkolwiek z analizowanych technologii opcjonalnych. |
| ADJUVANT/ CTONG1104 | Zhong WZ, Wang Q, Mao WM, Xu ST, Wu L, Shen Y, Liu YY, Chen C, Cheng Y, Xu L, Wang J, Fei K, Li XF, Li J, Huang C, Liu ZD, Xu S, Chen KN, Xu SD, Liu LX, Yu P, Wang BH, Ma HT, Yan HH, Yang XN, Zhou Q, Wu YL; ADJUVANT investigators. Gefitinib versus vinorelbine plus cisplatin as adjuvant treatment for stage II-IIIa (N1-N2) EGFR-mutant NSCLC (ADJUVANT/CTONG1104): a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet Oncol. 2018 Jan;19(1):139-148. | Niewłaściwa populacja, pacjenci w stadium zaawansowania II-IIIa, po resekcji guza. Zgodnie z kryteriami włączenia do wnioskowanego programu lekowego, pacjenci, u których możliwe jest zastosowanie chirurgicznego leczenia nie kwalifikują się do terapii dakomitynibem, bądź do terapii którejkolwiek z analizowanych technologii opcjonalnych. |

| Kod badania | Publikacja | Przyczyny odrzucenia |
|-------------|---|---|
| An 2016 | An C, Zhang J, Chu H, Gu C, Xiao F, Zhu F, Lu R, Shi H, Zhang H, Yi X. Study of Gefitinib and Pemetrexed as First-Line Treatment in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Harboring EGFR Mutation. Pathol Oncol Res. 2016 Oct;22(4):763-8. | Niewłaściwa interwencja - pacjenci stosowali gefitynib w skojarzeniu z pemetreksedem. |
| An 2016 | An C, Zhang J, Chu H, Gu C, Xiao F, Zhu F, Lu R, Shi H, Zhang H, Yi X. Study of Gefitinib and Pemetrexed as First-Line Treatment in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Harboring EGFR Mutation. Pathol Oncol Res. 2016 Oct;22(4):763-8. | Niewłaściwa interwencja - pacjenci stosowali gefitynib w skojarzeniu z pemetreksedem. |
| APPLE | Remon J, Menis J, Hasan B, Peric A, De Maio E, Novello S, Reck M, Berghmans T, Wasag B, Besse B, Dziadziuszko R. The APPLE Trial: Feasibility and Activity of AZD9291 (Osimertinib) Treatment on Positive PLasma T790M in EGFR-mutant NSCLC Patients. EORTC 1613. Clin Lung Cancer. 2017 Sep;18(5):583-588. | Brak wyników badania. Projekt badania APPLE, które zgodnie z informacjami przedstawionymi na clinicaltrials.gov (NCT02856893) jest jeszcze w trakcie rekrutacji pacjentów. |
| APPLE | Remon J, Menis J, Hasan B, Peric A, De Maio E, Novello S, Reck M, Berghmans T, Wasag B, Besse B, Dziadziuszko R. The APPLE Trial: Feasibility and Activity of AZD9291 (Osimertinib) Treatment on Positive PLasma T790M in EGFR-mutant NSCLC Patients. EORTC 1613. Clin Lung Cancer. 2017 Sep;18(5):583-588. | Brak wyników badania. Projekt badania APPLE, które zgodnie z informacjami przedstawionymi na clinicaltrials.gov (NCT02856893) jest jeszcze w trakcie rekrutacji pacjentów. |
| ARCHER 1050 | Wu Y, Cheng Y, Zhou X, Lee KH, Nakagawa K, Niho S, Tsuji, Rosell R, Corral J, Migliorino MR, Pluzanski A, Linke R, Sbar E, Wang T, Zhang H, Mok T. First-Line Dacomitinib versus Gefitinib in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer with EGFR Mutation Subgroups. Journal of Thoracic Oncology Vol. 12 No. 11S2 | Abstrakt do badania ARCHER 1050. W abstrakcie przedstawiono wyniki dla wybranych podgrup pacjentów tj. pacjentów z delecją eksonu 19 oraz pacjentów z mutacją L858R. Brak wyników możliwych do wykorzystania w niniejszej analizie. |

| Kod badania | Publikacja | Przyczyny odrzucenia |
|---------------|---|---|
| ARCHER 1050 | Wu Y, Cheng Y, Zhou X, Lee KH, Nakagawa K, Niho S, Tsuji, Rosell R, Corral J, Migliorino MR, Pluzanski A, Linke R, Sbar E, Wang T, Zhang H, Mok T. First-Line Dacomitinib versus Gefitinib in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer with EGFR Mutation Subgroups. <i>Journal of Thoracic Oncology</i> Vol. 12 No. 1152 | Abstrakt do badania ARCHER 1050. W abstrakcie przedstawiono wyniki dla wybranych podgrup pacjentów tj. pacjentów z delecją eksonu 19 oraz pacjentów z mutacją L858R. Brak wyników możliwych do wykorzystania w niniejszej analizie. |
| Chen 2018 | Chen WQ, Li P, Wang Q, Zhang YJ, Li HY, Jin XT, Yan S, Kou GF, Cai SL, Liu G. [A randomized controlled study of erlotinib versus pemetrexed combined with cisplatin in neoadjuvant therapy of stage IIIA EGFR-mutant Lung adenocarcinoma]. <i>Zhonghua Zhong Liu Za Zhi</i> . 2018 Feb 23;40(2):133-137. | Tekst publikacji w języku chińskim. |
| Chen 2018 | Chen WQ, Li P, Wang Q, Zhang YJ, Li HY, Jin XT, Yan S, Kou GF, Cai SL, Liu G. [A randomized controlled study of erlotinib versus pemetrexed combined with cisplatin in neoadjuvant therapy of stage IIIA EGFR-mutant Lung adenocarcinoma]. <i>Zhonghua Zhong Liu Za Zhi</i> . 2018 Feb 23;40(2):133-137. | Tekst publikacji w języku chińskim. |
| Ciuleanu 2013 | Ciuleanu T, Tsai CM, Tsao CJ, Milanowski J, Amoroso D, Heo DS, Groen HJ, Szczesna A, Chung CY, Chao TY, Middleton G, Zeaiter A, Klingelschmitt G, Klughammer B, Thatcher N. A phase II study of erlotinib in combination with bevacizumab versus chemotherapy plus bevacizumab in the first-line treatment of advanced non-squamous non-small cell Lung cancer. <i>Lung Cancer</i> . 2013 Nov;82(2):276-81. | Niewłaściwa interwencja - pacjenci stosowali erlotynib w skojarzeniu z bewacyzumabem lub chemioterapię w skojarzeniu z bewacyzumabem. |
| Ciuleanu 2013 | Ciuleanu T, Tsai CM, Tsao CJ, Milanowski J, Amoroso D, Heo DS, Groen HJ, Szczesna A, Chung CY, Chao TY, Middleton G, Zeaiter A, Klingelschmitt G, Klughammer B, Thatcher N. A phase II study of erlotinib in combination with bevacizumab versus chemotherapy plus bevacizumab in the first-line treatment of advanced non-squamous non-small cell Lung cancer. <i>Lung Cancer</i> . 2013 Nov;82(2):276-81. | Niewłaściwa interwencja - pacjenci stosowali erlotynib w skojarzeniu z bewacyzumabem lub chemioterapię w skojarzeniu z bewacyzumabem. |

| Kod badania | Publikacja | Przyczyny odrzucenia |
|--------------------|---|--|
| CTRI/2015/08/06113 | CTRI/2015/08/006113. A study to test the efficacy and safety of drugs Pemetrexed and Platinum vs Tablet Gefitinib in Lung Cancer Patients. 2015. http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2015/08/006113 , dostęp online: 2019.09.03 | Opis badania Patil 2017 przedstawiony na stronie WHO. Badanie Patil 2017 uwzględniono w niniejszej analizie i zidentyfikowano do niego pełną publikację. Na stronie WHO przedstawiono jedynie skrótowy opis badania tj. opisano analizowane interwencje, przedstawiono skrótowo kryteria włączenia i wykluczenia, przy czym nie przedstawiono żadnych wyników. |
| ENSURE | Wu Y, Zhou C, Lu S, Qin S, Pan H, Wu G, Cheng Y, Liu X, Han B, Zhu Y, Zhaoyang Z, Huang C, Chen L, Liang H, Li E, Jiang G. Erlotinib Versus Gemcitabine/Cisplatin in Chinese Patients with Egfr Mutation-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Crossover Extension and Post-Hoc Analysis of the Ensure Study. Lung Cancer 2019; 130((Wu Y.-L., syylwu@live.cn) Guangdong Lung Cancer Institute, Guangdong General Hospital and Guangdong Academy of Medical Sciences, Guangzhou, China): 18-24. | Dodatkowa publikacja do badania ENSURE (badanie włączone do niniejszej analizy), w której oceniano wybraną grupę pacjentów tj. pacjentów rekrutowanych w ośrodkach zlokalizowanych w Chinach. Ponadto w powyższej publikacji analizowano wyniki w grupie pacjentów, u których nastąpiła progresja podczas I linii leczenia erlotynibem lub chemioterapią. Brak wyników możliwych do wykorzystania w niniejszej analizie. |

| Kod badania | Publikacja | Przyczyny odrzucenia |
|------------------------|---|--|
| ENSURE | Wu Y, Zhou C, Lu S, Qin S, Pan H, Wu G, Cheng Y, Liu X, Han B, Zhu Y, Zhaoyang Z, Huang C, Chen L, Liang H, Li E, Jiang G. Erlotinib Versus Gemcitabine/Cisplatin in Chinese Patients with Egfr Mutation-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Crossover Extension and Post-Hoc Analysis of the Ensure Study. Lung Cancer 2019; 130((Wu Y.-L., syylwu@live.cn) Guangdong Lung Cancer Institute, Guangdong General Hospital and Guangdong Academy of Medical Sciences, Guangzhou, China): 18-24. | Dodatkowa publikacja do badania ENSURE (badanie włączone do niniejszej analizy), w której oceniano wybraną grupę pacjentów tj. pacjentów rekrutowanych w ośrodkach zlokalizowanych w Chinach. Ponadto w powyższej publikacji analizowano wyniki w grupie pacjentów, u których nastąpiła progresja podczas I linii leczenia erlotynibem lub chemioterapią. Brak wyników możliwych do wykorzystania w niniejszej analizie. |
| EUCTR2006-003568-73-IT | Phase III, Multicenter, Open-label, Randomized Study of Erlotinib (Tarceva) Treatment Versus Chemotherapy in Patients with Advanced Non-small-cell Carcinoma of the Lung Who Present Mutations in the Tyrosine Kinase (TK) Domain of Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) - GCEP06/01. http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-003568-73-IT | Brak dostępnych wyników badania. |
| EUCTR2008-002018-23-IT | EUCTR2008-002018-23-IT. Multicentric randomized phase III study comparing gefitinib versus platinum-based chemotherapy in EGFR FISH positive NSCLC patients (range) - range. 2008. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-002018-23/IT , dostęp online: 2019.09.03 | Badanie uwzględnione w europejskim rejestrze badań. Zgodnie z informacjami przedstawionymi na stronie rejestru, badanie zostało przedwcześnie zakończone. Ponadto na stronie rejestru nie podano żadnych wyników z powyższego badania. |

| Kod badania | Publikacja | Przyczyny odrzucenia |
|-------------|---|--|
| EVAN | Yue D, Xu S, Wang Q, Li X, Shen Y, Zhao H, Chen C, Mao W, Liu W, Liu J, Zhang L, Ma H, Li Q, Yang Y, Liu Y, Chen H, Wang C. Erlotinib versus vinorelbine plus cisplatin as adjuvant therapy in Chinese patients with stage IIIA EGFR mutation-positive non-small-cell Lung cancer (EVAN): a randomised, open-label, phase 2 trial. Lancet Respir Med. 2018 Nov;6(11):863-873. | Niewłaściwa populacja - pacjenci w stadium zaawansowania IIIA, po radykalnej resekcji guza. Zgodnie z kryteriami włączenia do wnioskowanego programu lekowego, pacjenci, u których możliwe jest zastosowanie chirurgicznego leczenia nie kwalifikują się do terapii dakomitynibem, bądź do terapii którejkolwiek z analizowanych technologii opcjonalnych. |
| EVAN | Yue D, Xu S, Wang Q, Li X, Shen Y, Zhao H, Chen C, Mao W, Liu W, Liu J, Zhang L, Ma H, Li Q, Yang Y, Liu Y, Chen H, Wang C. Erlotinib versus vinorelbine plus cisplatin as adjuvant therapy in Chinese patients with stage IIIA EGFR mutation-positive non-small-cell Lung cancer (EVAN): a randomised, open-label, phase 2 trial. Lancet Respir Med. 2018 Nov;6(11):863-873. | Niewłaściwa populacja - pacjenci w stadium zaawansowania IIIA, po radykalnej resekcji guza. Zgodnie z kryteriami włączenia do wnioskowanego programu lekowego, pacjenci u których możliwe jest zastosowanie chirurgicznego leczenia nie kwalifikują się do terapii dakomitynibem, bądź do terapii którejkolwiek z analizowanych technologii opcjonalnych. |

| Kod badania | Publikacja | Przyczyny odrzucenia |
|-------------|---|---|
| FASTACT-2 | Mok T, Ladrera G, Srimuninnimit V, Sriuranpong V, Yu CJ, Thongprasert S, Sandoval-Tan J, Lee JS, Fuerte F, Shames DS, Klughammer B, Truman M, Perez-Moreno P, Wu YL. Tumor marker analyses from the phase III, placebo-controlled, FASTACT-2 study of intercalated erlotinib with gemcitabine/platinum in the first-line treatment of advanced non-small-cell Lung cancer. Lung Cancer. 2016 Aug;98:1-8. | Dodatkowa publikacja do badania FASCAT II - badanie wykluczone z przeglądu z powodu niewłaściwej interwencji. |
| FASTACT-2 | Wu YL, Lee JS, Thongprasert S, Yu CJ, Zhang L, Ladrera G, Srimuninnimit V, Sriuranpong V, Sandoval-Tan J, Zhu Y, Liao M, Zhou C, Pan H, Lee V, Chen YM, Sun Y, Margono B, Fuerte F, Chang GC, Seetalarom K, Wang J, Cheng A, Syahrudin E, Qian X, Ho J, Kurnianda J, Liu HE, Jin K, Truman M, Bara I, Mok T. Intercalated combination of chemotherapy and erlotinib for patients with advanced stage non-small-cell Lung cancer (FASTACT-2): a randomised, double-blind trial. Lancet Oncol. 2013 Jul;14(8):777-86. | Niewłaściwa interwencja - pacjenci stosowali erlotynib w skojarzeniu z chemioterapią. |
| FASTACT-2 | Mok T, Ladrera G, Srimuninnimit V, Sriuranpong V, Yu CJ, Thongprasert S, Sandoval-Tan J, Lee JS, Fuerte F, Shames DS, Klughammer B, Truman M, Perez-Moreno P, Wu YL. Tumor marker analyses from the phase III, placebo-controlled, FASTACT-2 study of intercalated erlotinib with gemcitabine/platinum in the first-line treatment of advanced non-small-cell Lung cancer. Lung Cancer. 2016 Aug;98:1-8. | Dodatkowa publikacja do badania FASCAT II - badanie wykluczone z przeglądu z powodu niewłaściwej interwencji. |
| FASTACT-2 | Wu YL, Lee JS, Thongprasert S, Yu CJ, Zhang L, Ladrera G, Srimuninnimit V, Sriuranpong V, Sandoval-Tan J, Zhu Y, Liao M, Zhou C, Pan H, Lee V, Chen YM, Sun Y, Margono B, Fuerte F, Chang GC, Seetalarom K, Wang J, Cheng A, Syahrudin E, Qian X, Ho J, Kurnianda J, Liu HE, Jin K, Truman M, Bara I, Mok T. Intercalated combination of chemotherapy and erlotinib for patients with advanced stage non-small-cell Lung cancer (FASTACT-2): a randomised, double-blind trial. Lancet Oncol. 2013 Jul;14(8):777-86. | Niewłaściwa interwencja - pacjenci stosowali erlotynib w skojarzeniu z chemioterapią. |

| Kod badania | Publikacja | Przyczyny odrzucenia |
|-------------|---|---|
| FLAURA | Ohe Y, Imamura F, Nogami N, Okamoto I, Kurata T, Kato T, Sugawara S, Ramalingam SS, Uchida H, Hodge R, Vowler SL, Walding A, Nakagawa K. Osimertinib versus standard-of-care EGFR-TKI as first-line treatment for EGFRm advanced NSCLC: FLAURA Japanese subset. Jpn J Clin Oncol. 2019 Jan 1;49(1):29-36. | Publikacja dla badania FLAURA - badanie wykluczone ze względu na brak wyników dla odpowiednich grup pacjentów, tj. w badaniu porównywano ozimetrynib względem standardowej terapii TKI tj. gefitynibu i erlotynibu. Pacjenci z grupy kontrolnej otrzymywali gefitynib lub erlotynib. W publikacji brak jest raportowanych wyników przedstawionych oddzielnie dla pacjentów stosujących gefitynib lub erlotynib (pacjenci nie byli losowo przydzielani do tych schematów terapii). |

| Kod badania | Publikacja | Przyczyny odrzucenia |
|-------------|--|--|
| FLAURA | Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, Dechaphunkul A, Imamura F, Nogami N, Kurata T, Okamoto I, Zhou C, Cho BC, Cheng Y, Cho EK, Voon PJ, Planchard D, Su WC, Gray JE, Lee SM, Hodge R, Marotti M, Rukazenkov Y, Ramalingam SS; FLAURA Investigators. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2018 Jan 11;378(2):113-125. | Badanie wykluczone ze względu na brak wyników dla odpowiednich grup pacjentów - w badaniu porównywano ozimetrynib względem standardowej terapii TKI tj. gefitynibu i erlotynibu. Pacjenci z grupy kontrolnej otrzymywali gefitynib lub erlotynib. W publikacji brak jest wyników przedstawionych oddzielnie dla pacjentów stosujących gefitynib lub erlotynib (pacjenci nie byli losowo przydzielani do tych schematów terapii). |

| Kod badania | Publikacja | Przyczyny odrzucenia |
|-------------|---|---|
| FLAURA | Cho BC, Chewaskulyong B, Lee KH, Dechaphunkul A, Sriuranpong V, Imamura F, Nogami N, Kurata T, Okamoto I, Zhou C, Cheng Y, Cho EK, Voon PJ, Lee JS, Mann H, Saggese M, Reungwetwattana T, Ramalingam SS, Ohe Y. Osimertinib versus Standard of Care EGFR TKI as First-Line Treatment in Patients with EGFRm Advanced NSCLC: FLAURA Asian Subset. J Thorac Oncol. 2019 Jan;14(1):99-106. | Badanie wykluczone ze względu na brak wyników dla odpowiednich grup pacjentów, tj. w badaniu porównywano ozimetrynib względem standardowej terapii TKI tj. gefitynibu i erlotynibu. Pacjenci z grupy kontrolnej otrzymywali gefitynib lub erlotynib, w publikacji brak jest wyników przedstawionych oddzielnie dla pacjentów stosujących gefitynib lub erlotynib (pacjenci nie byli losowo przydzielani do tych schematów terapii). |

| Kod badania | Publikacja | Przyczyny odrzucenia |
|-------------|---|---|
| FLAURA | Ohe Y, Imamura F, Nogami N, Okamoto I, Kurata T, Kato T, Sugawara S, Ramalingam SS, Uchida H, Hodge R, Vowler SL, Walding A, Nakagawa K. Osimertinib versus standard-of-care EGFR-TKI as first-line treatment for EGFRm advanced NSCLC: FLAURA Japanese subset. Jpn J Clin Oncol. 2019 Jan 1;49(1):29-36. | Publikacja dla badania FLAURA - badanie wykluczone ze względu na brak wyników dla odpowiednich grup pacjentów, tj. w badaniu porównywano ozimetrynib względem standardowej terapii TKI tj. gefitynibu i erlotynibu. Pacjenci z grupy kontrolnej otrzymywali gefitynib lub erlotynib. W publikacji brak jest raportowanych wyników przedstawionych oddzielnie dla pacjentów stosujących gefitynib lub erlotynib (pacjenci nie byli losowo przydzielani do tych schematów terapii). |

| Kod badania | Publikacja | Przyczyny odrzucenia |
|-------------|--|--|
| FLAURA | Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, Dechaphunkul A, Imamura F, Nogami N, Kurata T, Okamoto I, Zhou C, Cho BC, Cheng Y, Cho EK, Voon PJ, Planchard D, Su WC, Gray JE, Lee SM, Hodge R, Marotti M, Rukazenkov Y, Ramalingam SS; FLAURA Investigators. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2018 Jan 11;378(2):113-125. | Badanie wykluczone ze względu na brak wyników dla odpowiednich grup pacjentów - w badaniu porównywano osimertynib względem standardowej terapii TKI tj. gefitynibu i erlotynibu. Pacjenci z grupy kontrolnej otrzymywali gefitynib lub erlotynib. W publikacji brak jest wyników przedstawionych oddzielnie dla pacjentów stosujących gefitynib lub erlotynib (pacjenci nie byli losowo przydzielani do tych schematów terapii). |

| Kod badania | Publikacja | Przyczyny odrzucenia |
|-------------|---|---|
| FLAURA | Cho BC, Chewaskulyong B, Lee KH, Dechaphunkul A, Sriuranpong V, Imamura F, Nogami N, Kurata T, Okamoto I, Zhou C, Cheng Y, Cho EK, Voon PJ, Lee JS, Mann H, Saggese M, Reungwetwattana T, Ramalingam SS, Ohe Y. Osimertinib versus Standard of Care EGFR TKI as First-Line Treatment in Patients with EGFRm Advanced NSCLC: FLAURA Asian Subset. J Thorac Oncol. 2019 Jan;14(1):99-106. | Badanie wykluczone ze względu na brak wyników dla odpowiednich grup pacjentów, tj. w badaniu porównywano ozimetrynib względem standardowej terapii TKI tj. gefitynibu i erlotynibu. Pacjenci z grupy kontrolnej otrzymywali gefitynib lub erlotynib, w publikacji brak jest wyników przedstawionych oddzielnie dla pacjentów stosujących gefitynib lub erlotynib (pacjenci nie byli losowo przydzielani do tych schematów terapii). |
| Harada 2017 | Harada D, Nogami N, Kozuki T i wsp. A Phase I Trial of Afatinib (Afa) and Bevacizumab (Bev) in Chemo-Naïve Patients (Pts) with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (Nsclc) Harboring Egfr-Mutations: Olcsg1404. Annals of Oncology 2017; 28 Respiratory Medicine, Shikoku Cancer Center, Matsuyama, Japan): x129-x130. | Niewłaściwa interwencja - pacjenci stosowali afatynib w skojarzeniu z bewacyzumabem. |
| Harada 2017 | Harada D, Nogami N, Kozuki T i wsp. A Phase I Trial of Afatinib (Afa) and Bevacizumab (Bev) in Chemo-Naïve Patients (Pts) with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (Nsclc) Harboring Egfr-Mutations: Olcsg1404. Annals of Oncology 2017; 28 Respiratory Medicine, Shikoku Cancer Center, Matsuyama, Japan): x129-x130. | Niewłaściwa interwencja - pacjenci stosowali afatynib w skojarzeniu z bewacyzumabem. |
| INVITE | Crinò L, Cappuzzo F, Zatloukal P, Reck M, Pesek M, Thompson JC, Ford HE, Hirsch FR, Varella-Garcia M, Ghiorghiu S, Duffield EL, Armour AA, Speake G, Cullen M. Gefitinib versus vinorelbine in chemotherapy-naïve elderly patients with advanced non-small-cell Lung cancer (INVITE): a randomized, phase II study. J Clin Oncol. 2008 Sep 10;26(26):4253-60. | W badaniu nie przedstawiono wyodrębnionych wyników dla pacjentów z mutacją EGFR. |

| Kod badania | Publikacja | Przyczyny odrzucenia |
|-------------|---|--|
| INVITE | Crinò L, Cappuzzo F, Zatloukal P, Reck M, Pesek M, Thompson JC, Ford HE, Hirsch FR, Varella-Garcia M, Ghiorghiu S, Duffield EL, Armour AA, Speake G, Cullen M. Gefitinib versus vinorelbine in chemotherapy-naive elderly patients with advanced non-small-cell Lung cancer (INVITE): a randomized, phase II study. <i>J Clin Oncol.</i> 2008 Sep 10;26(26):4253-60. | W badaniu nie przedstawiono wyodrębnionych wyników dla pacjentów z mutacją <i>EGFR</i> . |
| IPASS | Wu YL, Chu DT, Han B, Liu X, Zhang L, Zhou C, Liao M, Mok T, Jiang H, Duffield E, Fukuoka M. Phase III, randomized, open-label, first-line study in Asia of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell Lung cancer: evaluation of patients recruited from mainland China. <i>Asia Pac J Clin Oncol.</i> 2012 Sep;8(3):232-43. | Dodatkowa publikacja do badania IPASS (badanie włączone do niniejszej analizy), w której oceniano skuteczności i bezpieczeństwo leczenia gefitynibem/chemioterapią w wybranej grupie pacjentów tj. pacjentów rekrutowanych w ośrodkach zlokalizowanych w Chinach. Brak wyników możliwych do wykorzystania w niniejszej analizie. |
| IPASS | Wu YL, Fukuoka M, Mok TS, Saijo N, Thongprasert S, Yang JC, Chu DT, Yang JJ, Rukazenzov Y. Tumor response and health-related quality of life in clinically selected patients from Asia with advanced non-small-cell Lung cancer treated with first-line gefitinib: post hoc analyses from the IPASS study. <i>Lung Cancer.</i> 2013 Aug;81(2):280-7. | Analiza post-hoc do badania IPASS (badanie włączone do niniejszej analizy), w której analizowano wybraną grupę pacjentów tj. pacjentów, którzy wykazali odpowiedź na leczenie gefitynibem. Brak wyników możliwych do wykorzystania w niniejszej analizie. |

| Kod badania | Publikacja | Przyczyny odrzucenia |
|-------------|--|---|
| IPASS | <p>Yang JC, Wu YL, Chan V, Kurnianda J, Nakagawa K, Saijo N, Fukuoka M, McWalter G, McCormack R, Mok TS. Epidermal growth factor receptor mutation analysis in previously unanalyzed histology samples and cytology samples from the phase III Iressa Pan-ASia Study (IPASS). <i>Lung Cancer</i>. 2014 Feb;83(2):174-81.</p> | <p>Dodatkowa publikacja do badania IPASS (badanie włączone do niniejszej analizy), w której analizowano (pod względem obecności mutacji <i>EGFR</i>) próbki pobrane od pacjentów, w przypadku których za pierwszym razem status mutacji określono jako nieznan, bądź w ogóle nie określono u nich statusu mutacji. Brak wyników możliwych do wykorzystania w niniejszej analizie.</p> |
| IPASS | <p>Wu YL, Chu DT, Han B, Liu X, Zhang L, Zhou C, Liao M, Mok T, Jiang H, Duffield E, Fukuoka M. Phase III, randomized, open-label, first-line study in Asia of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell Lung cancer: evaluation of patients recruited from mainland China. <i>Asia Pac J Clin Oncol</i>. 2012 Sep;8(3):232-43.</p> | <p>Dodatkowa publikacja do badania IPASS (badanie włączone do niniejszej analizy), w której oceniano skuteczności i bezpieczeństwo leczenia gefitynibem /chemioterapią w wybranej grupie pacjentów tj. pacjentów rekrutowanych w ośrodkach zlokalizowanych w Chinach. Brak wyników możliwych do wykorzystania w niniejszej analizie.</p> |

| Kod badania | Publikacja | Przyczyny odrzucenia |
|-------------|---|--|
| IPASS | Wu YL, Fukuoka M, Mok TS, Saijo N, Thongprasert S, Yang JC, Chu DT, Yang JJ, Rukazenkov Y. Tumor response and health-related quality of life in clinically selected patients from Asia with advanced non-small-cell Lung cancer treated with first-line gefitinib: post hoc analyses from the IPASS study. <i>Lung Cancer</i> . 2013 Aug;81(2):280-7. | Analiza post-hoc do badania IPASS (badanie włączone do niniejszej analizy), w której analizowano wybraną grupę pacjentów tj. pacjentów, którzy wykazali odpowiedź na leczenie gefitynibem. Brak wyników możliwych do wykorzystania w niniejszej analizie. |
| IPASS | Yang JC, Wu YL, Chan V, Kurnianda J, Nakagawa K, Saijo N, Fukuoka M, McWalter G, McCormack R, Mok TS. Epidermal growth factor receptor mutation analysis in previously unanalyzed histology samples and cytology samples from the phase III Iressa Pan-ASia Study (IPASS). <i>Lung Cancer</i> . 2014 Feb;83(2):174-81. | Dodatkowa publikacja do badania IPASS (badanie włączone do niniejszej analizy), w której analizowano (pod względem obecności mutacji <i>EGFR</i>) próbki pobrane od pacjentów, w przypadku których za pierwszym razem status mutacji określono jako nieznany, bądź w ogóle nie określono u nich statusu mutacji. Brak wyników możliwych do wykorzystania w niniejszej analizie. |
| JO25567 | Seto T, Kato T, Nishio M, Goto K, Atagi S, Hosomi Y, Yamamoto N, Hida T, Maemondo M, Nakagawa K, Nagase S, Okamoto I, Yamanaka T, Tajima K, Harada R, Fukuoka M, Yamamoto N. Erlotinib alone or with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-squamous non-small-cell Lung cancer harbouring EGFR mutations (JO25567): an open-label, randomised, multicentre, phase 2 study. <i>Lancet Oncol</i> . 2014 Oct;15(11):1236-44. | Niewłaściwa interwencja - erlotynib stosowany w skojarzeniu z bewacyzumabem. |

| Kod badania | Publikacja | Przyczyny odrzucenia |
|----------------|---|---|
| JO25567 | Seto T, Kato T, Nishio M, Goto K, Atagi S, Hosomi Y, Yamamoto N, Hida T, Maemondo M, Nakagawa K, Nagase S, Okamoto I, Yamanaka T, Tajima K, Harada R, Fukuoka M, Yamamoto N. Erlotinib alone or with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-squamous non-small-cell Lung cancer harbouring EGFR mutations (JO25567): an open-label, randomised, multicentre, phase 2 study. Lancet Oncol. 2014 Oct;15(11):1236-44. | Niewłaściwa interwencja - erlotynib stosowany w skojarzeniu z bewacyzumabem. |
| JPRN-C00000151 | JPRN-C00000151. Phase II study of gefitinib in patients with EGFR mutation positive- advanced non-small cell lung cancer. 2005. http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-C00000151 , dostęp online: 2019.09.03 | Skrótowy opis badania na stronie WHO. Ponadto na stronie WHO zaznaczono, że powyższe badanie nie jest badaniem kontrolowanym (w badaniu analizowano jedynie gefitynib), zatem nie spełniłoby kryteriów włączenia do niniejszej analizy. |
| JPRN-C00000184 | JPRN-C00000184. Phase II study of gefitinib in untreated advanced non-small cell lung cancer with EGFR receptor mutations. 2005. http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-C00000184 , dostęp online: 2019.09.03 | Skrótowy opis badania na stronie WHO. Ponadto na stronie WHO zaznaczono, że powyższe badanie nie jest badaniem kontrolowanym (w badaniu analizowano jedynie gefitynib), zatem nie spełniłoby kryteriów włączenia do niniejszej analizy. |
| JPRN-C00000408 | JPRN-C00000408. Gefitinib monotherapy in patients with post-operative recurrent non-small-cell lung cancer with the EGFR mutation: a Phase II study. 2006. http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-C00000408 , dostęp online: 2019.09.03 | Skrótowy opis badania na stronie WHO. Ponadto na stronie WHO zaznaczono, że powyższe badanie nie jest badaniem kontrolowanym (w badaniu analizowano jedynie gefitynib), zatem nie spełniłoby kryteriów włączenia do niniejszej analizy. |

| Kod badania | Publikacja | Przyczyny odrzucenia |
|--------------------|---|--|
| JPRN-UMIN00000539 | JPRN-UMIN00000539. Phase III study of gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small cell lung cancer with EGFR mutation. 2006. http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN00000539 , dostęp online: 2019.09.03 | Opis badania WJTOG3405 przedstawiony na stronie WHO. Badanie WJTOG3405 uwzględniono w niniejszej analizie i zidentyfikowano do niego pełną publikację. Na stronie WHO przedstawiono jedynie skrótowy opis badania tj. opisano analizowane interwencje, przedstawiono skrótowo kryteria włączenia i wykluczenia, przy czym nie przedstawiono żadnych wyników. |
| JPRN-UMIN000004807 | JPRN-UMIN000004807. Phase I/II study of Gefitinib monotherapy as neo-adjuvant chemotherapy for cN2 lung adenocarcinoma with the EGFR mutation. 2010. http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004807 , dostęp online: 2019.09.03 | Skrótowy opis badania na stronie WHO. Ponadto na stronie WHO zaznaczono, że powyższe badanie nie jest badaniem kontrolowanym (w badaniu analizowano jedynie gefitynib), zatem nie spełniłoby kryteriów włączenia do niniejszej analizy. |

| Kod badania | Publikacja | Przyczyny odrzucenia |
|--------------------|--|--|
| JPRN-UMIN000004822 | JPRN-UMIN000004822. A phase II study of first-line gefitinib for advanced and recurrent EGFR mutation positive non-small cell lung cancer with high-risk factors. 2011. http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004822 , dostęp online: 2019.09.03 | Skrótowny opis badania na stronie WHO. Ponadto na stronie WHO zaznaczono, że powyższe badanie nie jest badaniem kontrolowanym (w badaniu analizowano jedynie gefitynib), zatem nie spełniłoby kryteriów włączenia do niniejszej analizy. |
| JPRN-UMIN000011472 | JPRN-UMIN000011472. Phase II study of erlotinib monotherapy for elderly patients with untreated advanced non-small cell lung cancer, 75 years-old or older, and positive EGFR mutation status (OSAKA-LCSG1303). 2013. http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011472 , dostęp online: 2019.09.03 | Skrótowny opis badania na stronie WHO. Ponadto na stronie WHO zaznaczono, że powyższe badanie nie jest badaniem kontrolowanym (w badaniu analizowano jedynie erlotynib), zatem nie spełniłoby kryteriów włączenia do niniejszej analizy. |
| JPRN-UMIN000011473 | JPRN-UMIN000011473. Phase II study of erlotinib monotherapy for patients with untreated advanced non-small cell lung cancer, poor performance status and positive EGFR mutation status (OSAKA-LCSG1304). 2013. http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011473 , dostęp online: 2019.09.03 | Skrótowny opis badania na stronie WHO. Ponadto na stronie WHO zaznaczono, że powyższe badanie nie jest badaniem kontrolowanym (w badaniu analizowano jedynie erlotynib), zatem nie spełniłoby kryteriów włączenia do niniejszej analizy. |

| Kod badania | Publikacja | Przyczyny odrzucenia |
|--------------------|--|--|
| JPRN-UMIN000014443 | JPRN-UMIN000014443. Effectiveness and feasibility of afatinibe in EGFR mutated non-small cell lung cancer patients with postoperative recurrence. Phase II study. 2014. http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014443 , dostęp online: 2019.09.03 | Skrótowy opis badania na stronie WHO. Ponadto na stronie WHO zaznaczono, że powyższe badanie nie jest badaniem kontrolowanym (w badaniu analizowano jedynie afatynib), zatem nie spełniłoby kryteriów włączenia do niniejszej analizy. |
| JPRN-UMIN000014820 | JPRN-UMIN000014820. Phase 2 study of afatinib in advanced elderly NSCLC patients harboring sensitive EGFR mutation. 2014. http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014820 , dostęp online: 2019.09.03 | Skrótowy opis badania na stronie WHO. Ponadto na stronie WHO zaznaczono, że powyższe badanie nie jest badaniem kontrolowanym (w badaniu analizowano jedynie afatynib), zatem nie spełniłoby kryteriów włączenia do niniejszej analizy. |
| JPRN-UMIN000016444 | JPRN-UMIN000016444. A phase 2 study of first line low dose afatinib in advanced non-small-cell lung cancer patients with mutated epidermal growth factor receptor. 2015. http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016444 , dostęp online: 2019.09.03 | Skrótowy opis badania na stronie WHO. Ponadto na stronie WHO zaznaczono, że powyższe badanie nie jest badaniem kontrolowanym (w badaniu analizowano jedynie afatynib), zatem nie spełniłoby kryteriów włączenia do niniejszej analizy. |
| JPRN-UMIN000017050 | JPRN-UMIN000017050. First-Line Afatinib in Patients Aged 75 or Older With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Harboring EGFR Mutation - Multicenter study on the Pharmacokinetics and pharmacogenetics of Afatinib. 2015. http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000017050 , dostęp online: 2019.09.03 | Skrótowy opis badania na stronie WHO. Ponadto na stronie WHO zaznaczono, że powyższe badanie nie jest badaniem kontrolowanym (w badaniu analizowano jedynie |

| Kod badania | Publikacja | Przyczyny odrzucenia |
|--------------------|--|--|
| | | afatynib), zatem nie spełniłoby kryteriów włączenia do niniejszej analizy. |
| JPRN-UMIN000025624 | JPRN-UMIN000025624. Phase II study of EGFR-TKI in elderly patients with lung cancer harboring EGFR gene mutation in liquid biopsy. 2017. http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000025624 , dostęp online: 2019.09.03 | Skrótowy opis badania na stronie WHO. Ponadto na stronie WHO zaznaczono, że powyższe badanie jest badaniem nierandomizowanym, zatem nie spełniłoby kryteriów włączenia do niniejszej analizy. |
| JPRN-UMIN000027338 | JPRN-UMIN000027338. A prospective, phase II trial of low-dose afatinib monotherapy for patients with EGFR, mutation-positive, non-small cell lung cancer(TORG1632). 2017. http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000027338 , dostęp online: 2019.09.03 | Skrótowy opis badania na stronie WHO. Ponadto na stronie WHO zaznaczono, że powyższe badanie nie jest badaniem kontrolowanym (w badaniu analizowano jedynie afatynib), zatem nie spełniłoby kryteriów włączenia do niniejszej analizy. |
| JPRN-UMIN000031845 | JPRN-UMIN000031845. Prospective study to investigate the resistant mechanism to afatinib treatment in EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer. 2018. http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000031845 , dostęp online: 2019.09.03 | Skrótowy opis badania na stronie WHO. Ponadto na stronie WHO zaznaczono, że powyższe badanie nie jest badaniem kontrolowanym (w badaniu analizowano jedynie afatynib), zatem nie spełniłoby kryteriów włączenia do niniejszej analizy. |

| Kod badania | Publikacja | Przyczyny odrzucenia |
|-------------|---|--|
| Kod badania | Publikacja | Przyczyny odrzucenia |
| Lee 2013 | Lee, S. M., C. Lewanski i wsp. A Randomised Placebo-Controlled Multicentre Phase II Trial of Erlotinib Plus Whole Brain Radiotherapy for Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer with Multiple Brain Metastases (Tactic). <i>Journal of thoracic oncology</i> . 2013; 8: S298-S299. | Niewłaściwa populacja - populacja pacjentów uprzednio leczonych. |
| Lee 2013 | Lee, S. M., C. Lewanski i wsp. A Randomised Placebo-Controlled Multicentre Phase II Trial of Erlotinib Plus Whole Brain Radiotherapy for Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer with Multiple Brain Metastases (Tactic). <i>Journal of thoracic oncology</i> . 2013; 8: S298-S299. | Niewłaściwa populacja - populacja pacjentów uprzednio leczonych. |
| LUX-Lung 3 | Popat S. Patient reported outcomes from LUX-Lung 3: first-line afatinib is superior to chemotherapy-would patients agree? <i>Ann Palliat Med</i> . 2014 Jan;3(1):19-21. | Dodatkowa publikacja do badania LUX-Lung 3 (badanie włączone do niniejszej analizy), w której nie raportowano żadnych dodatkowych wyników względem głównej publikacji oraz publikacji zawierającej wyniki z zakresu jakości życia pacjentów uwzględnionych w LUX-Lung 3 (publikacja Yang 2013 uwzględniona w niniejszej analizie). |

| Kod badania | Publikacja | Przyczyny odrzucenia |
|--------------|--|---|
| LUX-Lung 3 | Popat S. Patient reported outcomes from LUX-Lung 3: first-line afatinib is superior to chemotherapy-would patients agree? Ann Palliat Med. 2014 Jan;3(1):19-21. | Dodatkowa publikacja do badania LUX-Lung 3 (badanie włączone do niniejszej analizy), w której nie raportowano żadnych dodatkowych wyników względem głównej publikacji oraz publikacji zawierającej wyniki z zakresu jakości życia pacjentów uwzględnionych w LUX-Lung 3 (publikacja Yang 2013 uwzględniona w niniejszej analizie). |
| LUX-Lung 3/6 | Schuler M, Tan EH, O'Byrne K, Zhang L, Boyer M, Mok T, Hirsh V, Yang JC, Lee KH, Lu S, Shi Y, Kim SW, Laskin J, Kim DW, Arvis CD, Kölbeck K, Massey D, Märten A, Paz-Ares L, Park K. First-line afatinib vs gefitinib for patients with EGFR mutation-positive NSCLC (LUX-Lung 7): impact of afatinib dose adjustment and analysis of mode of initial progression for patients who continued treatment beyond progression. J Cancer Res Clin Oncol. 2019 Feb 19. | Analiza post-hoc do badań LUX-Lung 3 i LUX-Lung 6 (badania włączone do niniejszej analizy), w której oceniano skuteczność i bezpieczeństwo leczenia afatynibem/chemioterapią w wybranej grupie pacjentów z całego badania tj. pacjentów z przerzutami do mózgu oraz pacjentów bez przerzutów do mózgu. Brak wyników możliwych do wykorzystania w niniejszej analizie. |

| Kod badania | Publikacja | Przyczyny odrzucenia |
|--------------|--|---|
| LUX-Lung 3/6 | Wu YL, Sequist LV, Hu CP, et al. EGFR mutation detection in circulating cell-free DNA of Lung adenocarcinoma patients: analysis of LUX-Lung 3 and 6. Br J Cancer. 2016;116(2):175-185. | Dodatkowa publikacja do badań LUX-Lung 3 i LUX-Lung 6 (badania włączone do niniejszej analizy), w której oceniano wybraną grupę pacjentów tj. pacjentów w przypadku których dysponowano pobranymi próbkami krwi. Brak wyników możliwych do wykorzystania w niniejszej analizie. |
| LUX-Lung 3/6 | Schuler M, Tan EH, O'Byrne K, Zhang L, Boyer M, Mok T, Hirsh V, Yang JC, Lee KH, Lu S, Shi Y, Kim SW, Laskin J, Kim DW, Arvis CD, Kölblbeck K, Massey D, Märten A, Paz-Ares L, Park K. First-line afatinib vs gefitinib for patients with EGFR mutation-positive NSCLC (LUX-Lung 7): impact of afatinib dose adjustment and analysis of mode of initial progression for patients who continued treatment beyond progression. J Cancer Res Clin Oncol. 2019 Feb 19. | Analiza post-hoc do badań LUX-Lung 3 i LUX-Lung 6 (badania włączone do niniejszej analizy), w której oceniano skuteczność i bezpieczeństwo leczenia afatynibem/chemioterapią w wybranej grupie pacjentów z całego badania tj. pacjentów z przerzutami do mózgu oraz pacjentów bez przerzutów do mózgu. Brak wyników możliwych do wykorzystania w niniejszej analizie. |

| Kod badania | Publikacja | Przyczyny odrzucenia |
|--------------|---|---|
| LUX-Lung 3/6 | Wu YL, Sequist LV, Hu CP, et al. EGFR mutation detection in circulating cell-free DNA of Lung adenocarcinoma patients: analysis of LUX-Lung 3 and 6. Br J Cancer. 2016;116(2):175-185. | Dodatkowa publikacja do badań LUX-Lung 3 i LUX-Lung 6 (badania włączone do niniejszej analizy), w której oceniano wybraną grupę pacjentów tj. pacjentów w przypadku których dysponowano pobranymi próbkami krwi. Brak wyników możliwych do wykorzystania w niniejszej analizie. |
| LUX-Lung 6 | Wu YL, Xu CR, Hu CP, Feng J, Lu S, Huang Y, Li W, Hou M, Shi JH, Märten A, Fan J, Peil B, Zhou C. Afatinib versus gemcitabine/cisplatin for first-line treatment of Chinese patients with advanced non-small-cell Lung cancer harboring EGFR mutations: subgroup analysis of the LUX-Lung 6 trial. Onco Targets Ther. 2018 Nov 30;11:8575-8587. | Dodatkowa publikacja do badania LUX-Lung 6 (badanie włączone do niniejszej analizy), w której oceniano wybraną grupę pacjentów, tj. pacjentów rekrutowanych w ośrodkach zlokalizowanych w Chinach. Brak wyników możliwych do wykorzystania w niniejszej analizie. |
| LUX-Lung 6 | Wu YL, Xu CR, Hu CP, Feng J, Lu S, Huang Y, Li W, Hou M, Shi JH, Märten A, Fan J, Peil B, Zhou C. Afatinib versus gemcitabine/cisplatin for first-line treatment of Chinese patients with advanced non-small-cell Lung cancer harboring EGFR mutations: subgroup analysis of the LUX-Lung 6 trial. Onco Targets Ther. 2018 Nov 30;11:8575-8587. | Dodatkowa publikacja do badania LUX-Lung 6 (badanie włączone do niniejszej analizy), w której oceniano wybraną grupę pacjentów, tj. pacjentów rekrutowanych w ośrodkach zlokalizowanych w Chinach. Brak wyników możliwych do wykorzystania w niniejszej analizie. |

| Kod badania | Publikacja | Przyczyny odrzucenia |
|-------------|--|---|
| LUX-Lung 7 | Schuler M, Tan EH, O'Byrne K, Zhang L, Boyer M, Mok T, Hirsh V, Yang JC, Lee KH, Lu S, Shi Y, Kim SW, Laskin J, Kim DW, Arvis CD, Kölbeck K, Massey D, Märten A, Paz-Ares L, Park K. First-line afatinib vs gefitinib for patients with EGFR mutation-positive NSCLC (LUX-Lung 7): impact of afatinib dose adjustment and analysis of mode of initial progression for patients who continued treatment beyond progression. J Cancer Res Clin Oncol. 2019 Feb 19. | Analiza post-hoc do badania LUX-Lung 7 (badanie włączone do niniejszej analizy), w której oceniano skuteczność i bezpieczeństwo zredukowanej dawki afatynibu oraz uwzględniono ocenę pacjentów stosujących aktywne leczenie afatynibem lub gefitynibem mimo progresji choroby. Brak wyników możliwych do wykorzystania w niniejszej analizie. |
| LUX-Lung 7 | Schuler M, Tan EH, O'Byrne K, Zhang L, Boyer M, Mok T, Hirsh V, Yang JC, Lee KH, Lu S, Shi Y, Kim SW, Laskin J, Kim DW, Arvis CD, Kölbeck K, Massey D, Märten A, Paz-Ares L, Park K. First-line afatinib vs gefitinib for patients with EGFR mutation-positive NSCLC (LUX-Lung 7): impact of afatinib dose adjustment and analysis of mode of initial progression for patients who continued treatment beyond progression. J Cancer Res Clin Oncol. 2019 Feb 19. | Analiza post-hoc do badania LUX-Lung 7 (badanie włączone do niniejszej analizy), w której oceniano skuteczność i bezpieczeństwo zredukowanej dawki afatynibu oraz uwzględniono ocenę pacjentów stosujących aktywne leczenie afatynibem lub gefitynibem mimo progresji choroby. Brak wyników możliwych do wykorzystania w niniejszej analizie. |
| NEJ002 | Sato H, Inoue A, Kobayashi K, Maemondo M, Oizumi S, Isobe H, Gemma A, Saijo Y, Yoshizawa H, Hagiwara K, Nukiwa T. Low-dose gefitinib treatment for patients with advanced non-small cell Lung cancer harboring sensitive epidermal growth factor receptor mutations. J Thorac Oncol. 2011 Aug;6(8):1413-7. | Analiza post-hoc do badania NEJ002 (badanie włączone do niniejszej analizy), w której oceniano skuteczność obniżonej dawki gefitynibu. Brak wyników możliwych do wykorzystania w niniejszej analizie. |

| Kod badania | Publikacja | Przyczyny odrzucenia |
|-------------|--|---|
| NEJ002 | Watanabe S, Inoue A, Nukiwa T, Kobayashi K. Comparison of Gefitinib Versus Chemotherapy in Patients with Non-small Cell Lung Cancer with Exon 19 Deletion. <i>Anticancer Res.</i> 2015 Dec;35(12):6957-61. | Analiza post-hoc do badania NEJ002 (badanie włączone do niniejszej analizy), w której analizowano wybraną grupę pacjentów tj. pacjentów z mutacją <i>EGFR</i> - delecja w eksonie 19. Brak wyników możliwych do wykorzystania w niniejszej analizie. |
| NEJ002 | Watanabe S, Minegishi Y, Yoshizawa H, Maemondo M, Inoue A, Sugawara S, Isobe H, Harada M, Ishii Y, Gemma A, Hagiwara K, Kobayashi K. Effectiveness of gefitinib against non-small-cell Lung cancer with the uncommon <i>EGFR</i> mutations G719X and L861Q. <i>J Thorac Oncol.</i> 2014 Feb;9(2):189-94. | Analiza post-hoc do badania NEJ002 (badanie włączone do niniejszej analizy), w której porównano wybrane grupy pacjentów tj. pacjentów ze znaną vs pacjentów z nieznaną mutacją <i>EGFR</i> . Brak wyników możliwych do wykorzystania w niniejszej analizie. |
| NEJ002 | Satoh H, Inoue A, Kobayashi K, Maemondo M, Oizumi S, Isobe H, Gemma A, Saijo Y, Yoshizawa H, Hagiwara K, Nukiwa T. Low-dose gefitinib treatment for patients with advanced non-small cell Lung cancer harboring sensitive epidermal growth factor receptor mutations. <i>J Thorac Oncol.</i> 2011 Aug;6(8):1413-7. | Analiza post-hoc do badania NEJ002 (badanie włączone do niniejszej analizy), w której oceniano skuteczność obniżonej dawki gefitynibu. Brak wyników możliwych do wykorzystania w niniejszej analizie. |

| Kod badania | Publikacja | Przyczyny odrzucenia |
|---------------------|---|---|
| NEJ002 | Watanabe S, Inoue A, Nukiwa T, Kobayashi K. Comparison of Gefitinib Versus Chemotherapy in Patients with Non-small Cell Lung Cancer with Exon 19 Deletion. <i>Anticancer Res.</i> 2015 Dec;35(12):6957-61. | Analiza post-hoc do badania NEJ002 (badanie włączone do niniejszej analizy), w której analizowano wybraną grupę pacjentów tj. pacjentów z mutacją <i>EGFR</i> - delecja w eksonie 19. Brak wyników możliwych do wykorzystania w niniejszej analizie. |
| NEJ002 | Watanabe S, Minegishi Y, Yoshizawa H, Maemondo M, Inoue A, Sugawara S, Isobe H, Harada M, Ishii Y, Gemma A, Hagiwara K, Kobayashi K. Effectiveness of gefitinib against non-small-cell Lung cancer with the uncommon <i>EGFR</i> mutations G719X and L861Q. <i>J Thorac Oncol.</i> 2014 Feb;9(2):189-94. | Analiza post-hoc do badania NEJ002 (badanie włączone do niniejszej analizy), w której porównano wybrane grupy pacjentów tj. pacjentów ze znaną vs pacjentów z nieznaną mutacją <i>EGFR</i> . Brak wyników możliwych do wykorzystania w niniejszej analizie. |
| NEJ005/ TCOG0902 | Sugawara S, Oizumi S, Minato K, Harada T, Inoue A, Fujita Y, Maemondo M, Yoshizawa H, Ito K, Gemma A, Nishitsuji M, Harada M, Isobe H, Kinoshita I, Morita S, Kobayashi K, Hagiwara K, Kurihara M, Nukiwa T; North East Japan Study Group and Tokyo Cooperative Oncology Group. Randomized phase II study of concurrent versus sequential alternating gefitinib and chemotherapy in previously untreated non-small cell Lung cancer with sensitive <i>EGFR</i> mutations: NEJ005/TCOG0902. <i>Ann Oncol.</i> 2015 May;26(5):888-94. | Niewłaściwa interwencja - gefitynib stosowany w skojarzeniu z chemioterapią. |
| NEJ005/ TCOG0902 | Sugawara S, Oizumi S, Minato K, Harada T, Inoue A, Fujita Y, Maemondo M, Yoshizawa H, Ito K, Gemma A, Nishitsuji M, Harada M, Isobe H, Kinoshita I, Morita S, Kobayashi K, Hagiwara K, Kurihara M, Nukiwa T; North East Japan Study Group and Tokyo Cooperative Oncology Group. Randomized phase II study of concurrent versus sequential alternating gefitinib and chemotherapy in previously untreated non-small cell Lung cancer with sensitive <i>EGFR</i> mutations: NEJ005/TCOG0902. <i>Ann Oncol.</i> 2015 May;26(5):888-94. | Niewłaściwa interwencja - gefitynib stosowany w skojarzeniu z chemioterapią. |

| Kod badania | Publikacja | Przyczyny odrzucenia |
|--------------|--|--|
| Passaro 2013 | Passaro A, Gori B, de Marinis F. Afatinib as first-line treatment for patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring EGFR mutations: focus on LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6 phase III trials. <i>Journal of thoracic disease</i> , 2013 5(4), 383-384. | Dodatkowa publikacja do badań LUX-Lung 3 oraz Lux-Lung 6 (badania włączone do niniejszej analizy), w której nie raportowano żadnych dodatkowych wyników względem publikacji włączonych do niniejszej analizy. |
| RECEL | Xing L, Wu G I wsp. A Multicenter, Randomized, Open-Label, Phase Ii Trial of Erlotinib Versus Etoposide Plus Cisplatin with Concurrent Radiotherapy in Unresectable Stage Iii Non-Small Cell Lung Cancer (Nsclc) with Epidermal Growth Factor Receptor (Egfr) Activating Mutation. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 35(15). | Abstrakt do badania RECEL. W badaniu RECEL uwzględniono niewłaściwą populację, tj. pacjenci wraz z aktywnym leczeniem otrzymywali jednocześnie radioterapię. Zgodnie z kryteriami włączenia do wnioskowanego programu lekowego, pacjenci u których można zastosować radioterapię nie kwalifikują się do terapii dakomitynibem, bądź do terapii którejkolwiek z analizowanych technologii opcjonalnych. |

| Kod badania | Publikacja | Przyczyny odrzucenia |
|-------------|--|---|
| RECEL | Xing L, Zhuo M i wsp. A Multicenter, Randomized, Openlabel, Phase Ii Trial of Erlotinibversus Etoposideplus Cisplatinwith Concurrent Radiotherapy in Unresectablestage Iii Non-Smallcell Lung Cancer (Nslc) with Activating Mutation of Epidermal Growth Factor Receptor (Egfr) in Exon 19 or 21(Recel, Ml28545, Nct01714908). Journal of thoracic oncology. 2013; 8: S559-S560. | Abstrakt do badania RECEL. W badaniu RECEL uwzględniono niewłaściwą populację, tj. pacjenci wraz z aktywnym leczeniem otrzymywali jednocześnie radioterapię. Zgodnie z kryteriami włączenia do wnioskowanego programu lekowego, pacjenci, u których można zastosować radioterapię nie kwalifikują się do terapii dakomitynibem, bądź do terapii którejkolwiek z analizowanych technologii opcjonalnych. |
| RECEL | Xing L, Wu G I wsp. A Multicenter, Randomized, Open-Label, Phase Ii Trial of Erlotinib Versus Etoposide Plus Cisplatin with Concurrent Radiotherapy in Unresectable Stage Iii Non-Small Cell Lung Cancer (Nslc) with Epidermal Growth Factor Receptor (Egfr) Activating Mutation. Journal of Clinical Oncology 35(15). | Abstrakt do badania RECEL. W badaniu RECEL uwzględniono niewłaściwą populację, tj. pacjenci wraz z aktywnym leczeniem otrzymywali jednocześnie radioterapię. Zgodnie z kryteriami włączenia do wnioskowanego programu lekowego, pacjenci, u których można zastosować radioterapię nie kwalifikują się do terapii dakomitynibem, bądź do terapii którejkolwiek z analizowanych technologii opcjonalnych. |

| Kod badania | Publikacja | Przyczyny odrzucenia |
|------------------|--|---|
| RECEL | Xing L, Zhuo M i wsp. A Multicenter, Randomized, Openlabel, Phase II Trial of Erlotinib versus Etoposide plus Cisplatin with Concurrent Radiotherapy in Unresectable Stage III Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) with Activating Mutation of Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) in Exon 19 or 21 (RECEL, NCT01714908). <i>Journal of thoracic oncology</i> . 2013; 8: 5559-5560. | Abstrakt do badania RECEL. W badaniu RECEL uwzględniono niewłaściwą populację, tj. pacjenci wraz z aktywnym leczeniem otrzymywali jednocześnie radioterapię. Zgodnie z kryteriami włączenia do wnioskowanego programu lekowego, pacjenci, u których można zastosować radioterapię nie kwalifikują się do terapii dakomitynibem, bądź do terapii którejkolwiek z analizowanych technologii opcjonalnych. |
| Schuler 2019 | Schuler M, Paz-Ares L, Sequist LV, Hirsh V, Lee KH, Wu YL, Lu S, Zhou C, Feng J, Ellis SH, Samuelsen CH, Tang W, Märten A, Ehrnrooth E, Park K, Yang JC. First-line afatinib for advanced EGFRm+ NSCLC: Analysis of long-term responders in the LUX-Lung 3, 6, and 7 trials. <i>Lung Cancer</i> . 2019 Jul;133:10-19. | Dodatkowa publikacja do badania LUX-Lung, w która nie zawiera dodatkowych wyników możliwych do wykorzystania w analizie. |
| Stinchcombe 2011 | Stinchcombe TE, Roder J, Peterman AH, Grigorieva J, Lee CB, Moore DT, Socinski MA. A retrospective analysis of VeriStrat status on outcome of a randomized phase II trial of first-line therapy with gemcitabine, erlotinib, or the combination in elderly patients (age 70 years or older) with stage IIIB/IV non-small-cell Lung cancer. <i>J Thorac Oncol</i> . 2013 Apr;8(4):443-51. | Niewłaściwa populacja. Publikacja do badania Stinchcombe 2011, do którego włączano pacjentów bez względu na status mutacji EGFR. |

| Kod badania | Publikacja | Przyczyny odrzucenia |
|------------------|---|--|
| Stinchcombe 2011 | Stinchcombe TE, Peterman AH, Lee CB, Moore DT, Beaumont JL, Bradford DS, Bakri K, Taylor M, Crane JM, Schwartz G, Hensing TA, McElroy E Jr, Niell HB, Harper HD, Pal S, Socinski MA. A randomized phase II trial of first-line treatment with gemcitabine, erlotinib, or gemcitabine and erlotinib in elderly patients (age ≥ 70 years) with stage IIIB/IV non-small cell Lung cancer. <i>J Thorac Oncol.</i> 2011 Sep;6(9):1569-77. | Niewłaściwa populacja. Do badania włączano pacjentów bez względu na status mutacji <i>EGFR</i> . W badaniu podkreślono, że w trakcie jego projektowania, rola mutacji <i>EGFR</i> w I linii leczenia NDRP była nieznana. |
| Stinchcombe 2011 | Stinchcombe TE, Roder J, Peterman AH, Grigorieva J, Lee CB, Moore DT, Socinski MA. A retrospective analysis of VeriStrat status on outcome of a randomized phase II trial of first-line therapy with gemcitabine, erlotinib, or the combination in elderly patients (age 70 years or older) with stage IIIB/IV non-small-cell Lung cancer. <i>J Thorac Oncol.</i> 2013 Apr;8(4):443-51. | Niewłaściwa populacja. Publikacja do badania Stinchcombe 2011, do którego włączano pacjentów bez względu na status mutacji <i>EGFR</i> . |
| Stinchcombe 2011 | Stinchcombe TE, Peterman AH, Lee CB, Moore DT, Beaumont JL, Bradford DS, Bakri K, Taylor M, Crane JM, Schwartz G, Hensing TA, McElroy E Jr, Niell HB, Harper HD, Pal S, Socinski MA. A randomized phase II trial of first-line treatment with gemcitabine, erlotinib, or gemcitabine and erlotinib in elderly patients (age ≥ 70 years) with stage IIIB/IV non-small cell Lung cancer. <i>J Thorac Oncol.</i> 2011 Sep;6(9):1569-77. | Niewłaściwa populacja. Do badania włączano pacjentów bez względu na status mutacji <i>EGFR</i> . W badaniu podkreślono, że w trakcie jego projektowania, rola mutacji <i>EGFR</i> w I linii leczenia NDRP była nieznana. |
| SWOG S1403 | Goldberg S, Moon J, Lilenbaum R, Politi K, Melnick MA, Stinchcombe T, Horn L, Chen E, Miao J, Redman M, Kelly K, Gandara DR. Afatinib with or without Cetuximab for First-Line Treatment of Egfr-Mutant Nscl: Interim Safety Results of Swog S1403. <i>Journal of Thoracic Oncology</i> 2017; 12(1): S1220-S1221. | Niewłaściwa interwencja - pacjenci stosowali afatynib w skojarzeniu z cetuksymabem. |
| SWOG S1403 | Goldberg S, Moon J, Lilenbaum R, Politi K, Melnick MA, Stinchcombe T, Horn L, Chen E, Miao J, Redman M, Kelly K, Gandara DR. Afatinib with or without Cetuximab for First-Line Treatment of Egfr-Mutant Nscl: Interim Safety Results of Swog S1403. <i>Journal of Thoracic Oncology</i> 2017; 12(1): S1220-S1221. | Niewłaściwa interwencja - pacjenci stosowali afatynib w skojarzeniu z cetuksymabem. |

| Kod badania | Publikacja | Przyczyny odrzucenia |
|-------------|---|---|
| TRIBUTE | Herbst RS, Prager D, Hermann R, Fehrenbacher L, Johnson BE, Sandler A, Kris MG, Tran HT, Klein P, Li X, Ramies D, Johnson DH, Miller VA; TRIBUTE Investigator Group. TRIBUTE: a phase III trial of erlotinib hydrochloride (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced non-small-cell Lung cancer. J Clin Oncol. 2005 Sep 1;23(25):5892-9. | Niewłaściwa populacja - pacjenci bez mutacji EGFR. |
| TRIBUTE | Herbst RS, Prager D, Hermann R, Fehrenbacher L, Johnson BE, Sandler A, Kris MG, Tran HT, Klein P, Li X, Ramies D, Johnson DH, Miller VA; TRIBUTE Investigator Group. TRIBUTE: a phase III trial of erlotinib hydrochloride (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced non-small-cell Lung cancer. J Clin Oncol. 2005 Sep 1;23(25):5892-9. | Niewłaściwa populacja - pacjenci bez mutacji EGFR. |
| Yang 2014 | Yang JC, Kang JH, Mok T, Ahn MJ, Srimuninnimit V, Lin CC, Kim DW, Tsai CM, Barraclough H, Altug S, Orlando M, Park K. First-line pemetrexed plus cisplatin followed by gefitinib maintenance therapy versus gefitinib monotherapy in East Asian patients with locally advanced or metastatic non-squamous non-small cell Lung cancer: a randomised, phase 3 trial. Eur J Cancer. 2014 Sep;50(13):2219-30. | Niewłaściwa interwencja. Pacjenci z grupy chemioterapii stosowali chemioterapię przez maksymalnie 6 cykli, następnie pacjenci, u których nie nastąpiła progresja choroby, w fazie podtrzymania otrzymywali gefitynib (61% pacjentów z grupy chemioterapii otrzymało gefitynib w fazie podtrzymania). W badaniu podano wyniki dla porównania pemetreksed/cisplaty + gefitynib (w fazie podtrzymania) vs gefitynib w monoterapii. |
| Yang 2014 | Yang JC, Srimuninnimit V, Ahn M, Lin C, Kim S, Tsai C, Mok T, Orlando M, Puri T, Wang X, Park K. First-Line Pemetrexed Plus Cisplatin Followed by Gefitinib Maintenance Therapy Versus Gefitinib Monotherapy in East Asian Never-Smoker Patients with Locally Advanced or Metastatic Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer: Final Overall Survival Results from a Randomized Phase 3 Study. J Thorac Oncol 2016; 11(3): 370-379. | Publikacja do badania Yang 2014 - badanie wykluczone z analizy ze względu na niewłaściwą interwencję. |

| Kod badania | Publikacja | Przyczyny odrzucenia |
|-------------|---|---|
| Yang 2014 | Yang JC, Kang JH, Mok T, Ahn MJ, Srimuninnimit V, Lin CC, Kim DW, Tsai CM, Barraclough H, Altug S, Orlando M, Park K. First-line pemetrexed plus cisplatin followed by gefitinib maintenance therapy versus gefitinib monotherapy in East Asian patients with locally advanced or metastatic non-squamous non-small cell Lung cancer: a randomised, phase 3 trial. Eur J Cancer. 2014 Sep;50(13):2219-30. | Niewłaściwa interwencja. Pacjenci z grupy chemioterapii stosowali chemioterapie przez maksymalnie 6 cykli, następnie pacjenci, u których nie nastąpiła progresja choroby, w fazie podtrzymania otrzymywali gefitynib (61% pacjentów z grupy chemioterapii otrzymało gefitynib w fazie podtrzymania). W badaniu podano wyniki dla porównania pemetreksed/cisplaty + gefitynib (w fazie podtrzymania) vs gefitynib w monoterapii. |
| Yang 2014 | Yang JC, Srimuninnimit V, Ahn M, Lin C, Kim S, Tsai C, Mok T, Orlando M, Puri T, Wang X, Park K. First-Line Pemetrexed Plus Cisplatin Followed by Gefitinib Maintenance Therapy Versus Gefitinib Monotherapy in East Asian Never-Smoker Patients with Locally Advanced or Metastatic Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer: Final Overall Survival Results from a Randomized Phase 3 Study. J Thorac Oncol 2016; 11(3): 370-379. | Publikacja do badania Yang 2014 - badanie wykluczone z analizy ze względu na niewłaściwą interwencję. |
| Zhu 2016 | Zhu Y, Du Y, Liu H, Ma T, Shen Y, Pan Y. Study of efficacy and safety of pulsatile administration of high-dose gefitinib or erlotinib for advanced non-small cell Lung cancer patients with secondary drug resistance: A single center, single arm, phase II clinical trial. Thorac Cancer. 2016 Nov; 7(6):663-669. | Niewłaściwa populacja - populacja pacjentów uprzednio leczonych. |
| Zhu 2016 | Zhu Y, Du Y, Liu H, Ma T, Shen Y, Pan Y. Study of efficacy and safety of pulsatile administration of high-dose gefitinib or erlotinib for advanced non-small cell Lung cancer patients with secondary drug resistance: A single center, single arm, phase II clinical trial. Thorac Cancer. 2016 Nov; 7(6):663-669. | Niewłaściwa populacja - populacja pacjentów uprzednio leczonych. |

Badania efektywności praktycznej

Na etapie przeglądu abstraktów nie zidentyfikowano żadnego opracowania spełniającego założone kryteria włączenia i wykluczenia.

Opracowania wtórne

Tab. 54. Prace wykluczone z przeglądu - opracowania wtórne.

| Kod badania | Publikacja | Przyczyny odrzucenia |
|-----------------|---|--|
| Greenhalgh 2016 | Greenhalgh J, Dwan K, Boland A, Bates V, Vecchio F, Dundar Y, Jain P, Green JA. First-line treatment of advanced epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation positive non-squamous non-small cell Lung cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 5. | W przeglądzie nie uwzględniono żadnych badań dla dakomitynibu. |
| Zhang 2017 | Zhang Y, Zhang Z, Huang X, Kang S, Chen G, Wu M, Miao S, Huang Y, Zhao H, Zhang L. Therapeutic Efficacy Comparison of 5 Major EGFR-TKIs in Advanced EGFR-positive Non-Small-cell Lung Cancer: A Network Meta-analysis Based on Head-to-Head Trials. Clin Lung Cancer. 2017 Sep;18(5):e333-e340. | W przeglądzie uwzględniono jedynie dwa badania dla dakomitynibu, przeprowadzone w populacji pacjentów stosujących dakomitynib od II linii leczenia. Nie włączono badań przeprowadzonych w I linii leczenia EGFR+ NDRP. |
| Ellis 2015 | Ellis PM, Coakley N, Feld R, Kuruvilla S, Ung YC. Use of the epidermal growth factor receptor inhibitors gefitinib, erlotinib, afatinib, dacomitinib, and icotinib in the treatment of non-small-cell Lung cancer: a systematic review. Curr Oncol. 2015 Jun;22(3):e183-215. | W przeglądzie uwzględniono jedynie jedno badanie dla dakomitynibu, przeprowadzone w populacji pacjentów stosujących dakomitynib od II linii leczenia. Nie włączono badań przeprowadzonych w I linii leczenia EGFR+ NDRP. |
| Liao 2015 | Liao BC, Lin CC, Yang JC. Second and third-generation epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in advanced nonsmall cell Lung cancer. Curr Opin Oncol. 2015 Mar;27(2):94-101. | W przeglądzie uwzględniono jedynie trzy badania dla dakomitynibu, przeprowadzone w populacji pacjentów stosujących dakomitynib od II linii leczenia. Nie włączono badań przeprowadzonych w I linii leczenia EGFR+ NDRP. |
| Zhou 2016 | Zhou C, Yao LD. Strategies to Improve Outcomes of Patients with EGRF-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer: Review of the Literature. J Thorac Oncol. 2016 Feb;11(2):174-86. | W przeglądzie nie ma wyników dla dakomitynibu. |
| Takeda 2019 | Takeda M, Nakagawa K. First- and Second-Generation EGFR-TKIs Are All Replaced to Osimertinib in Chemo-Naive EGFR Mutation-Positive Non-Small Cell Lung Cancer? Int J Mol Sci. 2019 Jan 3;20(1). | Praca nie nosi znamion przeglądu systematycznego. |
| Jotte 2015 | Jotte RM, Spigel DR. Advances in molecular-based personalized non-small-cell Lung cancer therapy: targeting epidermal growth factor receptor and mechanisms of resistance. Cancer Med. 2015 Nov;4(11):1621-32. | Praca nie nosi znamion przeglądu systematycznego. |

| Kod badania | Publikacja | Przyczyny odrzucenia |
|-------------|---|---|
| Liu 2014 | Liu SV, Subramaniam D, Cyriac GC, Abdul-Khalek FJ, Giaccone G. Emerging protein kinase inhibitors for non-small cell Lung cancer. <i>Expert Opin Emerg Drugs</i> . 2014 Mar;19(1):51-65. | Praca nie nosi znamion przeglądu systematycznego. |
| Liao 2013 | Liao BC, Lin CC, Yang JC. First-line management of EGFR-mutated advanced Lung adenocarcinoma: recent developments. <i>Drugs</i> . 2013 Mar;73(4):357-69. | W przeglądzie brak jest wyszczególnionych wyników dla dakomitynibu. |
| Köhler 2013 | Köhler J, Schuler M. Afatinib, erlotinib and gefitinib in the first-line therapy of EGFR mutation-positive Lung adenocarcinoma: a review. <i>Onkologie</i> . 2013;36(9):510-8. | W przeglądzie nie ma wyników dla dakomitynibu. |
| Loong 2018 | Loong HH, Kwan SS, Mok TS, Lau YM. Therapeutic Strategies in EGFR Mutant Non-Small Cell Lung Cancer. <i>Curr Treat Options Oncol</i> . 2018 Sep 29;19(11):58. | Praca nie nosi znamion przeglądu systematycznego. |
| Li 2019 | Li J, Gu J. Diarrhea with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in cancer patients: A meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Crit Rev Oncol Hematol</i> . 2019 Feb;134:31-38. | W przeglądzie uwzględniono jedynie jedno badanie dla dakomitynibu, przeprowadzone w populacji pacjentów stosujących dakomitynib od II linii leczenia. Nie włączono badań przeprowadzonych w I linii leczenia <i>EGFR+</i> NDRP. |
| Li 2018 | Li J, Sun W. Fatigue with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in cancer patients: A meta-analysis of randomized controlled trials. <i>J Chemother</i> . 2018 Oct - Dec;30(6-8):323-331. | W przeglądzie uwzględniono jedynie jedno badanie dla dakomitynibu, przeprowadzone w populacji pacjentów stosujących dakomitynib od II linii leczenia. Nie włączono badań przeprowadzonych w I linii leczenia <i>EGFR+</i> NDRP. |

Aneks 4. Wyniki wyszukiwania rejestrów badań klinicznych

clinicaltrials.gov

Tab. 55. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie ClinicalTrials.gov.

| NCT | Nazwa badania | Interwencja | Komparator | Wyniki na stronie rejestru | Zidentyfikowane publikacje | Status badania |
|-------------|--|-------------|---------------|----------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| NCT00322452 | First Line IRESSA™ Versus Carboplatin/Paclitaxel in Asia (IPASS) | Gefitynib | Chemioterapia | Dostępne | Wu 2017 Mok 2009 | Zakończone |
| NCT00349219 | TORCH: A Study of Tarceva or Chemotherapy for the Treatment of Advanced Non Small Cell Lung Cancer (TORCH) | Erlotynib | Chemioterapia | Brak | Gridelli 2012 Di Maio 2012 | Zakończone |
| NCT00446225 | Phase III Study (Tarceva®) vs Chemotherapy to Treat Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) in Patients With Mutations in the TK Domain of EGFR | Erlotynib | Chemioterapia | Brak | Rosset 2012 | Zakończone |
| NCT00874419 | Erlotinib Versus Gemcitabine/Carboplatin in Chemo-naïve Stage IIIB/IV Non-Small Cell Lung Cancer Patients With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Exon 19 or 21 Mutation (ML20981) | Erlotynib | Chemioterapia | Brak | Zhou 2011 Zhou 2015 | Zakończone |
| NCT00949650 | BIBW 2992 (Afatinib) Versus Chemotherapy as First Line Treatment in NSCLC With EGFR Mutation | Afatynib | Chemioterapia | Dostępne | Sequist 2013 Yang 2013 | Zakończone |
| NCT01121393 | BIBW 2992 (Afatinib) vs Gemcitabine-cisplatin in 1st Line Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) | Afatynib | Chemioterapia | Dostępne | Wu 2014 Wu 2018 Yang 2015 | Zakończone |
| NCT01121393 | Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell Lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial | Afatynib | Chemioterapia | Dostępne | Wu 2015 | Zakończone |
| NCT01466660 | LUX-Lung 7: A Phase IIb Trial of Afatinib(BIBW2992) Versus Gefitinib for the Treatment of 1st Line EGFR Mutation Positive Adenocarcinoma of the Lung | Afatynib | Gefitynib | Dostępne | Paz-Ares 2017 Park 2016 | Aktywne (rekrutacja zakończona) |

| NCT | Nazwa badania | Interwencja | Komparator | Wyniki na stronie rejestru | Zidentyfikowane publikacje | Status badania |
|-------------|--|-------------|------------|----------------------------|----------------------------|---------------------------------|
| NCT01774721 | ARCHER 1050: A Randomized, Open-Label Phase 3 Efficacy and Safety Study Of Dacomitinib (PF-00299804) Vs. Gefitinib For The First-Line Treatment Of Locally Advanced or Metastatic NSCLC In Subjects With EGFR-Activating Mutations | Dakomitynib | Gefitynib | Dostępne | Wu 2017 | Aktywne (rekrutacja zakończona) |

clinicaltrialsregister.eu

Tab. 56. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie clinicaltrialsregister.eu.

| Numer kodowy protokołu sponsora | Nazwa badania | Interwencja | Komparator | Wyniki na stronie rejestru | Zidentyfikowane publikacje | Status badania |
|---------------------------------|---|-------------|---------------|----------------------------|----------------------------|--|
| DP312804 | ARCHER 1050: a randomized, open-label, phase 3, efficacy and safety study of dacomitinib (PF 00299804) versus gefitinib for the first line treatment of locally advanced or metastatic non small cell Lung cancer in subjects with epidermal growth factor receptor (EGFR) activating mutation(s) | Dakomitynib | Gefitynib | Dostępne | Brak | Hiszpania – zakończone; Włochy i Polska – badanie trwa |
| 1200.32 | LUX-Lung 3; A randomised, open-label, phase III study of BIBW 2992 versus chemotherapy as first-line treatment for patients with stage IIIB or IV adenocarcinoma of the Lung harbouring an EGFR-activating mutation | Afatynib | Chemioterapia | Dostępne | Brak | Irlandia, Francja, Wielka Brytania, Belgia, Austria, Niemcy, Węgry – zakończone; Włochy – przedwcześnie zakończone |
| TORCH | An international multicenter randomized phase III study of first-line Erlotinib followed by second-line Cisplatin Gemcitabine versus first-line Cisplatin Gemcitabine followed by second-line Erlotinib in advanced non small cell lung cancer. | Afatynib | Chemioterapia | Brak | Brak | Włochy – badanie trwa. |

Aneks 5. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych pierwotnych badaniach klinicznych

Tab. 57. Kryteria włączenia i wykluczenia.

| Badanie | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia |
|---------------------------|--|---|
| Dakomitynib vs gefitynib | | |
| ARCHER 1050 | <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 18 lat (lub ≥ 20 lat w przypadku pacjentów z Japonii i Korei Południowej); • potwierdzony histologicznie lub cytologicznie nowo zdiagnozowany NDRP w stadium IIIB/IV lub nawrotowy NDRP; • co najmniej jedna mierzalna zmiana (zmiana, która nie była wcześniej napromieniana) wg kryteriów RECIST (wersja 1.1); • obecność co najmniej jednej udokumentowanej aktywującej mutacji <i>EGFR</i>; • stan sprawności wg ECOG w zakresie 0-1; • właściwe funkcjonowanie układu hematologicznego, wątroby i nerek; • dostępność materiału histopatologicznego niezbędnego do potwierdzenia obecności mutacji <i>EGFR</i>. | <ul style="list-style-type: none"> • rozpoznanie histopatologiczne i/lub cytologiczne raka drobnokomórkowego lub rakowiaka; • nietypowe mutacje <i>EGFR</i>; • przerzuty do mózgu lub opon mózgowo-rdzeniowych w wywiadzie; • obecność lub wywiad w kierunku niezakaźnego zapalenia płuc lub śródmiąższowej choroby płuc; • jakiegokolwiek wcześniejsze systemowe leczenie przeciwnowotworowe miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego NDRP; • wcześniejsza terapia <i>EGFR</i> TKI lub jakimkolwiek TKI; • obecność istotnych klinicznie nieprawidłowości sercowo-naczyniowych. |
| Afatynib vs chemioterapia | | |
| LUX-Lung 3 | <ul style="list-style-type: none"> • potwierdzony w badaniu histopatologicznym gruczolakorak płuca stopnia IIIB (z cytologicznie potwierdzonym wysiękiem opłucnowym lub wysiękiem osierdziowym) lub stopnia IV (mieszana histologia dopuszczona, jeśli dominujący jest gruczolakorak); | <ul style="list-style-type: none"> • wcześniejsza chemioterapia NDRP nawracającego lub z przerzutami. Neoadjuwantowa lub adjuwantowa chemioterapia jest dozwolona, jeśli upłynęło co najmniej 12 miesięcy od zakończenia chemioterapii do randomizacji; • wcześniejsze leczenie ukierunkowane na <i>EGFR</i>; • radioterapia lub zabieg chirurgiczny (inny niż biopsja) w ciągu 4 tygodni przed randomizacją; |

| Badanie | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia |
|------------|---|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> • mutacja <i>EGFR</i> wykryta przez centralną analizę laboratoryjną materiału biopsyjnego guza; • mierzalna choroba według RECIST 1.1.; • stan sprawności wg ECOG 0 lub 1; • wiek ≥ 18 lat; • przewidywana długość życia co najmniej trzy miesiące; • pisemna zgoda zgodna z międzynarodową konferencją na temat wytycznych w sprawie harmonizacji - dobrej praktyki klinicznej. | <ul style="list-style-type: none"> • aktywne przerzuty do mózgu; • wszelkie inne obecne nowotwory złośliwe lub nowotwory złośliwe rozpoznane w ciągu ostatnich pięciu lat; • rozpoznana wcześniej choroba śródmiąższowa płuc; • znaczące lub niedawne ostre zaburzenia żołądkowo-jelitowe z biegunką jako głównym objawem; • obecność istotnych klinicznie nieprawidłowości sercowo-naczyniowych; • wszelkie inne współistniejące poważne choroby lub zaburzenia czynności narządów; • nieprawidłowa bezwzględna liczba neutrofilów i liczba płytek krwi; • nieprawidłowa czynność wątroby i nerek; • aktywne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B, aktywne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C lub nosicielstwo wirusa HIV. |
| LUX-Lung 6 | <ul style="list-style-type: none"> • potwierdzone histopatologicznie rozpoznanie stadium IIIB (z cytologicznie potwierdzonym wysiękiem opłucnowym lub wysiękiem osierdziowym) lub stadium IV gruczolakoraka płuca (mieszana histologia dopuszczona, jeśli dominujący jest gruczolakorak); • mutacja <i>EGFR</i> wykryta przez centralną analizę laboratoryjną materiału biopsyjnego guza; • mierzalna choroba według RECIST w wersji 1.1.; • stan sprawności wg ECOG 0 lub 1; • wiek ≥ 18 lat; • średnia prognozowana długość życia co najmniej 3 miesiące; • pisemna zgoda zgodna z wytycznymi ICH-GCP. | <ul style="list-style-type: none"> • wcześniejsza chemioterapia NDRP z nawrotami lub przerzutami. Neoadjuwantowa lub uzupełniająca chemioterapia była dozwolona, jeśli upłynęło co najmniej 12 miesięcy między zakończeniem chemioterapii a randomizacją; • wcześniejsze leczenie skierowane przeciw <i>EGFR</i>; • radioterapia lub zabieg chirurgiczny (inny niż biopsja) w ciągu 4 tygodni przed randomizacją; • aktywne przerzuty do mózgu (definiowane jako stabilne przez <4 tygodnie lub objawowe, lub wymagające leczenia lekami przeciwdrgawkowymi lub steroidami, lub choroba leptomeningealna); |

| Badanie | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia |
|---------|--------------------|---|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • wszelkie inne obecne nowotwory złośliwe lub nowotwory złośliwe rozpoznane w ciągu ostatnich 5 lat (inne niż rak skóry inny niż czerniak i rak szyjki macicy in situ); • rozpoznana wcześniej choroba śródmiąższowa płuc; • znaczące lub niedawne ostre zaburzenia żołądkowo-jelitowe z biegunką jako głównym objawem, np. choroba Crohna, złe wchłanianie lub biegunka stopnia ≥ 2 wg CTCAE o dowolnej etiologii; • wywiad w kierunku lub obecność istotnych klinicznie nieprawidłowości sercowo-naczyniowych, takich jak niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, zastoinowa niewydolność serca, tj. 3 według klasyfikacji New York Heart Association, niestabilna dławica piersiowa lub słabo kontrolowana arytmia. Zawał mięśnia sercowego w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją; • funkcja lewej komory serca z frakcją wyrzutową spoczynkową mniejszą niż 50%; • wszelkie inne współistniejące poważne choroby lub dysfunkcje układowe, które w opinii badacza mogłyby zagrozić bezpieczeństwu pacjenta lub zakłócać ocenę lub bezpieczeństwo badanego leku; • bezwzględna liczba neutrofilii $< 1500/\text{mm}^3$; • Liczba płytek krwi $< 100\,000/\text{mm}^3$; • klirens kreatyniny $< 60\text{ ml/min}$ lub stężenie kreatyniny w surowicy $> 1,5$ razy górna granica normy (GGN); • bilirubina $> 1,5$ razy GGN; • aminotransferaza asparaginianowa lub aminotransferaza alaninowa > 3 razy większa niż GGN (jeśli jest związana z przerzutami do wątroby > 5 razy GGN); • ciąża lub karmienie piersią; |

| Badanie | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia |
|-----------------------|--|--|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • aktywne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B, czynne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C lub znane nosicielstwo wirusa HIV; • znane lub podejrzewane nadużywanie narkotyków lub alkoholu; • stosowanie jakiegokolwiek badanego leku w ciągu 4 tygodni przed randomizacją. |
| Afatynib vs gefitynib | | |
| LUX-Lung 7 | <ul style="list-style-type: none"> • potwierdzona histopatologicznie diagnoza gruczolakoraka płuc w stadium IIIb (niekwalifikujący się do miejscowej radioterapii) lub IV (nawrotowy lub przerzutowy); mieszana histologia dopuszczona, jeśli dominujący jest gruczolakorak Pacjenci z mieszaną histologią byli kwalifikowani, jeśli gruczolakorak był dominujący; • udokumentowana aktywacja mutacji <i>EGFR</i> (delecja eksonu 19 i/lub Leu858Arg) z tkankami nowotworowymi; • co najmniej jedna mierzalna zmiana chorobowa zgodnie z kryteriami RECIST wersja 1.1; • stan sprawności wg ECOG 0 lub 1; • wiek ≥ 18 lat; • funkcja narządów zgodnie z następującymi kryteriami: • aminotransferaza asparaginianowa w surowicy (AST) i aminotransferaza alaninowa w surowicy (ALT) $\leq 3 \times$ górna granica normy (GGN) lub AST i ALT $\leq 5 \times$ GGN, jeśli nieprawidłowości czynności wątroby wynikają z aktywności nowotworu; • całkowita bilirubina w surowicy $\leq 1,5 \times$ GGN; • bezwzględna liczba neutrofilów $\geq 1,5 \times 10^9/l$; • płytki krwi $\geq 75 \times 10^9/l$; | <ul style="list-style-type: none"> • wcześniejsza chemioterapia ogólnoustrojowa niedrobnokomórkowego raka płuc w stadium IIIb lub IV; dozwolona chemioterapia neo-/adiuwantowa, chemioradioterapia lub radioterapia, jeżeli upłynęło co najmniej 12 miesięcy przed progresją choroby, z wyjątkiem paliatywnej radioterapii zmian przerzutowych; • wcześniejsze leczenie skierowane przeciw EGFR; • duża operacja w ciągu 4 tygodni przed randomizacją do badania; niewielki zabieg w ciągu 7 dni przed randomizacją; diagnostyczna lub paliatywna operacja torakoskopowa w ciągu 14 dni przed randomizacją; • aktywne przerzuty do mózgu z wyjątkiem: • bezobjawowych przerzutów do mózgu przypadkowo znalezionych podczas procesu badań przesiewowych, które nie wymagają leczenia miejscowego w opinii badacza; • bezobjawowych przerzutów do mózgu, dla których podano leczenie miejscowe: co najmniej 1 tydzień przerwy w leczeniu kortykosteroidami i/lub lekami przeciwdrgawkowymi przed randomizacją do badania; • rak opon mózgowo-rdzeniowych; |

| Badanie | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia |
|---------|---|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> • klirens kreatyniny > 45 ml/min; • pisemna zgoda zgodna z międzynarodową konferencją w sprawie harmonizacji dobrych praktyk klinicznych. | <ul style="list-style-type: none"> • wcześniejsze lub towarzyszące nowotwory złośliwe w innych miejscach, z wyjątkiem skutecznie leczonych nieczerniakowych nowotworów skóry, raka in situ szyjki macicy, raka przewodowego in situ lub skutecznie leczonego nowotworu złośliwego, który był w remisji przez ponad 3 lata i jest uważany za wyleczony w opinii badacza; • rozpoznana wcześniej choroba śródmiąższowa płuc; • obecność lub wywiad w kierunku źle kontrolowanych zaburzeń żołądkowo-jelitowych, które mogą wpływać na wchłanianie badanego leku w opinii badacza (np. choroba Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, przewlekła biegunka, złe wchłanianie); • klinicznie istotne nieprawidłowości sercowo-naczyniowe oceniane przez badacza, takie jak niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, zastoinowa niewydolność serca klasy ≥ 3 w skali New York Heart Association, niestabilna dławica piersiowa lub zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy lub słabo kontrolowana arytmia serca w opinii badacza; • funkcja lewej komory serca z frakcją wyrzutową spoczynkową mniejszą niż instytucjonalna dolna granica normy (jeśli w instytucji nie określono dolnej granicy normy, dolna granica wynosi 50%); • współistniejące schorzenie lub wywiad w kierunku schorzenia, które zdaniem badacza naruszyłoby zdolność pacjenta do wykonania badania lub zakłócało ocenę skuteczności i bezpieczeństwa badanego leku; • ciąża lub karmienie piersią; |

| Badanie | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia |
|----------------------------------|---|--|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • aktywne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B, aktywne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C i/lub rozpoznane nosicielstwo wirusa HIV; • wymaganie leczenia wszelkimi zakazanymi lekami towarzyszącymi, których nie można wstrzymać na czas trwania udziału w badaniu; • stosowanie jakiegokolwiek badanego leku w ciągu 4 tygodni przed randomizacją. |
| Erlotinib s chemioterapia | | |
| ENSURE | <ul style="list-style-type: none"> • dorośli uczestnicy, ≥ 18 lat; • miejscowo zaawansowany lub nawracający (stadium IIIB) lub przerzutowy (stadium IV) niedrobnokomórkowy rak płuc; • obecność mutacji receptora naskórkowego czynnika wzrostu (<i>EGFR</i>) w guzach; • mierzalna choroba zgodnie z kryteriami oceny odpowiedzi w guzach litych (RECIST) w wersji 1.1.; • stan sprawności wg ECOG ≤ 2. | <ul style="list-style-type: none"> • wcześniejsza ekspozycja na środki skierowane na oś ludzkiego receptora naskórka (HER) (np., ale nie wyłącznie, erlotynib, gefitynib, cetuksymab lub trastuzumab); • wcześniejsza chemioterapia lub systemowa terapia przeciwnowotworowa w zaawansowanej chorobie; • brak integralności fizycznej górnego odcinka przewodu pokarmowego lub zespół złego wchłaniania, lub niezdolność do przyjmowania leków doustnych, lub czynna choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy; • wszelkie zmiany zapalne powierzchni oka; • neuropatia obwodowa ≥ 2. Stopnia wH WHO; • wywiad w kierunku jakichkolwiek innych nowotworów złośliwych w ciągu 5 lat, z wyjątkiem odpowiednio leczonego raka in situ szyjki macicy lub raka podstawnokomórkowego, lub płaskonabłonkowego skóry; • przerzuty do mózgu lub ucisk rdzenia kręgowego, które nie zostały jeszcze definitywnie poddane zabiegowi chirurgicznemu i/lub radiacji, lub leczone, ale bez dowodów na stabilizację choroby przez co najmniej 2 miesiące; |

| Badanie | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia |
|---------|--|--|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV); • ciąża lub karmienie piersią. |
| EURTAC | <ul style="list-style-type: none"> • świadoma zgoda; • histologicznie potwierdzona diagnoza NDRP, nieepidermalna, stadium IV lub IIIB z wysiękiem opłucnowym, lub nowotwory N3 nie kwalifikujące się do radioterapii klatki piersiowej, z delecjami w eksonie 19 lub mutacją w eksonie 21 w TK <i>EGFR</i>; • choroba mierzalna lub możliwa do oceny; • wiek > 18 lat; • stan sprawności wg ECOG <2; • właściwa funkcja szpiku kostnego; • właściwa czynność nerek; • właściwa czynność wątroby; • pacjenci dostępni do leczenia i obserwacji; • pacjenci zdolni do przestrzegania odpowiedniej zgodności terapeutycznej; • kobiety w wieku rozrodczym: negatywny test ciąży; • pacjenci obu płci w wieku rozrodczym, w tym kobiety po ostatniej miesiączce, w ciągu dwóch poprzednich lat stosujący skuteczne środki antykoncepcyjne; • zdolność do przetykania; • pacjenci z bezobjawowym przerzutem do mózgu i stabilnym leczeniem oraz pacjenci otrzymujący radioterapię z powodu przerzutów do mózgu przed leczeniem systemowym NDRP. | <ul style="list-style-type: none"> • ciąża lub karmienie piersią; • pozytywny wynik testu ciążowego podczas wizyty podstawowej lub brak wykonania testu ciążowego u kobiet w wieku rozrodczym; • pacjenci obu płci aktywni seksualnie (w wieku rozrodczym) nie stosujący środków antykoncepcyjnych podczas badania; • wcześniejsza chemioterapia w przypadku choroby przerzutowej; • wcześniejsze leczenie celowanymi terapiami anty-<i>EGFR</i>; • radioterapia była dozwolona, pod warunkiem, że napromieniana zmiana nie jest jedyną zmianą możliwą do oceny odpowiedzi; • stosowanie eksperymentalnego środka farmakologicznego w ciągu 3 tygodni przed włączeniem badania; • każde znaczące uszkodzenie powierzchni oka; stosowanie soczewek kontaktowych nie jest zalecane; • uprzednio istniejący >2 stopień neurotoksyczności motorycznej lub sensorycznej, zgodnie z kryteriami NCI-CTC; • dowód kompresji rdzenia kręgowego; • przyjmowanie leków doustnych i przeprowadzenie zabiegów chirurgicznych wpływających na wchłanianie lub sugerowanie dożylnego lub pozajelitowego karmienia; • wszelkie inne ciężkie choroby lub stany kliniczne, w tym szczególnie: |

| Badanie | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia |
|---------|--------------------|--|
| | | <ul style="list-style-type: none"> ○ niestabilna kardiomiopatia pomimo leczenia, zawał mięśnia sercowego w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania; ○ wywiad w kierunku znaczących zaburzeń neurologicznych lub psychiatrycznych, w tym demencji i napadów padaczkowych; ○ niekontrolowana aktywna infekcja; ○ niekontrolowany wrzód trawienny; ○ niestabilna cukrzyca lub inne przeciwwskazania do leczenia kortykosteroidami; • AST i/lub ALT > 1,5 x GGN związane z fosfatazą alkaliczną > 2,5 x GGN; • każdy poważny proces wpływający na zdolność do wzięcia udziału w badaniu; • bezwzględne przeciwwskazanie do stosowania sterydów; • demencja lub znaczące zaburzenia psychiczne zakłócające zrozumienie i wyrażenie świadomej zgody; • wywiad w kierunku innych nowotworów złośliwych z wyjątkiem odpowiednio leczonego raka podstawnokomórkowego lub płaskonabłonkowego skóry, raka in situ szyjki macicy, radykalnie leczonego raka gruczołu krokowego z dobrym rokowaniem (Gleason = 6) (wywiad w kierunku innych leczonych nowotworów złośliwych i brak objawów choroby w ciągu ostatnich 5 lat nie stanowił kryterium wykluczenia). |

| Badanie | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia |
|---------|--|--|
| OPTIMAL | <ul style="list-style-type: none"> • stadium IIIB (potwierdzone cytologicznie z powodu złośliwego wysięku opłucnowego lub wysięku osierdziowego) lub potwierdzone histopatologicznie lub cytologicznie stadium IV NDRP lub nawrót po całkowitej resekcji; • delecje eksonu 19 lub mutacja L858R eksonu 21 EGFR potwierdzona przez bezpośrednie sekwencjonowanie DNA przy użyciu świeżo pobranego materiału z guza lub materiału utrwalonego w bloczku parafinowym; • mierzalne zmiany zgodnie z kryteriami RECIST; • dopuszczalna radioterapia paliatywna, jeśli została zakończona 3 tygodnie po pierwszym podaniu leku, ale zmiany docelowe nie powinny być poddane radioterapii; • pacjenci po operacji, jeśli operacja miała miejsce 4 tygodnie przed pierwszym podaniem leku; • mężczyźni lub kobiety w wieku co najmniej 18 lat; • stan sprawności wg ECOG od 0 do 2; • przewidywana długość życia co najmniej 12 tygodni; • odpowiednia funkcja narządów badana 7 dni przed pierwszym podaniem leku; | <ul style="list-style-type: none"> • otrzymywanie ogólnoustrojowej terapii przeciwnowotworowej, w tym leki cytotoksyczne, terapia celowana, leczenie eksperymentalne, leczenie adiuwantowe lub neo-adiuwantowe (z wyjątkiem nawrotu choroby po upływie 6 miesięcy po zakończeniu terapii); • <i>EGFR</i> typu dzikiego; • niekontrolowany wysięk osierdziowy lub opłucnowy przed włączeniem do badania; • wywiad w kierunku choroby sercowo-naczyniowej: zastoinowa niewydolność serca > stopień II w klasie NYHA; pacjenci z niestabilną dławicą piersiową (objawy dławicowe w spoczynku) lub nowe wystąpienie duszniczy bolesnej (w ciągu ostatnich 3 miesięcy), lub zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy; • przerzuty do mózgu; • zakażenie HIV; • aktywna infekcja; • wywiad w kierunku operacji lub poważny uraz 3 tygodnie przed pierwszym podaniem leku; • inny niż NDRP nowotwór złośliwyw ciągu 5 lat przed rozpoczęciem badania; wyłączając raka szyjki macicy in situ, wyleczonego raka podstawnokomórkowego, guz nabłonkowy pęcherza; • mieszana postać niedrobnokomórkowego raka z drobnokomórkowym rakiem płuc; • ciąża lub karmienie piersią; • brak stosowania niezawodnej metody antykoncepcji przed rozpoczęciem badania, w trakcie badania i w ciągu 30 dni po zakończeniu badania przez pacjentów w wieku rozrodczym. |

| Badanie | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia |
|---------|--|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> • hemoglobina ≥ 9 g/dl, bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$, płytki krwi $\geq 100 \times 10^9/l$, bilirubina $\leq 1,5 \times$ GGN, fosfataza alkaliczna (AP), transaminaza asparaginianowa (AST) i transaminaza alaninowa (ALT) $\leq 2,5 \times$ GGN (AP, AST, ALT $\leq 5 \times$ GGN jest dopuszczalna, jeśli wątroba jest zajęta guzem). INR $\leq 1,5$, APTT w zakresie normalnym (1,2 DGN - 1,2 GGN), kreatynina $\leq 1,5 \times$ GGN; • świadoma zgoda pacjenta. | |
| TORCH | <ul style="list-style-type: none"> • potwierdzone histologicznie lub cytologicznie stadium IIIB NDRP (ze złośliwym wysiękiem opłucnowym lub powiększonymi węzłami nadobojczykowymi) lub IV; • co najmniej jedna zmiana mierzalna lub niemierzalna zgodnie z kryteriami oceny odpowiedzi w guzach litych (RECIST); • wiek poniżej 70 lat (bez ograniczeń wieku w przypadku ośrodków kanadyjskich); • stan sprawności wg ECOG od 0 do 1; • pacjenci po pierwszej diagnozie lub z nawrotem po zabiegu.; • dozwolona uprzednia chemioterapia neoadiuwantowa lub adiuwantowa, jeśli nie zawierała gemcytabiny i upłynął co najmniej 1 rok od ostatniego podania do nawrotu; • uprzednia radioterapia była dozwolona; | <ul style="list-style-type: none"> • wcześniejsze leczenie czynnikami anty-EGFR; • wywiad w kierunku wcześniejszego inwazyjnego nowotworu złośliwego lub nieprawidłowości szpiku kostnego (neutrofile $< 1500/\mu L$, płytki krwi $< 100\ 000/\mu L$, hemoglobina < 9 g/dL), funkcji wątroby (bilirubina $> 1,5 \times$ górna granica normy [GGN], ALT lub AST $> 2,5 \times$ GGN przy braku przerzutów do wątroby, ALT lub AST $> 5 \times$ GGN z przerzutami do wątroby) lub funkcji nerek (stężenie kreatyniny $> 1,5 \times$ GGN); • jakakolwiek niestabilna choroba układowa, w tym aktywne zakażenia; • pacjenci ze zmianami zapalnymi powierzchni oka oraz pacjenci, którzy nie mogli przyjmować leków doustnych. |

| Badanie | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia |
|-------------------------------|---|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z bezobjawowymi przerzutami do mózgu, jeśli leczenie chirurgiczne i/lub radioterapia zostały zakończone i pacjenci nie otrzymywali jednocześnie steroidów. | |
| Zhao 2017 | <ul style="list-style-type: none"> • gruczolakorak płuc w stadium III-IV; • brak wcześniejszego leczenia; • Wwiek >18 lat; • stan sprawności wg ECOG wynoszący 0-2; • mierzalna choroba według kryteriów oceny odpowiedzi (RECIST; wersja 1.1); • oczekiwana długość życia powyżej 12 tygodni; • prawidłowe funkcjonowanie narządów. | <ul style="list-style-type: none"> • wcześniejsze leczenie NDRP; • pacjenci z <i>EGFR</i> typu dzikiego; • zakażenie HIV; • częściowo drobnokomórkowy rak płuca; • ciąża • zawał mięśnia sercowego w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem do badania. |
| Erlotinib vs gefitynib | | |
| CTONG0901 | <ul style="list-style-type: none"> • potwierdzone histologicznie lub cytologicznie stadium IIIB lub IV NDRP; • pacjenci z mutacją <i>EGFR</i> eksonu 19 lub mutacją eksonu 21, potwierdzoną histologicznie przez bezpośrednie sekwencjonowanie; • podpisanie formularza świadomej zgody; • funkcjonowanie narządów w stopniu wskazującym zdolność do tolerowania terapii; • uzyskanie wartości poniżej stopnia 2. CTCAE po toksyczności wskutek poprzedniej chemioterapii i radioterapii; • stan sprawności wg ECOG w zakresie 0-2; • prawidłowa funkcjonalna rezerwa szpiku kostnego, np. liczba białych krwinek $\geq 3,0 \times 10^9/L$, liczba płytek $\geq 90 \times 10^9/L$ i HB $\geq 80 \times 10^9/L$; | <ul style="list-style-type: none"> • brak świadomej zgody; • ciąża lub karmienie piersią; • trudności w polykaniu. |

| Badanie | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia |
|----------------------------|---|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> • bilirubina w surowicy 2 razy mniejsza niż górna granica normy (GGN), ALT i AST 3 razy mniejsze niż GGN; w przypadku przerzutów do wątroby ALT i AST 5 razy mniejsze niż GGN; kreatynina 2 razy mniejsza niż GGN. | |
| Gefitynib vs chemioterapia | | |
| First-SIGNAL | <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci wcześniej nieleczeni chemioterapią; • pacjenci nigdy niepalący; • wiek powyżej 18 lat; • stadium IIIB (niekwalifikujący się do radioterapii leczniczej) lub IV gruczolakoraka płuc z chorobą mierzalną lub niemierzalną; • stan sprawności wg ECOG od 0 do 2; • prawidłowe funkcjonowanie szpiku kostnego, wątroby i prawidłowa czynność nerek. | <ul style="list-style-type: none"> • ciężka nadwrażliwość na gefitynib lub jakiegokolwiek składniki tego produktu; • klinicznie aktywna śródmiąższowa choroba płuc; • ciężka lub niekontrolowana choroba ogólnoustrojowa; • stosowanie fenytoiny, karbamazepiny, ryfampiny, barbituranu lub dziurawca; • niestabilne przerzuty do mózgu. |
| IPASS | <ul style="list-style-type: none"> • miejscowo zaawansowany NDRP w stadium IIIB, niepodlegający terapii miejscowej, lub w stadium IV (przerzutowym) z histologią gruczolakoraka; • pacjenci nigdy niepalący lub obecnie niepalący byli palacze (rzucili palenie co najmniej 15 lat przed 1. dniem leczenia i 10 paczko-lat lub mniej). | <ul style="list-style-type: none"> • wcześniejsza terapia biologiczna (w tym terapie celowane, takie jak inhibitory EGFR i naczyniowego czynnika wzrostu naskórka [VEGF]) lub terapia immunologiczna; • idiopatyczne zwłóknienie płuc wykazane przez tomografię komputerową przy kwalifikacji do badania. |
| NEJSG/NEJ002 | <ul style="list-style-type: none"> • rejestracja pierwszego etapu: pacjenci zdiagnozowani histologicznie lub cytologicznie w kierunku niedrobnokomórkowego raka płuc lub pacjenci z podejrzeniem niedrobnokomórkowego raka płuc; rejestracja drugiego etapu: pacjenci zdiagnozowani histologicznie lub cytologicznie w kierunku niedrobnokomórkowego raka płuc; | <ul style="list-style-type: none"> • śródmiąższowe zapalenie płuc lub zwłóknienie płuc, ujawnione w TK klatki piersiowej, mogące powodować poważny problem kliniczny podczas leczenia; drugi etap rejestracji: przypadki, w których rak płuc wykazuje mutację <i>EGFR</i>, T790M; • objawowe przerzuty do mózgu; nie dotyczy pacjentów, u których objawy ustępują dzięki radioterapii; |

| Badanie | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia |
|------------|---|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> • rejestracja pierwszego etapu: pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IIIB lub IV lub z nawracającą chorobą po operacji z brakiem wskazań do leczenia operacyjnego lub radioterapii; rejestracja drugiego etapu: pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IIIB lub IV, lub z nawrotem po operacji i potwierdzonym brakiem wskazania do operacji lub radioterapii; • rejestracja pierwszego etapu: pacjenci, dla których dostępna jest próbka raka płuca do testu mutacji <i>EGFR</i> wykonanego metodą PNA-LNA PCR clamp; Próbki raka płuca obejmują próbki cytologiczne, które są uważane za zawierające komórki rakowe i tkanki zatopione w parafinie; rejestracja drugiego etapu: pacjenci, u których potwierdzono, że rak płuca ma wrażliwe mutacje <i>EGFR</i> (delecje eksonu 19, L858R, L861Q, G719A, G719C lub G719S); • pacjenci, w przypadku których zmiany chorobowe można ocenić według kryteriów RECIST; • Niestosowanie uprzednio chemioterapii; dozwolone jest wcześniejsze leczenie UFT lub OK-432; • wiek od 20 lat do 75 lat; • stan sprawności wg ECOG równy 0 lub 1; • prawidłowe funkcje szpiku kostnego, wątroby i nerek. • przewidywana długość życia powyżej 12 tygodni; • pisemna świadoma zgoda. | <ul style="list-style-type: none"> • radioterapia pierwotnych zmian; dopuszczalna paliatywna radioterapia mózgu lub przerzutów do kości ponad dwa tygodnie przed rozpoczęciem badania; • ciężkie powikłania, takie jak niekontrolowana choroba serca, płuc, wątroby lub nerek, lub cukrzyca; • ciąża lub karmienie piersią; • poważny zespół złego wchłaniania lub choroby wpływające na funkcje trawienne, np. gastrektomia i czynna choroba zapalna jelit; • pacjenci, którym podawano steroidy ogólnoustrojowo przez 4 tygodnie lub dłużej przed badaniem; • wysięk opłucnowy, wysięk osierdziowy i/lub wysięk otrzewnowy wymagające drenażu rurkowego; nie dotyczy pacjentów klinicznie stabilnych przez co najmniej 2 tygodnie po drenażu; • aktywne współistniejące nowotwory; raki śródśluzówkowe nie są uważane za niezależny nowotwór. |
| Patil 2017 | <ul style="list-style-type: none"> • dorośli pacjenci (≥ 18 lat) z histopatologicznie potwierdzonym gruczolakorakiem płuca; | <ul style="list-style-type: none"> • niekontrolowane choroby współistniejące; |

| Badanie | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia |
|-----------|--|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> • wcześniej nieleczeni; • Kwasowa aktywacja mutacji <i>EGFR</i> (mutacje w eksonach 18, 19 lub 21); • stan sprawności wg ECOG w zakresie 0-2; • lokalnie zaawansowany rak w stadium IIIB niekwalifikujący się do leczenia miejscowego lub choroba w stadium IV (przerzutowym), mierzalna zgodnie z kryteriami RECIST V.1.1.; • prawidłowa czynność narządów. | <ul style="list-style-type: none"> • równoczesne stosowanie jakiegokolwiek innego środka eksperymentalnego; • ciąża; • pacjenci, którzy wcześniej otrzymali paliatywną chemioterapię, terapię biologiczną lub immunoterapię; • rozpoznana ciężka nadwrażliwość na karboplatynę lub pemetrekseks; • wcześniejsze idiopatyczne zwłóknienie płuc; • oczekiwana długość życia poniżej 12 tygodni. |
| WJTOG3405 | <ul style="list-style-type: none"> • początkowo kwalifikacja tylko pacjentów z nawrotem pooperacyjnym, jednak z powodu początkowego powolnego włączania protokół zmieniono 10 lipca 2006 r., i objął pacjentów z chorobą w stadium IIIB/IV; • potwierdzony histologicznie lub cytologicznie NDRP, z mutacją <i>EGFR</i> (delecja eksonu 19 lub mutacja punktowa L858R w eksonie 21); • wiek ≤ 75 lat; • stan sprawności wg ECOG w skali 0-1. • mierzalne lub niemierzalne zmiany zgodnie z kryteriami oceny odpowiedzi w guzach litych (RECIST). • prawidłowa funkcja narządów. • pacjenci z nawrotem pooperacyjnym, leczeni terapią uzupełniającą inną niż cisplatyna plus docetaksel, mogli zostać włączeni, gdy przerwa między zakończeniem chemioterapii adjuwantowej a włączeniem do badania przekroczyła 6 miesięcy w przypadku terapii platynowo-dubletowej i ponad 1 miesiąc w przypadku doustnego leczenia tegafurem i uracylem. | <ul style="list-style-type: none"> • wcześniejsza terapia ukierunkowana na <i>EGFR</i>; • śródmiąższowa choroba płuc, ciężka alergia na leki w przeszłości; • aktywne zakażenie lub inny poważny stan chorobowy, objawowe przerzuty do mózgu, słabo kontrolowany wysięk opłucnowy, wysięk osierdziowy lub wodobrzusze wymagające drenażu; • aktywny rak współistniejący lub ciężka nadwrażliwość na leki zawierające polisolvat 80; • ciąża lub laktacja. |

| Badanie | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia |
|----------|--|--|
| Han 2017 | <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 lat; • rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego gruczolaka (stadium IIIB lub IV) z potwierdzoną mutacją aktywującą <i>EGFR</i> (delecja eksonu 19 lub mutacja punktowa L858R eksonu 21); • co najmniej jedna mierzalna zmiana wg RECIST; • stan sprawności wg ECOG w zakresie 0-1. | <ul style="list-style-type: none"> • wcześniejsza systemowa terapia przeciwnowotworowa z powodu zaawansowanej choroby; • objawowe lub nieleczone przerzuty do mózgu lub niestabilna choroba ogólnoustrojowa, w tym czynne zakażenie, niekontrolowane nadciśnienie, niestabilna dusznica bolesna. |

ECOG – *Eastern Cooperative Oncology Group*; EGFR – *Epidermal growth factor receptor*; NDRP – *nniedrobnokomórkowy rak płuca* (ang. *non-small cell Lung cancer*); RECIST – *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*; TKI – *inhibitor kinazy tyrozynowej* (ang. *tyrosine kinase inhibitor*).

Aneks 6. Wejściowe dane demograficzne w pierwotnych badaniach klinicznych

Tab. 58. Wejściowe dane demograficzne.

| Badanie | Dakomitynib vs gefitynib | | Afatynib vs chemioterapia | | | | Afatynib vs gefitynib | |
|--|--------------------------|-----------|---------------------------|--------------------------|------------|--------------------------|-------------------------|-------------------------|
| | ARCHER 1050 | | LUX-Lung 3 | | LUX-Lung 6 | | LUX-Lung 7 | |
| | Dakomitynib | Gefitynib | Afatynib | Cisplatyna + Pemetreksed | Afatynib | Cisplatyna + Gemcytabina | Afatynib | Gefitynib |
| Grupa badana (N) | 227 | 225 | 230 | 115 | 242 | 122 | 160 | 159 |
| Wiek | | | | | | | | |
| mediana | 62 | 61 | 61 | 61 | 58 | 58 | 63 | 63 |
| zakres | 53-68 | 54-68 | 28-86 | 31-83 | 49-65 | 49-62 | 30-86 | 32-89 |
| <65 | 133 (59%) | 140 (62%) | | | | | | |
| ≥65 | 94 (41%) | 85 (38%) | | | | | | |
| Płeć | | | | | | | | |
| Męska | 81 (36%) | 100 (44%) | 83 (36%) | 38 (33%) | 87 (36%) | 39 (32%) | 69 (43%) | 53 (33%) |
| Żeńska | 146 (64%) | 125 (56%) | 147 (64%) | 77 (67%) | 155 (64%) | 83 (68%) | 91 (57%) | 106 (67%) |
| Rasa | | | | | | | | |
| Biała | 56 (25%) | 49 (22%) | 61 (26%) | 30 (26%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 48 (30%) | 54 (34%) |
| Czarna | 1 (<1%) | 0 (0%) | 4 (2%) [^] | 2 (2%) [^] | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (1%) | 0 (0%) |
| Azjatycka | 170 (75%) | 176 (78%) | 169 (72%) | 83 (72%) | 242 (100%) | 122 (100%) | 94 (59%) ^{'''} | 88 (55%) ^{'''} |
| ECOG PS | | | | | | | | |
| 0 | 75 (33%) | 62 (28%) | 92 (40%) | 41 (36%) | 48 (20%) | 41 (34%) | 51 (32%) | 47 (30%) |
| 1 | 152 (67%) | 163 (72%) | 188 (60%) | 73 (63%) ^{^^} | 194 (80%) | 81 (66%) | 109 (68%) | 112 (70%) |
| Stadium choroby przy wejściu do badania | | | | | | | | |
| IIIB | 18 (8%) | 16 (7%) | 20 (9%) | 17 (15%) | 16 (7%) | 6 (5%) | 8 (5%) | 3 (2%) |
| IV | 184 (81%)* | 183 (81%) | 210 (91%) | 98 (85%) | 226 (93%) | 116 (95%) | 152 (95%) | 156 (98%) |
| Nieznane | 25 (11%) | 26 (12%) | | | | | | |
| Status palenia | | | | | | | | |
| Nigdy | 147 (65%) | 144 (64%) | 155 (67%) | 81 (70%) | 181 (75%) | 99 (81%) | 106 (66%) | 106 (67%) |
| W przeszłości | | | | | | | | |

| Badanie | Dakomitynib vs gefitynib | | Afatynib vs chemioterapia | | | | Afatynib vs gefitynib | |
|-------------------|--------------------------|---------------------|---------------------------|--------------------------|--|--|--|--|
| | ARCHER 1050 | | LUX-Lung 3 | | LUX-Lung 6 | | LUX-Lung 7 | |
| | Dakomitynib | Gefitynib | Afatynib | Cisplatyna + Pemetreksed | Afatynib | Cisplatyna + Gemcytabina | Afatynib | Gefitynib |
| Obecnie | 65 (29%) 15 (7%) | 62 (28%) 19 (8%) | 70 (30%) 5 (2%) | 32 (28%) 2 (2%) | 8 (3%) ^{^^^} 53 (22%) ['] | 4 (3%) ^{^^^} 19 (16%) ['] | 21 (13%) ^{^^^} 33 (21%) ['] | 33 (21%) ^{^^^} 34 (21%) ['] |
| Typ mutacji EGFR | | | | | | | | |
| Delecja egzonu 19 | 134 (59%) ^{**} | 133 (59%) | 113 (49%) | 57 (50%) | 124 (51%) | 62 (51%) | 93 (58%) | 92 (58%) |
| Mutacja Leu858Arg | 93 (41%) ^{***} | 92 (41%) | 91 (40%) | 47 (41%) | 92 (38%) ^{''} | 46 (38%) ^{''} | 67 (42%) | 67 (42%) |

ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR – Epidermal growth factor receptor.

* Nowo zdiagnozowani pacjenci w momencie włączenia do badania, stadium IV; ** Podczas randomizacji dwóch pacjentów z grupy gefitynibu (żaden pacjent z grupy dakomitynibu) miało mutację Thr790Met; *** Podczas randomizacji dwóch pacjentów z grupy dakomitynibu (żaden pacjent z grupy gefitynibu) miało mutację Thr790Met; ^ inna; ^^ jedna osoba z punktacją równą 2; ^^^ <15 paczko-lat i przestał palić >1 rok temu; 'obecny lub były palacz; '' dodatkowo nierozpoznany typ mutacji EGFR u odpowiednio 26 i 14 pacjentów; ''' brak danych w przypadku 17 pacjentów w każdej z grup; & odsetki pacjentów z Chin, reszta pochodzi spoza Chin, jednak nie wyszczególniono pochodzenia ani rasy.

Tab. 59. Wejściowe dane demograficzne - c.d.

| Badanie | Erlotynib vs chemioterapia | | | | | | | | Erlotynib vs gefitynib | | | |
|------------------|----------------------------|--------------------------|-----------|--------------------------------------|-----------|----------------------------|-----------|--------------------------|------------------------|-------------------------|------------|------------|
| | ENSURE | | EURTAC* | | OPTIMAL | | TORCH | | Zhao 2017 | | CTONGO901! | |
| | Erlotynib | Gemcytabina + cisplatyna | Erlotynib | Cisplatyna + docetaksel/ gemcytabina | Erlotynib | Karboplatyna + Gemcytabina | Erlotynib | Cisplatyna + gemcytabina | Erlotynib | Docetaksel + cisplatyna | Erlotynib | Gefitynib |
| Grupa badana (N) | 110 | 107 | 86 | 87 | 82 | 72 | 380 | 380 | 43 | 38 | 128 | 128 |
| Wiek | | | | | | | | | | | | |
| mediana | 57 | 56 | 65 | 65 | 57 | 59 | 63 | 62 | 59 | 57 | | |
| zakres | 33-79 | 30-78 | 24-82 | 29-82 | 31-74 | 36-78 | 27-79 | 34-81 | 35-78 | 34-75 | | |
| <65 | 79 (72%) | 79 (74%) | | | 63 (77%) | 51 (71%) | 361 (95%) | 361 (95%) | | | 71 (55%)* | 72 (56%)* |
| ≥65 | 21 (19%) | 21 (20%) | | | 19 (23%) | 21 (29%) | 19 (5%) | 19 (5%) | | | 57 (44%)* | 56 (44%)* |
| Płeć | | | | | | | | | | | | |
| Męska | 42 (38%) | 42 (39%) | | | 34 (41%) | 29 (40%) | 252 (66%) | 252 (66%) | 9 (21%) | 14 (37%) | 60 (47%) | 59 (46%) |
| Żeńska | 68 (62%) | 65 (61%) | 58 (67%) | 68 (78%) | 48 (59%) | 43 (60%) | 128 (34%) | 128 (34%) | 34 (79%) | 24 (63%) | 68 (53%) | 69 (54%) |
| Rasa | | | B.d. | B.d. | | | B.d. | B.d. | | | | |
| Biała | | | | | 0 (0%) | 0 (0%) | | | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) |
| Czarna | | | | | 0 (0%) | 0 (0%) | | | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) |
| Azjatycka | 87 (79%)& | 88 (82%)& | | | 83 (100%) | 82 (100%) | | | 43 (100%) | 38 (100%) | 128 (100%) | 128 (100%) |
| ECOG PS | | | | | | | | | | | | |

| Badanie | Erlotinib vs chemioterapia | | | | | | | | | | Erlotinib vs gefitynib | |
|--|--------------------------------|--------------------------------|-----------------------|--------------------------------------|-----------------------|----------------------------|-----------|--------------------------|-----------|-------------------------|------------------------|---------------------|
| | ENSURE | | EURTAC* | | OPTIMAL | | TORCH | | Zhao 2017 | | CTONG0901! | |
| | Erlotinib | Gemcytabina + cisplatyna | Erlotinib | Cisplatyna + docetaksel/ gemcytabina | Erlotinib | Karboplatyna + Gemcytabina | Erlotinib | Cisplatyna + gemcytabina | Erlotinib | Docetaksel + cisplatyna | Erlotinib | Gefitynib |
| 0 | 16 (15%) | 15 (14%) | 27 (31%) | 30 (34%) | 75 | 69 (96%) ^{§§} | 197 (52%) | 185 (49%) | 0 (0%) | 0% | 126 | 124 |
| 1 | 87 (79%) ^{&&} | 86 (80%) ^{&&} | 47 (55%) [§] | 45 (52%) [§] | (91%) ^{§§} | | 183 (48%) | 195 (51%) | 35 (81%) | 33 (87%) | (98%) [^] | (97%) [^] |
| Stadium choroby przy wejściu do badania | | | | | | | | | | | | |
| IIIB | 10 (9%) | 6 (6%) | 6 (7%) | 5 (6%) | 11 (13%) | 5 (7%) | 46 (12%) | 37 (10%) | 1 (2%) | 2 (5%) | 4 (3%) | 3 (2%) |
| IV | 100 (91%) | 99 (93%) | 78 (91%) | 82 (94%) | 71 (87%) | 67 (93%) | 334 (88%) | 343 (90%) | 42 (98%) | 36 (95%) | 124 (97%) | 125 (98%) |
| Nieznane | | | | | | | | | | | | |
| Status palenia | | | | | | | | | | | | |
| Nigdy | 79 (72%) | 74 (69%) | 57 (66%) | 63 (72%) | 59 (72%) | 50 (69%) | 78 (20%) | 79 (21%) | 38 (88%) | 30 (79%) | 105 (82%) | 93 (73%) |
| W przeszłości | 4 (4%) | 2 (2%) | 22 (26%) | 12 (14%) | 23 (28%) [#] | 22 (31%) [#] | 302 | 301 (79%) [#] | | | 23 | 35 |
| Obecnie | 79 (72%) | 31 (29%) | 7 (8%) | 12 (14%) | | (79%) [#] | | | 5 (12%) | 8 (21%) | (18%) ^{^^} | (27%) ^{^^} |
| Typ mutacji EGFR | | | | | | | B.d. | B.d. | | | | |
| Delecja egzonu 19 | 57 (52%) | 61 (57%) | 57 (66%) | 58 (67%) | 43 (52%) | 39 (54%) | | | 24 (56%) | 23 (60%) | 74 (58%) | 74 (58%) |
| Mutacja Leu858Arg | 53 (48%) | 46 (43%) | 29 (34%) | 29 (33%) | 39 (48%) | 33 (46%) | | | 19 (44%) | 15 (39%) | | |

ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR – Epidermal growth factor receptor.

* ≤ 60. r.ż. i > 60. r.ż.; ^ stan wg ECOG w zakresie 0-1; ^^ <15 paczko-lat i przestał palić >1 rok temu; # obecny lub były palacz; † dodatkowo nierozpoznany typ mutacji EGFR u odpowiednio 26 i 14 pacjentów; # obecni lub byli palacze; † Średnio 64% pacjentów z leczeniem pierwszej linii; && populacja chińska, reszta pochodziła spoza Chin, jednak nie sprecyzowano dokładnego pochodzenia ani przynależności rasowej; && dodatkowo średnio 6% pacjentów w każdej grupie miało wartość 2 wg ECOG; § dodatkowo po 14% pacjentów w każdej z grup miało wartość ECOG równą 2; # obecnie lub w przeszłości.

Tab. 60. Wejściowe dane demograficzne - c.d.

| Badanie | Gefitynib vs chemioterapia | | | | | | | | | | | |
|------------------|----------------------------|----------------------------|--------------|--------------------------|-----------|----------------------------|-----------------|----------------------------|-----------------|----------------------------|-----------|-------------------------|
| | Han 2017 | | FIRST-SIGNAL | | IPASS | | NEJSG/NEJ002 | | Patil 2017 | | WJTOG3405 | |
| | Gefitynib | Pemetreksed + karboplatyna | Gefitynib | Gemcytabina + cisplatyna | Gefitynib | Karboplatyna + paklitaksel | Gefitynib | Paklitaksel + karboplatyna | Gefitynib | Karboplatyna + pemetreksed | Gefitynib | Cisplatyna + docetaksel |
| Grupa badana (N) | 41 | 40 | 159 | 150 | 609 | 608 | 114 | 114 | 145 | 145 | 86 | 86 |
| Wiek | | | | | | | | | | | | |
| mediana | | | 57 | 56 | 57 | 57 | 64 [#] | 63 [#] | 54 [#] | 53 [#] | 64 | 64 |
| zakres | | | 32-74 | 19-74 | 24-84 | 25-84 | 43-75 | 35-75 | | | 34-74 | 41-75 |

| Badanie | Gefitynib vs chemioterapia | | | | | | | | | | | |
|--|----------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------|----------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|----------------------------|----------------------------|
| | Han 2017 | | FIRST-SIGNAL | | IPASS | | NEJSG/NEJ002 | | Patil 2017 | | WJTOG3405 | |
| | Gefitynib | Pemetreksed + karboplatyna | Gefitynib | Gemcytabina + cisplatyna | Gefitynib | Karboplatyna + paklitaksel | Gefitynib | Paklitaksel + karboplatyna | Gefitynib | Karboplatyna + pemetreksed | Gefitynib | Cisplatyna + docetaksel |
| <65 ≥65 | 27 (44%) 14 (56%) | 31 (72%) 9 (27%) | | | | | | | | | | |
| Płeć Męska Żeńska | 18 (44%) 23 (56%) | 17 (42%) 23 (57%) | 19 (12%) 140 (88%) | 16 (11%) 134 (89%) | 125 (20%) 484 (79%) | 127 (21%) 481 (79%) | 42 (37%) 72 (63%) | 41 (36%) 73 (64%) | 67 (46%) 78 (54%) | 97 (67%) 48 (33%) | 27 (31%) 59 (69%) | 26 (30%) 60 (70%) |
| Rasa Biała Czarna Azjatycka | 0 (0%) 0 (0%) 41 (100%) | 0 (0%) 0 (0%) 40 (100%) | 0 (0%) 0 (0%) 140 (100%) | 0 (0%) 0 (0%) 134 (100%) | 0 (0%) 0 (0%) 607 (100%)\$ | 0 (0%) 0 (0%) 607 (100%)\$ | B.d. B.d. | B.d. B.d. | 0 (0%) 0 (0%) 145 (100%) | 0 (0%) 0 (0%) 145 (100%) | B.d. B.d. | B.d. B.d. |
| ECOG PS 0 1 | 9 (22%) 32 (78%) | 10 (25%) 30 (75%) | 41 (26%) 104 (65%) | 31 (21%) 105 (70%) | 157 (26%) 391 (64%) | 161 (26%) 382 (63%) | 54 (47%) 59 (52%) | 57 (50%) 55 (48%) | 3 (2%) 132 (91%) | 2 (1%) 136 (94%) | 56 (65%) 30 (35%) | 52 (60%) 34 (39%) |
| Stadium choroby przy wejściu do badania IIIB IV Nieznane | 5 (12%) 7 (17%) | 7 (17%) 33 (82%) | 17 (11%) 142 (89%) | 14 (9%) 136 (91%) | 150 (25%) 459 (75%) | 144 (24%) 463 (76%) | 15 (13%) 88 (77%) | 21 (18%) 84 (74%) | 2 (1%) 143 (99%) | 3 (2%) 142 (98%) | 10 (12%) 41 (48%) | 9 (10%) 41 (48%) |
| Status palenia Nigdy W przeszłości Obecnie | 27 (66%) 14 (34%) | 29 (72%) 11 (27%) | B.d. | B.d. | 571 (94%) 38 (6%) | 569 (94%) 39 (6%) | 75 (66%) 39 (34%)### | 66 (58%) 48 (42%)### | 113 (78%) 32 (22%) | 117 (81%) 28 (19%) | 61 (71%) 25 (29%)### | 57 (66%) 29 (34%)### |
| Typ mutacji EGFR Delecja egzonu 19 Mutacja Leu858Arg | 21 (51%) | 20 (50%) | B.d. | B.d. | B.d. | B.d. | 58 (51%) | 59 (52%) | 76 (52%) | 92 (63%) | 50 (58%) | 37 (43%) |

| Badanie | Gefitynib vs chemioterapia | | | | | | | | | | | |
|---------|----------------------------|-------------------------------|--------------|-----------------------------|-----------|-------------------------------|--------------|-------------------------------|------------|-------------------------------|-----------|----------------------------|
| | Han 2017 | | FIRST-SIGNAL | | IPASS | | NEJSG/NEJ002 | | Patil 2017 | | WJTOG3405 | |
| | Gefitynib | Pemetreksed + karboplatyna | Gefitynib | Gemcytabina + cisplatyna | Gefitynib | Karboplatyna + pakiitakseł | Gefitynib | Pakiitakseł + karboplatyna | Gefitynib | Karboplatyna + pemetreksed | Gefitynib | Cisplatyna + docetakseł |
| | 20 (48%) | 20 (50%) | | | | | 49 (43%) | 48 (42%) | 65 (45%) | 51 (35%) | 36 (42%) | 49 (57%) |

ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR – Epidermal growth factor receptor.

§ odpowiednio 2 i 1 pacjent rasy innej niż azjatycka (niesprecyzowana); # średnia; ## w przeszłości lub obecnie.

Aneks 7. Przyczyny nieukończenia badania

Tab. 61. Przyczyny nieukończenia badania.

| Parametr | Dakomitynib vs gefitynib | | Afatynib vs chemioterapia | | | | Afatynib vs gefitynib | | Erlotynib vs chemioterapia | | | | | | | | | |
|---|--------------------------|-------------------------------|---------------------------|-------------------------|------------|--------------------------|-----------------------|-----------|----------------------------|--------------------------|-----------|--------------------------------------|-----------|----------------------------|-----------|--------------------------|-----------|-------------------------|
| | ARCHER 1050 | | LUX-Lung 3 | | LUX-Lung 6 | | LUX-Lung 7 | | ENSURE | | EURTAC | | OPTIMAL | | TORCH | | Zhao 2017 | |
| | Dakomitynib | Gefitynib | Afatynib | Cisplatyna + Pemetrekse | Afatynib | Cisplatyna + Gemcytabina | Afatynib | Gefitynib | Erlotynib | Gemcytabina + cisplatyna | Erlotynib | Cisplatyna + docetaksel/ gemcytabina | Erlotynib | Karboplatyna + Gemcytabina | Erlotynib | Cisplatyna + gemcytabina | Erlotynib | Docetaksel + cisplatyna |
| Liczba randomizowanych pacjentów [n] | 227 | 225 | 230 | 115 | 242 | 122 | 160 | 159 | 110 | 107 | 86 | 87 | 83 | 82 | 380 | 380 | 43 | 38 |
| Liczba pacjentów, którzy otrzymali lek [n] | 227 | 224 (1 pacjent wycofał zgodę) | 229 | 111 | 239 | 113 | 160 | 159 | 110 | 104 | 77 | 73 | 82 | 72 | 373 | 371 | 43 | 38 |
| Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie skuteczności [n] | 227 | 225 | 230 | 115 | 230 | 115 | 160 | 159 | 110 | 107 | 86 | 87 | 82 | 72 | 380 | 380 | 43 | 38 |
| Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa [n] | 227 | 224 | 229 | 111 | 229 | 111 | 160 | 159 | 110 | 104 | 84 | 82 | 83 | 72 | 372 | 368 | - | - |

| Parametr | Dakomitynib vs gefitynib | | Afatynib vs chemioterapia | | | | Afatynib vs gefitynib | | Erlotyynib vs chemioterapia | | | | | | | | | |
|--|--------------------------|------------|---------------------------|--------------------------|------------|--------------------------|-----------------------|-----------|-----------------------------|--------------------------|------------|--------------------------------------|------------|----------------------------|------------|--------------------------|------------|-------------------------|
| | ARCHER 1050 | | LUX-Lung 3 | | LUX-Lung 6 | | LUX-Lung 7 | | ENSURE | | EURTAC | | OPTIMAL | | TORCH | | Zhao 2017 | |
| | Dakomitynib | Gefitynib | Afatynib | Cisplatyna + Pemetreksed | Afatynib | Cisplatyna + Gemcytabina | Afatynib | Gefitynib | Erlotyynib | Gemcytabina + cisplatyna | Erlotyynib | Cisplatyna + docetaksel/ gemcytabina | Erlotyynib | Karboplatyna + Gemcytabina | Erlotyynib | Cisplatyna + gemcytabina | Erlotyynib | Docetaksel + cisplatyna |
| Liczba pacjentów, którzy przegrali badanie | 161 | 186 | 164 | 111 | 182 | 113 | 140 | 149 | 35 | 31 | 56 | 86 | 51 | 71 | | | 9 | 8 |
| Przyczyny przerwania leczenia [n (%)] | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Działania niepożądane | 41* (25%) | 27** (15%) | 23 (14%) | 17 (15%) | 21 (12%) | 45 (40%) | 18 (13%) | 17 (11%) | 2 (6%) | 13 (42%) | 11 (13%) | 17 (19%) | - | - | | | 3 (33%) | 2 (25%) |
| Progresja choroby lub nawrót choroby | 79 (49%) | 113 (61%) | 133 (81%) | 19 (17%) | 154 (85%) | 20 (18%) | 111 (79%) | 119 (80%) | 31 (89%) | 9 (29%) | 37 (43%) | 13 (15%) | 49 (96%) | 63 (89%) | | | 1 (11%) | 0 (0%) |
| Pogorszenie stanu zdrowia | 26 (16%) | 33 (18%) | - | - | - | - | 3 (2%) | 3 (2%) | - | - | - | - | - | - | | | 5 (55%) | 5 (62%) |
| Wycofanie zgody | 8 (5%) | 4 (2%) | 6 (4%) | 11 (10%) | 6 (3%) | 7 (6%) | 4 (3%) | 3 (2%) | - | - | 1 (1%) | 5 (6%) | 1 (2%) | - | | | - | - |
| Naruszenie protokołu | 0 (0%) | 2 (1%) | - | - | - | 3 (3%) | 1 (1%) | 1 (1%) | 1 (3%) | 6 (19%) | 1 (1%) | 0 (0%) | - | 4 (6%) | | | - | - |
| Utrata z obserwacji | 0 (0%) | 1 (<1%) | - | - | 1 (1%) | - | - | - | - | - | - | - | 1 (2%) | 4 (6%) | | | 2 (22%) | 1 (12%) |
| Inne | 7 (4%) | 6 (3%) | 2 (1%) | 64 (58%) [^] | - | 38 (34%) ^{^^} | 3 (1%) | 6 (2%) | 1 (3%) | 3 (10%) | 6 (11%) | 51 (59%) ^{^^^} | - | - | | | - | - |

* 22 TEAE [zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment emergent adverse events*)] związane z badanym lekiem oraz 18 TEAE niezwiązanych z badanym lekiem i jedno nie TEAE; ** 15 TEAE związanych z badanym lekiem i 12 TEAE niezwiązanych z badanym lekiem; [^] z czego 60 pacjentów ukończyło maksimum 6 cykli chemioterapii założone w protokole badania; ^{^^} pacjenci, którzy ukończyli 6 cykli chemioterapii; ^{^^^} z czego 43 ukończyło zaplanowany schemat chemioterapii.

Tab. 62. Przyczyny nieukończenia badania - c.d.

| Parametr | Erlotynib vs gefitynib | | Gefitynib vs chemioterapia | | | | | | | | | | | |
|---|------------------------|------------|----------------------------|---------------------------|------------|-----------------------------|--------------|-----------------------------|------------|------------------------------|------------|--------------------------|------------|------------------------------|
| | CTONG0901* | | FIRST-SIGNAL | | IPASS | | NEJSG/NEJ002 | | Patil 2017 | | WJTOG3405 | | Han 2017 | |
| | Erlotyni b | Gefityni b | Gefityni b | Gemcytabin a + cisplatyna | Gefityni b | Karboplatyn a + paklitaksel | Gefityni b | Paklitaksel + karboplatyn a | Gefityni b | Karboplatyn a + pemetrekse d | Gefityni b | Cisplatyna + docetakse l | Gefityni b | Pemetrekse d + karboplatyn a |
| Liczba randomizowanych pacjentów [n] | 128 | 128 | 159 | 154 | 609 | 608 | 115 | 115 | 145 | 145 | 88 | 89 | 41 | 40 |
| Liczba pacjentów, którzy otrzymali lek [n] | 128 | 128 | 159 | 150 | 607 | 589 | 114 | 114 | 145 | 141 | 87 | 88 | 41 | 40 |
| Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie skuteczności [n] | 128 | 128 | 159 | 150 | 609 | 608 | 114 | 114 | 145 | 145 | 86 | 86 | 41 | 40 |
| Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa [n] | 128 | 128 | 159 | 150 | 607 | 589 | 114 | 113 | 145 | 141 | 87 | 88 | 41 | 40 |
| Liczba pacjentów, którzy przerwali badanie | 116 | 115 | b.d. | b.d. | 247 | 276 | b.d. | b.d. | 124 | 128 | 57 | 26 | 40 | 38 |
| Przyczyny przerwania leczenia [n (%)] | | | | | | | | | | | | | | |
| Działania niepożądane | 1 (1%) | 2 (2%) | b.d. | b.d. | - | - | b.d. | b.d. | 9 (7%) | 12 (9%) | 4 (7%) | 11 (42%) | - | - |
| Progresja choroby lub nawrót choroby | 104 (90%) | 111 (97%) | b.d. | b.d. | - | - | b.d. | b.d. | 105 (85%) | 109 (85%) | 40 (70%) | 7 (27%) | 40 (100%) | 36 (95%) |
| Pogorszenie stanu zdrowia | 3 (3%) | - | b.d. | b.d. | 223 (90%) | 227 (82%) | b.d. | b.d. | 9 (7%) | 4 (3%) | - | - | - | - |
| Wycofanie zgody | - | - | b.d. | b.d. | 19 (8%) | 46 (17%) | b.d. | b.d. | 1 (1%) | 3 (2%) | - | - | - | - |
| Naruszenie protokołu | - | - | b.d. | b.d. | - | 1 (<1%) | b.d. | b.d. | - | - | - | - | 0 (0%) | 2 (5%) |
| Utrata z obserwacji | - | - | b.d. | b.d. | 5 (2%) | 2 (1%) | b.d. | b.d. | - | - | - | - | - | - |
| Inne | 8 (7%) | 2 (2%) | b.d. | b.d. | - | - | b.d. | b.d. | - | - | 3 (5%) | 8 (31%) | - | - |

Aneks 8. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach włączonych do opracowania

Tab. 63. Punkty końcowe uwzględnione i nieuwzględnione w analizie klinicznej.

| Punkt końcowy | Komentarz |
|--|--|
| Skuteczność – punkty uwzględnione w analizie | |
| Przeżycie wolne od progresji choroby | Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, ang. <i>Progression Free Survival</i>) oceniane zarówno przez badacza, jak i Niezależny Komitet Oceniający. Punkt ten jest definiowany jako czas od randomizacji do progresji choroby ocenianej zgodnie z kryteriami RECIST (wersja 1.1) lub do zgonu z dowolnej przyczyny, w zależności od tego, które zdarzenie nastąpi wcześniej. |
| Przeżycie całkowite | Przeżycie całkowite (OS, ang. <i>Overall Survival</i>) zdefiniowane jako czas od randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny. |
| Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi | Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR, ang. <i>Objective Response Rate</i>) oceniany zarówno przez badacza, jak i Niezależny Komitet Oceniający. Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi jest zdefiniowany jako najlepsza ogólna odpowiedź albo pełna lub częściowa odpowiedź, podczas gdy najlepsza ogólna odpowiedź jest najlepszą odpowiedzią zarejestrowaną od początku leczenia do wystąpienia progresji choroby. |
| Wyniki raportowane przez pacjentów | Wyniki raportowane przez pacjentów obejmowały całkowitą zmianę względem wartości wyjściowej oraz czas do pogorszenia w zakresie odczuwanego bólu, duszności, zmęczenia lub kaszlu ocenianych w skalach: QLQ-C30 i QLQ-LC13. QLQ-C30 składa się z 30 pytań. Kwestionariusz obejmuje 5 skal funkcjonalnych: funkcjonowanie fizyczne, w rolach życiowych, emocjonalne, poznawcze, społeczne; 3 skale objawowe: zmęczenie, ból, nudności i wymioty, a także globalny stan zdrowia/skalę jakości życia. Kwestionariusz zawiera dodatkowo 5 pytań umożliwiających ocenę objawów często zgłaszanych przez pacjentów chorych na raka (duszność, utrata apetytu, bezsenność, biegunka i zaparcia) oraz jedno pytanie dotyczące trudności finansowych. Pytania związane z ogólną oceną jakości życia oraz zdrowia punktowane są w zakresie 1-7, gdzie 1 oznacza bardzo zły stan zdrowia oraz bardzo złą jakość życia. Odpowiedzi na pozostałe pytania zawarte w kwestionariuszu występują w skali 4-stopniowej („nigdy” – 1, „czasami” – 2, „często” – 3, „bardzo często” – 4) [Polański 2016]. QLQ-LC13 składa się z 13 pytań dotyczących objawów specyficznych dla raka płuca oraz typowych skutków ubocznych pojawiających się podczas leczenia z zastosowaniem chemioterapii lub radioterapii. Kwestionariusz obejmuje objawy lub problemy w zakresie funkcjonowania układu oddechowego tj. występowania duszności, występowania kaszlu, krwioplucia, bólu w obrębie jamy ustnej, zaburzeń połykania, neuropatii obwodowej, wypadania włosów, bólu w obrębie klatki piersiowej, bólu ramion lub bólu w innych częściach ciała. Ocena nasilenia objawów wykonywana jest w 4-stopniowej skali Likerta [Polański 2016]. |

| Punkt końcowy | Komentarz |
|---|--|
| Bezpieczeństwo – punkty uwzględnione w analizie | |
| Zdarzenia niepożądane | Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku. Zdarzenia niepożądane sklasyfikowano na podstawie informacjami przedstawionych w <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> (MedDRA, wersja 19.1). Bezpieczeństwo było okresowo oceniane przez Niezależny Komitet Monitorujący (tj. po włączeniu do badania pierwszych 60 pacjentów, a następnie co 6 miesięcy do momentu zakończenia badania). |
| Skuteczność – nieuwzględnione w analizie | |
| Przeżycie całkowite po 30 miesiącach | Punkt odrzucony ze względu na niemiarodajne wyniki. Późniejsze daty odcięcia skutkują większą liczbą pacjentów włączonych niż dane wczesne. Pacjenci, którzy zostali cenzurowani na pierwszej dacie odcięcia mogą doświadczać różnych komplikacji na późniejszym etapie co zmienia medianę przeżycia [Medeiros 2018]. |
| Czas trwania odpowiedzi | Punkt końcowy nie jest możliwy do wykorzystania w analizie ilościowej. |
| Czas do niepowodzenia leczenia | Punkt ten jest definiowany jako czas od randomizacji do niepowodzenia leczenia tj. pierwszej udokumentowanej progresji choroby, zgonu z dowolnej przyczyny lub przerwania leczenia z dowolnej przyczyny, w zależności od tego, które zdarzenie nastąpi wcześniej. Punkt końcowy nie wnosi dodatkowych informacji dla niniejszej analizy. W programie lekowym pacjenci leczeni są tylko do progresji choroby, w przypadku jej wystąpienia leczenie jest przerywane. Omawiany punkt końcowy obejmuje możliwość leczenia pacjenta po progresji jeśli lekarz zdecyduje, że pacjent doświadcza korzyści z terapii. |
| Ograniczony średni czas przeżycia | Minimalna, oczekiwana wartość zmiennej $[T, \tau]$, gdzie T jest czasem do wystąpienia danego zdarzenia, a czas odcięcia τ jest punktem czasowym będący przedmiotem zainteresowania. Ograniczony średni czas przeżycia można interpretować jako przewidywany czas, w którym pacjent jest wolny od zdarzeń z okresu obserwacji τ . Punkt końcowy nie jest możliwy do wykorzystania w analizie ilościowej. |

Aneks 9. Podsumowanie metodyki badań

Tab. 64. Metodyka badań.

| Badanie | Dakomitynib vs gefitynib | Afatynib vs chemioterapia | | Afatynib vs gefitynib | Erlotynib vs chemioterapia | | | | |
|--|---|---|--|--|--|--|--|--|---|
| | ARCHER 1050 | LUX-Lung 3 | LUX-Lung 6 | LUX-Lung 7 | ENSURE | EURTAC | OPTIMAL | TORCH | Zhao 2017 |
| Metoda badania | Badanie międzynarodowe, wielośrodkowe, randomizowane, kontrolowane, otwarte badanie fazy III | Badanie międzynarodowe, wielośrodkowe, randomizowane, kontrolowane, otwarte badanie fazy III | Badanie międzynarodowe, wielośrodkowe, randomizowane, kontrolowane, otwarte badanie fazy III | Badanie międzynarodowe, wielośrodkowe, randomizowane, kontrolowane, otwarte badanie fazy IIb | Badanie międzynarodowe, wielośrodkowe, randomizowane, kontrolowane, otwarte badanie fazy III | Badanie międzynarodowe, wielośrodkowe, randomizowane, kontrolowane, otwarte badanie fazy III | Badanie wielośrodkowe, randomizowane, kontrolowane, otwarte badanie fazy III | Badanie międzynarodowe, wielośrodkowe, randomizowane, kontrolowane, otwarte badanie fazy III | Badanie randomizowane, jednośrodkowe, fazy II |
| Typ badania | Równoległe | Równoległe | Równoległe | Równoległe | Równoległe | Równoległe | Równoległe | Równoległe | Równoległe |
| Lokalizacja ośrodków | 71 ośrodków zlokalizowanych w 7 krajach lub specjalnych regionach administracyjnych tj. Chiny, Hongkong, Japonia, Korea Południowa, Polska, Włochy, Hiszpania | 133 ośrodków w 25 krajach w Azji, Europie, Północnej Ameryce, Południowej Ameryce i Australii | 36 ośrodków w Chinach, Tajlandii i Południowej Korei | 64 ośrodki w 13 krajach | 30 ośrodków w Chinach, Malezji i na Filipinach | 42 ośrodki we Francji, Włoszech i Hiszpanii | 22 ośrodki w Chinach | Ośrodki we Włoszech i Kanadzie | 1 ośrodek w Chinach |
| Liczebność populacji (randomizowani / analiza skuteczności / analiza bezpieczeństwa) | 452/452/451 | 345/345/340 | 364/364/352 | 319/319/319 | 217/217/214 | 173/173/166 | 165/154/155 | 760/760/740 | 81/81/- |
| Czas obserwacji | Mediana czasu obserwacji wyniosła 31,3 miesiąca | Mediana czasu obserwacji wyniosła 41 miesięcy | Mediana czasu obserwacji wyniosła 33 miesiące | Mediana czasu obserwacji wyniosła 42,6 miesiąca | Mediana czasu obserwacji wyniosła 28,9 miesiąca | Mediana czasu obserwacji wyniosła 8,2 miesiąca | Mediana czasu obserwacji wyniosła 55,5 tygodnia | Mediana czasu obserwacji wyniosła 24,3 miesiąca | Mediana czasu obserwacji wyniosła 11,7 miesiąca |

| Badanie | Dakomitynib vs gefitynib | Afatynib vs chemioterapia | | Afatynib vs gefitynib | Erlotinib vs chemioterapia | | | | |
|-------------------------|---|--|--|--|--|--|---|--|---|
| | ARCHER 1050 | LUX-Lung 3 | LUX-Lung 6 | LUX-Lung 7 | ENSURE | EURTAC | OPTIMAL | TORCH | Zhao 2017 |
| Populacja | Dorośli pacjenci z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją w genie <i>EGFR</i> , którzy nie otrzymywali wcześniej żadnego systemowego leczenia przeciwnowotworowego | Dorośli pacjenci z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją w genie <i>EGFR</i> , którzy nie otrzymywali wcześniej żadnego systemowego leczenia przeciwnowotworowego | Dorośli pacjenci z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją w genie <i>EGFR</i> , którzy nie otrzymywali wcześniej żadnego systemowego leczenia przeciwnowotworowego | Pacjenci wcześniej nieleczeni z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IIIC lub IV i mutacją <i>EGFR</i> (delecja eksonu 19 lub Leu858Arg) | Pacjenci wcześniej nieleczeni z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IIIB-IV, ECOG 0-2 i mutacją <i>EGFR</i> | Dorośli pacjenci z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją w genie <i>EGFR</i> (delecja eksonu 19 lub Leu858Arg) | Pacjenci wcześniej nieleczeni z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IIIB-IV i mutacją <i>EGFR</i> | Pacjenci wcześniej nieleczeni z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IIIB-IV, ECOG 0-1 i mutacją <i>EGFR</i> | Pacjenci wcześniej nieleczeni z niedrobnokomórkowym rakiem płuca |
| Porównywane interwencje | <ul style="list-style-type: none"> Dakomitynib (N=227), stosowany w dawce 45 mg raz dziennie. W przypadku wystąpienia toksyczności związanej z leczeniem w badaniu dopuszczono możliwość redukcji dawki do 30 mg raz dziennie lub 15 mg raz dziennie | <ul style="list-style-type: none"> Afatynib 40 mg/d w 3-tygodniowych cyklach Cisplatyna 75 mg/m² + pemetrekse d 500 mg/m² w 3-tygodniowych cyklach przez maksymalnie 6 cykli | <ul style="list-style-type: none"> Afatynib 40 mg/d w 3-tygodniowych cyklach Cisplatyna 75 mg/m² + gemcytabina 1000 mg/m² w 3-tygodniowych cyklach | <ul style="list-style-type: none"> Afatynib 40 mg/d w 3-tygodniowych cyklach Gefitynib 250 mg/d w 3-tygodniowych cyklach | <ul style="list-style-type: none"> Erlotinib (doustnie; 150 mg/d do czasu progresji lub nieakceptowalnej toksyczności) Gemcytabina 1250 mg/m² i.v. w dniach 1 i 8 plus cisplatyna 75 mg/m² i.v. dniu 1, i co 3 tygodnie, przez max 4 cykle | <ul style="list-style-type: none"> Erlotinib 150 mg/d 3-tygodniowe cykle standardowej dożylniej chemioterapii cisplatyną 75 mg/m² w dniu 1 plus docetakselm (75 mg/m² w dniu 1) lub gemcytabiną (1250 mg/m² w dniach 1 i 8) | <ul style="list-style-type: none"> Erlotinib 150 mg/d Karboplatyna AUC 5 + gemcytabina 1000 mg/m² w 3-tygodniowych cyklach przez max 4 cykle | <ul style="list-style-type: none"> Erlotinib 150 mg/d doustnie do czasu progresji Cisplatyna 80 mg/m² dożylnie w dniu 1 plus gemcytabina 1200 mg/m² dożylnie w dniach 1 i 8 co 3 tygodnie przez max 6 cykli lub do czasu progresji | <ul style="list-style-type: none"> Erlotinib 150 mg/d doustnie Docetaksel, 75 mg/m² i.v. + cisplatyna, 75 mg/m² i.v.) maksymalnie przez 6 cykli |

| Badanie | Dakomitynib vs gefitynib | Afatynib vs chemioterapia | | Afatynib vs gefitynib | Erlotynib vs chemioterapia | | | | | |
|--------------------------------|--|---------------------------|--|--|---|---|---|--|-----------|------|
| | ARCHER 1050 | LUX-Lung 3 | LUX-Lung 6 | LUX-Lung 7 | ENSURE | EURTAC | OPTIMAL | TORCH | Zhao 2017 | |
| | <ul style="list-style-type: none"> Gefitynib (N=225), stosowany w dawce 250 mg raz dziennie. W przypadku wystąpienia toksyczności związanej z leczeniem, przerywano podawanie gefitynibu, a następnie wznowiano jego dawkowanie w standardowym schemacie lub co drugi dzień | | | | | <ul style="list-style-type: none"> Karboplatyna (AUC 6 z docetakselem 75 mg/m² lub AUC 5 z gemcytabiną 1000 mg/m²) dopuszczalnie u pacjentów, u których nie można zastosować cisplatyny. | | | | |
| Szczegółowy protokół leczenia | Tak | Tak | Tak | Tak | Tak | Tak | Tak | Tak | Tak | Tak |
| Metody statystyczne | Tak | Tak | Tak | Tak | Tak | Tak | Tak | Tak | Tak | Tak |
| Uzasadnienie liczebności próby | Tak | Tak | Tak | Tak | Tak | Tak | Tak | Nie | Nie | Nie |
| Udział sponsora | Opisany. Badanie sponsorowane przez firmę Pfizer | B.d. | Opisany. Badanie sponsorowane przez firmę Boehringer Ingelheim | Opisany. Badanie sponsorowane przez firmę Boehringer Ingelheim | Opisany. Badanie wspierane przez F. Hoffmann-La Roche | Opisany. Badanie finansowane przez Spanish Lung Cancer Group | Opisany. Badanie wspierane przez częściowe granty badawcze od F Hoffmann-La Roche (Chiny) i dotację od Komisji Nauki i Technologii Gminy Szanghaj | Opisany. Badanie wspierane przez National Cancer Institute of Napoli | B.d. | B.d. |

| Badanie | Dakomitynib vs gefitynib | Afatynib vs chemioterapia | | Afatynib vs gefitynib | Erlotinib vs chemioterapia | | | | | |
|-------------|---|---|---|---|---|---|---|--|---|--|
| | ARCHER 1050 | LUX-Lung 3 | LUX-Lung 6 | LUX-Lung 7 | ENSURE | EURTAC | OPTIMAL | TORCH | Zhao 2017 | |
| Analiza ITT | Tak, analizę skuteczności przeprowadzono w populacji pacjentów ITT, natomiast analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku | Tak, analizę skuteczności przeprowadzono w populacji pacjentów ITT, natomiast analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku | Tak, analizę skuteczności przeprowadzono w populacji pacjentów ITT, natomiast analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku | Tak, analizę skuteczności przeprowadzono w populacji pacjentów ITT, natomiast analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku | Tak, analizę skuteczności przeprowadzono w populacji pacjentów ITT, natomiast analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku | Tak, analizę skuteczności przeprowadzono w populacji pacjentów ITT, natomiast analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku | Tak, analizę skuteczności przeprowadzono w populacji pacjentów ITT, natomiast analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku | Wszyscy pacjenci z potwierdzoną chorobą, którzy zostali losowo przydzieleni do grup terapeutycznych i otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku, zostali włączeni do analiz skuteczności. Populacja bezpieczeństwa obejmowała pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku (obejmowała jednego pacjenta, który nie miał docelowej zmiany i dlatego został wykluczony z analiz skuteczności) | Tak, analizę skuteczności przeprowadzono w populacji pacjentów ITT, natomiast analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku | Tak, analizę skuteczności przeprowadzono w populacji pacjentów ITT |

| Badanie | Dakomitynib vs gefitynib | Afatynib vs chemioterapia | | Afatynib vs gefitynib | Erlotynib vs chemioterapia | | | | |
|----------|--|--|------------|-----------------------|----------------------------|---|---|-----------------|-----------|
| | ARCHER 1050 | LUX-Lung 3 | LUX-Lung 6 | LUX-Lung 7 | ENSURE | EURTAC | OPTIMAL | TORCH | Zhao 2017 |
| Hipoteza | Superiority – badanie zaprojektowano tak, by wykazać wyższość dakomitynibu względem gefitynibu w zakresie oceny przeżycia wolnego od progresji | Superiority – badanie zaprojektowano tak, by wykazać wyższość afatynibu względem chemioterapii | B.d. | B.d. | B.d. | Superiority – badanie zaprojektowano tak, by wykazać wyższość erlotynibu względem chemioterapii | Superiority – badanie zaprojektowano tak, by wykazać wyższość erlotynibu względem chemioterapii | Non-inferiority | B.d. |

Tab. 65. Metodyka badań - c.d.

| Badanie | Erlotynib vs gefitynib | Gefitynib vs chemioterapia | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|--|
| | CTONG0901 | FIRST-SIGNAL | IPASS | NEJSG/NEJ002 | Patil 2017 | WJTOG3405 | Han 2017 |
| Metoda badania | Badanie randomizowane, kontrolowane, otwarte fazy III | Badanie wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane otwarte, fazy III | Badanie wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane, otwarte fazy III | Badanie wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane, otwarte fazy III | Badanie jednoośrodkowe, randomizowane, kontrolowane, otwarte fazy III | Badanie wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane, otwarte fazy III | Badanie jednoośrodkowe, randomizowane, otwarte fazy II |
| Typ badania | Równoległe | Równoległe | Równoległe | Równoległe | Równoległe | Równoległe | Równoległe |
| Lokalizacja ośrodków | Chiny | Korea | Wschodnia Azja | Japonia | Indie | 36 ośrodków w Japonii | 1 ośrodek w Chinach |
| Liczebność populacji (randomizowani /analiza skuteczności/analiza bezpieczeństwa) | 256 (z czego 165 w 1. linii leczenia)/256 (165)/256 | 313/309/309 | 1217/1217/1196 | 230/228/227 | 290/290/286 | 177/172/175 | 121/121/121 |
| Czas obserwacji | Mediana czasu obserwacji wynosiła 22,1 miesiąca | Mediana czasu obserwacji wynosiła 35 miesięcy | Mediana czasu obserwacji wynosiła 5,8 miesiąca | Mediana czasu obserwacji wynosiła 527 dni (>17 miesięcy) | Mediana czasu obserwacji wynosiła 14,2 miesiąca | Dane niedojrzale | B.d. |

| Badanie | Erlotinib vs gefitynib | Gefitynib vs chemioterapia | | | | | |
|--------------------------------|---|---|---|---|---|--|---|
| | CTONG0901 | FIRST-SIGNAL | IPASS | NEJSG/NEJ002 | Patil 2017 | WJTOG3405 | Han 2017 |
| Populacja | Dorośli pacjenci z zaawansowanym niedrobnokomórkowy m rakiem płuca z mutacją w genie <i>EGFR</i> , którzy nie otrzymywali wcześniej żadnego systemowego leczenia przeciwnowotworowego | Dorośli pacjenci z zaawansowanym niedrobnokomórkowy m rakiem płuca z mutacją w genie <i>EGFR</i> , którzy nie otrzymywali wcześniej żadnego systemowego leczenia przeciwnowotworowego | Dorośli pacjenci z zaawansowanym niedrobnokomórkowy m rakiem płuca z mutacją w genie <i>EGFR</i> , którzy nie otrzymywali wcześniej żadnego systemowego leczenia przeciwnowotworowego | Dorośli pacjenci z przerzutowym niedrobnokomórkowy m rakiem płuca z mutacją w genie <i>EGFR</i> , którzy nie otrzymywali wcześniej żadnego systemowego leczenia przeciwnowotworowego | Dorośli pacjenci z zaawansowanym niedrobnokomórkowy m rakiem płuca z mutacją w genie <i>EGFR</i> , którzy nie otrzymywali wcześniej żadnego systemowego leczenia przeciwnowotworowego | Dorośli pacjenci (do 75. r.ż.) z zaawansowanym niedrobnokomórkowy m rakiem płuca z mutacją w genie <i>EGFR</i> , którzy nie otrzymywali wcześniej żadnego systemowego leczenia przeciwnowotworowego | Dorośli pacjenci z zaawansowanym niedrobnokomórkowy m rakiem płuca z mutacją w genie <i>EGFR</i> , którzy nie otrzymywali wcześniej żadnego systemowego leczenia przeciwnowotworowego |
| Porównywane interwencje | <ul style="list-style-type: none"> Erlotinib 150 mg 1 raz na dobę Gefitynib 250 mg 1 raz na dobę | <ul style="list-style-type: none"> Gefitynib 250 mg/d doustnie do czasu progresji Gemcytabina i.v. 1250 mg/m² w dniach 1 i 8 plus cisplatyna 75 mg/m² w dniu 1. Cykle chemioterapii były powtarzane co 3 tygodnie przez max 9 cykli | <ul style="list-style-type: none"> Gefitynib (250 mg/d, podawany doustnie Paklitaksel (200 mg na m² p.c., podawany dożylnie w 3-h wlewie w 1. dniu cyklu), a następnie bezzwłocznie karboplatyna (AUC 5-6, podawana dożylnie we wlewie trwającym 15-60 minut co 3 tygodnie przez max 6 cykli | <ul style="list-style-type: none"> Gefitynib (w dawce 250/d doustnie) Standardowa chemioterapia: paklitaksel (w dawce 200 mg na m² p.c., podawany dożylnie w 3-h wlewie) i karboplatyna (AUC 6, podawana dożylnie we wlewie trwającym 1 h w 1. dniu każdego 3-tygodniowego cyklu | <ul style="list-style-type: none"> Gefitynib 250 mg/d Karboplatyna AUC 5 + pemetreksed 500 mg/m² w 3-tygodniowych cyklach max do 6 cykli | <ul style="list-style-type: none"> Gefitynib (250 mg/d, podawany doustnie) Docetaksel (60 mg/m², podawany dożylnie w 1-h wlewie), a następnie cisplatyna (80 mg/m², podawana dożylnie w 90-min wlewie) | <ul style="list-style-type: none"> Gefitynib (250 mg/d, podawany doustnie) Pemetreksed (500 mg/m² w dniu 1) plus karboplatyna (AUC 5 w dniu 1) co 4 tygodnie przez max 6 cykli |
| Szczegółowy protokół leczenia | Tak | Tak | Tak | Tak | Tak | Tak | Tak |
| Metody statystyczne | Tak | Tak | Tak | Tak | Tak | Tak | Tak |
| Uzasadnienie liczebności próby | Tak | Tak | Tak | Tak | Tak | Tak | Tak |

| Badanie | Erlotynib vs gefitynib | Gefitynib vs chemioterapia | | | | | |
|-----------------|---|--|--|---|---|---|--|
| | CTONG0901 | FIRST-SIGNAL | IPASS | NEJSG/NEJ002 | Patil 2017 | WJTOG3405 | Han 2017 |
| Udział sponsora | Opisany. Badanie finansowane przez granty naukowe chińskich instytucji | Opisany. Badanie finansowane częściowo przez granty naukowe National Cancer Center i AstraZeneca | Opisany. Badanie finansowane przez AstraZeneca | Opisany. Badanie finansowane przez granty naukowe japońskich instytucji | Opisany. Badanie finansowane przez Tata Memorial Hospital | Opisany. Badanie finansowane przez West Japan Oncology Group | Opisany. Badanie finansowane przez grant naukowy |
| Analiza ITT | Tak, analizę skuteczności przeprowadzono w populacji pacjentów ITT, natomiast analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku | Tak | Tak | Tak, analizę skuteczności przeprowadzono w populacji pacjentów ITT, natomiast analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku | Tak | mITT | Tak |
| Hipoteza | Superiority – badanie zaprojektowano tak, by wykazać wyższość erlotynibu względem gefitynibu w zakresie oceny przeżycia i odpowiedzi | Superiority – badanie zaprojektowano tak, by wykazać wyższość gefitynibu względem chemioterapii pod względem przeżycia | Non-inferiority | Superiority – badanie zaprojektowano tak, by wykazać wyższość gefitynibu względem chemioterapii | Superiority – badanie zaprojektowano tak, by wykazać wyższość gefitynibu względem chemioterapii | Superiority – badanie zaprojektowano tak, by wykazać wyższość gefitynibu względem chemioterapii | B.d. |

Aneks 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego

Tab. 66. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.

| Badanie | Randomizacja | Ukrycie kodu randomizacji | Zasłepienie badaczy i pacjentów | Zasłepienie oceny efektów | Niekompletne dane zaadresowane | Selektywne raportowanie | Ogólna jakość |
|----------------------------|--------------|---------------------------|---------------------------------|---------------------------|--------------------------------|-------------------------|---------------|
| Dakomitynib vs gefitynib | | | | | | | |
| ARCHER 1050 | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie |
| Afatynib vs chemioterapia | | | | | | | |
| LUX-Lung 3 | Niskie | Nieznane | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie | Nieznane |
| LUX-Lung 6 | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie | Wysokie | Niskie | Wysokie |
| Afatynib vs gefitynib | | | | | | | |
| LUX-Lung 7 | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie |
| Erlotynib vs chemioterapia | | | | | | | |
| ENSURE | Nieznane | Wysokie | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie | Wysokie |
| EURTAC | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie |
| OPTIMAL | Niskie | Wysokie | Niskie | Wysokie | Niskie | Niskie | Wysokie |
| TORCH | Niskie | Nieznane | Niskie | Nieznane | Niskie | Niskie | Nieznane |
| Zhao 2017 | Nieznane | Nieznane | Niskie | Nieznane | Niskie | Niskie | Nieznane |
| Erlotynib vs gefitynib | | | | | | | |
| CTONG0901 | Nieznane | Nieznane | Niskie | Nieznane | Niskie | Niskie | Nieznane |
| Gefitynib vs chemioterapia | | | | | | | |
| FIRST-SIGNAL | Nieznane | Nieznane | Niskie | Niskie | Nieznane | Niskie | Nieznane |
| IPASS | Niskie | Niskie | Niskie | Wysokie* | Niskie | Niskie | Wysokie |
| NEJSG/NEJ002 | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie | Nieznane | Niskie | Niskie |
| Patil 2017 | Niskie | Wysokie | Niskie | Wysokie | Niskie | Niskie | Wysokie |
| WJTOG3405 | Niskie | Niskie | Niskie | Wysokie | Niskie | Niskie | Wysokie |
| Han 2017 | Niskie | Nieznane | Niskie | Nieznane | Niskie | Niskie | Nieznane |

* Punkty końcowe z badania IPASS ocenione przez zasłepiony niezależny komitet radiologiczny zaraportowane są w analizie post-hoc do badania

Legenda:

- Randomizacja
 - właściwa – niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - niewłaściwa – wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych – nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Ukrycie kodu randomizacji
 - poprawne – niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - niepoprawne – wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych – nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Zasłepienie badaczy i pacjentów
 - badanie opisane jako zasłepione lub badanie niezasłepione, jednak brak zasłepienia nie ma wpływu na wyniki – niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - badanie opisane jako niezasłepione; brak zasłepienia może mieć wpływ na wyniki – wysokie ryzyko błędu systematycznego;

- brak danych na temat zaślepienia – nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie oceny efektów
 - opisanie i właściwe – niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak lub niewłaściwe – wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych – nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Niekompletne dane zaadresowane
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami – niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $> 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami – wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania – nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Selektywne raportowanie
 - opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu – niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis – wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - niewystarczające dane dla określenia czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie – nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Ogólna jakość
 - niskie ryzyko błędu systematycznego dla wszystkich kluczowych domen – potencjalny błąd z małym prawdopodobieństwem w poważny sposób wpłynie na wyniki – niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - niejasne ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen – potencjalny błąd, który poddaje w wątpliwość wyniki – nieznane ryzyko błędu;
 - wysokie ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen – potencjalny błąd, który w poważny sposób osłabia pewność wyników – wysokie ryzyko błędu.

Aneks 11. Ocena jakości opracowań wtórnych wg AMSTAR

Tab. 67. Ocena jakości opracowań wtórnych wg skali AMSTAR.

| Ocena jakości badań wtórnych | Lin 2018 | Holleman 2019 | Franek 2019 |
|---|---------------|---------------|---------------|
| <p>Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” pytania i kryteria powinny zawierać: populacje, interwencje, komparator, efekty zdrowotne, ramy czasowe - opcjonalnie (jeśli ma to kluczowe znaczenie dla określenia prawdopodobieństwa, że badanie dostarczy odpowiednich wyników klinicznych np. efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach).</p> | TAK | TAK | TAK |
| <p>Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy twierdzą, że mają pisemny protokół lub wytyczne, które zawierają wszystkie następujące punkty: zapytania, strategie wyszukiwania, kryteria włączenia/wyłączenia, ocena ryzyka błędu.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” powinno być wszystko co dla odpowiedzi „Częściowo tak” oraz protokół powinien być zarejestrowany i powinien również określić: plan metaanalizy/syntezy, jeśli dotyczy, oraz plan badania przyczyn heterogeniczności, uzasadnienia wszelkich odchyień od protokołu.</p> | NIE | CZĘŚCIOWO TAK | TAK |
| <p>Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” przegląd powinien zawierać jedno z następujących: wyjaśnienie dla włączania jedynie randomizowanych badań kontrolnych, wyjaśnienie dla włączania jedynie nierandomizowanych badań, wyjaśnienie dla włączania zarówno randomizowanych jak i nierandomizowanych badań.</p> | NIE | NIE | TAK |
| <p>Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni: przeszukać co najmniej dwie bazy danych (odpowiednich dla pytania badawczego), przedstawić słowa kluczowe i/lub strategie wyszukiwania, uzasadnić ograniczenia (np. język).</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również: przeszukać listę referencji/bibliografię włączonych badań, przeszukać rejestry badań, skonsultować się/zawrzeć opinię ekspertów w danej dziedzinie.</p> | CZĘŚCIOWO TAK | CZĘŚCIOWO TAK | CZĘŚCIOWO TAK |

| Ocena jakości badań wtórnych | Lin 2018 | Holleman 2019 | Franek 2019 |
|--|------------------|---------------|------------------|
| w stosownych przypadkach wyszukać tzw. „szarą literaturę”, przeprowadzić wyszukiwanie w ciągu poprzedzających 24 miesięcy od ukończenia opracowania | | | |
| <p>Czy selekcja badań została powtórzona?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych: co najmniej dwóch niezależnych badaczy zgodziło się co do wyboru badań włączonych i osiągnięto konsensus, lub dwóch badaczy wybrało próbę odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta badań została wybrana przez jednego badacza.</p> | NIE | TAK | TAK |
| <p>Czy ekstrakcja danych została powtórzona?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych: co najmniej dwóch badaczy osiągnęło konsensus co do danych do ekstrahowania z włączonych badań, lub dwóch badaczy ekstrahowało dane z próby odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta została ekstrahowana przez jednego badacza.</p> | TAK | TAK | TAK |
| <p>Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni podać listę wszystkich potencjalnie istotnych badań, które przeczytano w pełnym tekście, ale zostały wykluczone z przeglądu. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również uzasadnić wyłączenie z przeglądu każdego potencjalnie istotnego badania.</p> | NIE | NIE | NIE |
| <p>Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni opisać wszystkie następujące punkty: populacje, interwencje, komparatory, efekty zdrowotne, projekty badań. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni także: szczegółowo opisać populacje, szczegółowo opisać interwencje oraz komparator (włączając dawki, jeśli dotyczy), opisać warunki badania, zawrzeć ramy czasowe dla dalszych działań (follow-up).</p> | CZĘŚCIOWO TAK | TAK | TAK |
| <p>Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?</p> <p>Badania kliniczne z randomizacją.</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko nierandomizowane badania.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z: nieukrytej alokacji, oraz</p> | TAK | TAK | CZĘŚCIOWO TAK |

| Ocena jakości badań wtórnych | Lin 2018 | Holleman 2019 | Franek 2019 |
|--|----------|---------------|-------------|
| <p>braku zaślepienia pacjentów i badaczy przy ocenianiu wyników (niepotrzebne dla obiektywnych efektów takich jak śmierć).</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z: sekwencja alokacji, która nie była prawdziwie losowa, oraz selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.</p> <p>Nierandomizowane badania.</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko randomizowane badania.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z: czynników zakłócających, oraz błędu selekcji.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z: metod stosowanych do ustalenia ekspozycji i efektów zdrowotnych, oraz selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.</p> | | | |
| <p>Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy muszą opisać źródła finansowania poszczególnych badań uwzględnionych w przeglądzie.</p> <p>Uwaga: Opis, że autorzy przeglądu szukali tych informacji w badaniach, ale nie zostały one opisane przez autorów badań również kwalifikuje się jako odpowiedź „Tak”.</p> | NIE | NIE | NIE |
| <p>Jeśli przeprowadzono metaanalizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?</p> <p>Badania kliniczne z randomizacją.</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w metaanalizie, oraz: stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz badali przyczyny heterogeniczności.</p> <p>Nierandomizowane badania.</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizy, oraz: stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz statystycznie połączyli efekty oszacowane z nierandomizowanych badań, które zostały skorygowane o czynniki zakłócające, zamiast łączenia surowych danych lub w uzasadniony sposób połączyli surowe dane, gdy skorygowane oszacowania efektów nie były dostępne, osobno raportowali podsumowanie wyników dla badań randomizowanych i nierandomizowanych, jeśli oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie.</p> | TAK | TAK | TAK |
| <p>Jeżeli przeprowadzono metaanalizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędów w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezę dowodów?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:</p> | TAK | TAK | NIE |

| Ocena jakości badań wtórnych | Lin 2018 | Holleman 2019 | Franek 2019 |
|---|---------------------|---------------|-------------|
| wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu, lub jeśli łączna ocena została oparta na badaniach randomizowanych i/lub nierandomizowanych przy zmiennym ryzyku błędu, autorzy wykonali analizy w celu zbadania możliwego wpływu ryzyka błędu na sumaryczne oszacowanie wyniku. | | | |
| <p>Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy: wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu, lub jeśli w przeglądzie uwzględniono badania randomizowane o umiarkowanym lub wysokim ryzyku błędu lub badania nierandomizowane, autorzy omówili prawdopodobny wpływ ryzyka błędu na wyniki.</p> | TAK | TAK | NIE |
| <p>Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak”: nie było znaczącej heterogeniczności w wynikach, lub jeśli występowała heterogeniczność, autorzy przeprowadzili badanie źródeł wszelkich heterogeniczności w wynikach i omówili jej wpływ na wyniki przeglądu.</p> | TAK | TAK | NIE |
| <p>Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędu publikacji (błąd typu „mate badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy przeprowadzili testy graficzne lub statystyczne dotyczące błędu publikacji i omówili prawdopodobieństwo i wielkość wpływu błędu publikacji.</p> | NIE | NIE | TAK |
| <p>Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy: nie zgłosili żadnego konfliktu interesów, lub autorzy opisali swoje źródła finansowania i sposób zarządzania potencjalnymi konfliktami interesów.</p> | TAK | TAK | NIE |
| <p>Interpretacja wyniku: Oceny poszczególnych pozycji nie powinny być łączone w celu uzyskania ogólnego wyniku. Użytkownicy powinni rozważyć potencjalny wpływ nieodpowiedniej oceny dla każdej pozycji. Proponowany schemat interpretacji zakłada identyfikację słabych punktów w krytycznych oraz niekrytycznych domenach. Schemat ma charakter jedynie doradczy i użytkownicy powinni decydować które elementy są najważniejsze dla rozpatrywanego przeglądu. Krytyczne domeny AMSTAR 2: Protokół zarejestrowany przed rozpoczęciem przeglądu (pozycja 2) Adekwatność wyszukiwania literatury (pozycja 4) Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań (pozycja 7) Ryzyko błędu poszczególnych badań włączonych do przeglądu (punkt 9) Adekwatność metod meta-analitycznych (pozycja 11) Uwzględnienie ryzyka błędu podczas interpretacji wyników przeglądu (punkt 13) Ocena obecności i prawdopodobnego wpływu błędu publikacji (pozycja 15) Ocena ogólna przeglądu:</p> | KRYTYCZNIE NISKA | NISKA | KRYTYCZNA |

| Ocena jakości badań wtórnych | Lin 2018 | Holleman 2019 | Franek 2019 |
|--|----------|---------------|-------------|
| <p>Wysoka - brak lub jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie: systematyczny przegląd zapewnia dokładność i obszerne podsumowanie wyników dostępnych badań.</p> <p>Umiarkowana - więcej niż jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie*: przegląd systematyczny ma więcej niż jedną słabość, ale brak krytycznych wad. Może dostarczyć dokładnego podsumowania wyników dostępnych badań, które zostały uwzględnione w przeglądzie.</p> <p>Niska - jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd ma krytyczną wadę i może nie dostarczać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań dotyczących danego problemu.</p> <p>Krytycznie niska - więcej niż jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd zawiera więcej niż jedną wadę krytyczną i nie zapewnia dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań.</p> <p>* Wiele niekrytycznych słabych punktów może zmniejszyć ocenę przeglądu z umiarkowanej na niską.</p> | | | |

Opracowanie na podstawie: AMSTAR Checklist, http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php [dostęp 12.08.2019 r.]

Aneks 12. Formularze ekstrakcji danych

Tab. 68. Formularz ekstrakcji do porównania bezpośredniego (PFS i OS).

| Punkt końcowy | Populacja | Mediana (miesiące, 95% CI) | | HR (95% CI) |
|---------------|-----------|----------------------------|----------|-------------|
| | | Interwencja | Kontrola | |
| | | | | |
| | | | | |

Tab. 69. Formularz ekstrakcji do porównania bezpośredniego (odpowiedź na leczenie).

| Punkt końcowy | n/N (%) | | OR (95% CI) |
|---------------|-------------|----------|-------------|
| | Interwencja | Kontrola | |
| | | | |
| | | | |

Tab. 70. Formularz ekstrakcji do porównania za pomocą metaanalizy sieciowej (PFS i OS).

| Punkt końcowy | Badanie | Populacja | HR | 95% CI | | | |
|---------------|---------|-----------|----|--------|--|---|--|
| | | | | l | | h | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |

Tab. 71. Formularz ekstrakcji do porównania za pomocą metaanalizy sieciowej (odpowiedź na leczenie).

| Punkt końcowy | Badanie | N | | n | |
|---------------|---------|-------------|----------|-------------|----------|
| | | Interwencja | Kontrola | Interwencja | Kontrola |
| | | | | | |
| | | | | | |

Aneks 13. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Komunikatów dotyczących bezpieczeństwa dakomitynibu (Vizimpro®) poszukiwano na stronach internetowych następujących urzędów i agencji:

- europejskiej Agencji ds. Leków (*European Medicines Agency, EMA*),
- polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (*Food and Drug Administration, FDA*),
- holenderskiej bazy Lareb,
- brytyjskiej agencji ds. regulacji leków (*Medicines & Healthcare products Regulatory Agency, MHRA*),
- europejskiej bazy zgłoszeń działań niepożądanych (*European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports, ADRReports*),
- australijskiej Agencji ds. Bezpieczeństwa Leków (*Therapeutic Goods Administration, TGA*).

Data ostatniego wyszukiwania: 13.08.2019. Nie zidentyfikowano żadnych danych z zakresu bezpieczeństwa skierowanych do osób potencjalnie prowadzących leczenie dakomitynibem. Brak identyfikacji jakichkolwiek danych może wynikać z niedawnej rejestracji dakomitynibu tj. 27.09.2018 w przypadku FDA oraz 02.04.2019 w przypadku EMA.

Aneks 14. Zestawienie wyników analizy pierwotnych badań klinicznych

Tab. 72. Wyniki z zakresu skuteczności – ryzyko względne i iloraz szans dla dakomitynibu względem poszczególnych komparatorów w zakresie ocenianych punktów końcowych. Analiza podstawowa.

| Dakomitynib vs | PFS IRC | PFS badacz | OS | ORR | CR | PR | SD | PD |
|-------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|---------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| | HR (95% CI) | HR (95% CI) | HR (95% CI) | OR (95% CI) | | | | |
| Gefitynib | 0,59 (0,47; 0,74) | 0,59 (0,47; 0,739) | 0,76 (0,58; 0,995) | 1,19 (0,79; 1,811) | 3,28 (1,1; 12,247) | 0,99 (0,67; 1,477) | 1,12 (0,64; 1,941) | 0,78 (0,34; 1,698) |
| Erlotynib | 0,69 (0,45; 1,036) | 0,63 (0,41; 0,973) | 0,74 (0,52; 1,047) | 0,7 (0,41; 1,177) | 2,01 (0,05; 37,279) | 0,53 (0,31; 0,901) | 1,89 (0,97; 3,708) | 1,12 (0,39; 3,101) |
| Afatynib | 0,7 (0,52; 0,947) | 0,67 (0,49; 0,91) | 0,86 (0,62; 1,18) | 1,19 (0,7; 2,03) | 0 (0; 16,491) | 0,59 (0,32; 1,072) | 1,33 (0,58; 2,994) | 1,26 (0,33; 5,024) |

HR - ryzyko względne (ang. *hazard ratio*); OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); PFS - przeżycie wolne od progresji (ang. *progression free survival*); OS - przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); ORR - odpowiedź obiektywna (ang. *objective response rate*); CR - odpowiedź całkowita (ang. *complete response*); PR - odpowiedź częściowa (ang. *partial response*); SD - choroba stabilna (ang. *stable disease*); PD - choroba postępująca (ang. *progressive disease*)

Tab. 73. Wyniki z zakresu skuteczności – prawdopodobieństwo, że dany lek jest najlepszą technologią w zakresie ocenianych punktów końcowych. Analiza podstawowa.

| Interwencja | PFS IRC | PFS badacz | OS | ORR | CR | PR | SD | PD |
|-------------|---------|------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Dakomitynib | 0,95565 | 0,78173 | 0,81918 | 0,08738 | 0,09755 | 0,00435 | 0,00605 | 0,05208 |
| Gefitynib | 0,00000 | 0,00000 | 0,00113 | 0,00008 | 0,00063 | 0,00000 | 0,00000 | 0,01263 |
| Erlotynib | 0,03608 | 0,17883 | 0,01720 | 0,91085 | 0,06178 | 0,65877 | 0,00000 | 0,00865 |
| Afatynib | 0,00828 | 0,03945 | 0,15995 | 0,00170 | 0,84005 | 0,33687 | 0,00003 | 0,02468 |

PFS - przeżycie wolne od progresji (ang. *progression free survival*); OS - przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); ORR - odpowiedź obiektywna (ang. *objective response rate*); CR - odpowiedź całkowita (ang. *complete response*); PR - odpowiedź częściowa (ang. *partial response*); SD - choroba stabilna (ang. *stable disease*); PD - choroba postępująca (ang. *progressive disease*)

Tab. 74. Wyniki z zakresu skuteczności – ryzyko względne iloraz szans dla dakomitynibu względem poszczególnych komparatorów w zakresie ocenianych punktów końcowych. Analiza wrażliwości.

| Dakomitynib vs | PFS IRC | PFS badacz | OS | ORR |
|-------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| | HR (95% CI) | HR (95% CI) | HR (95% CI) | OR (95% CI) |
| Gefitynib | 0,59 (0,47; 0,739) | 0,62 (0,5; 0,775) | 0,76 (0,58; 0,996) | 1,19 (0,78; 1,809) |
| Erlotynib | 0,63 (0,41; 0,973) | 0,92 (0,66; 1,271) | 0,74 (0,52; 1,046) | 0,69 (0,41; 1,174) |
| Afatynib | 0,67 (0,49; 0,91) | 0,81 (0,61; 1,081) | 0,86 (0,62; 1,182) | 0,68 (0,37; 1,245) |

HR - ryzyko względne (ang. *hazard ratio*); OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); PFS - przeżycie wolne od progresji (ang. *progression free survival*); OS - przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); ORR - odpowiedź obiektywna (ang. *objective response rate*); CR - odpowiedź całkowita (ang. *complete response*); PR - odpowiedź częściowa (ang. *partial response*); SD - choroba stabilna (ang. *stable disease*); PD - choroba postępująca (ang. *progressive disease*)

Tab. 75. Wyniki z zakresu skuteczności – prawdopodobieństwo, że dany lek jest najlepszą technologią w zakresie ocenianych punktów końcowych. Analiza wrażliwości.

| Interwencje | PFS IRC | PFS badacz | OS | ORR |
|-------------|---------|------------|---------|---------|
| Dakomitynib | 0,97793 | 0,68510 | 0,81360 | 0,04163 |
| Gefitynib | 0,00000 | 0,00000 | 0,00143 | 0,00003 |
| Erlotynib | 0,01788 | 0,28503 | 0,01788 | 0,43745 |
| Afatynib | 0,00420 | 0,02988 | 0,16398 | 0,52090 |

PFS - przeżycie wolne od progresji (ang. *progression free survival*); OS - przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); ORR - odpowiedź obiektywna (ang. *objective response rate*);

Aneks 15. Dane wejściowe do analizy sieciowej

Tab. 76. Przeżycie całkowite – wyniki z poszczególnych badań.

| Badanie | HR | 95% CI | |
|--------------|-------|--------|-------|
| | | l | h |
| ARCHER 1050 | 0,76 | 0,582 | 0,993 |
| CTONG0901 | 0,98 | 0,67 | 1,42 |
| LUX-Lung 7 | 0,85 | 0,66 | 1,09 |
| LUX-Lung-3 | 0,88 | 0,66 | 1,17 |
| LUX-Lung-6 | 0,93 | 0,72 | 1,22 |
| OPTIMAL | 1,19 | 0,83 | 1,71 |
| ENSURE | 0,91 | 0,63 | 1,31 |
| EURTAC | 1,04 | 0,65 | 1,68 |
| NEJSG | 0,887 | 0,634 | 1,241 |
| WJTOG3405 | 1,252 | 0,883 | 1,775 |
| FIRST-SIGNAL | 1,043 | 0,498 | 2,182 |
| IPASS | 1 | 0,76 | 1,33 |
| Han 2017 | 1,03 | 0,58 | 1,81 |
| patil 2017 | 0,78 | 0,56 | 1,09 |

Tab. 77. Przeżycie wolne od progresji choroby oceniane przez IRC – wyniki z poszczególnych badań.

| Badanie | HR | 95% CI | |
|--------------|-------|--------|-------|
| | | l | h |
| ARCHER 1050 | 0,59 | 0,47 | 0,74 |
| LUX-Lung 7 | 0,74 | 0,57 | 0,95 |
| LUX-Lung-3 | 0,58 | 0,43 | 0,78 |
| LUX-Lung-6 | 0,28 | 0,2 | 0,39 |
| ENSURE | 0,42 | 0,27 | 0,66 |
| EURTAC | 0,37 | 0,25 | 0,54 |
| NEJSG | 0,322 | 0,236 | 0,438 |
| FIRST-SIGNAL | 0,544 | 0,269 | 1,1 |
| IPASS | 0,54 | 0,38 | 0,79 |

Tab. 78. Przeżycie wolne od progresji choroby oceniane przez badacza – wyniki z poszczególnych badań.

| Badanie | HR | 95% CI | |
|-------------|------|--------|------|
| | | l | h |
| ARCHER 1050 | 0,62 | 0,50 | 0,78 |
| LUX-Lung 7 | 0,78 | 0,61 | 0,99 |
| LUX-Lung-3 | 0,49 | 0,37 | 0,65 |
| LUX-Lung-6 | 0,26 | 0,19 | 0,36 |
| OPTIMAL | 0,16 | 0,1 | 0,26 |
| TORCH | 0,6 | 0,3 | 1,2 |

| Badanie | HR | 95% CI | |
|------------|-------|--------|-------|
| | | l | h |
| CTONG0901 | 0,96 | 0,69 | 1,35 |
| Han 2017 | 0,35 | 0,21 | 0,6 |
| IPASS | 0,48 | 0,36 | 0,64 |
| Patil 2017 | 0,66 | 0,513 | 0,851 |
| ENSURE | 0,34 | 0,22 | 0,51 |
| WJTOG3405 | 0,489 | 0,336 | 0,71 |

Tab. 79. Odpowiedź całkowita – wyniki z poszczególnych badań.

| Badanie | Interwencja | Komparator | N | | n | |
|-------------|-------------|---------------|-----|-----|----|---|
| | | | | | | |
| ARCHER 1050 | dakomitynib | gefitynib | 227 | 225 | 12 | 4 |
| LUX-Lung 6 | afatynib | chemioterapia | 242 | 122 | 3 | 0 |
| LUX-Lung 7 | afatynib | gefitynib | 160 | 159 | 1 | 1 |
| EURTAC | erlotynib | chemioterapia | 86 | 87 | 2 | 0 |
| OPTIMAL | erlotynib | chemioterapia | 82 | 72 | 2 | 0 |
| Zhao 2017 | erlotynib | chemioterapia | 43 | 38 | 0 | 0 |
| NEJSG | gefitynib | chemioterapia | 114 | 114 | 5 | 0 |
| Patil 2017 | gefitynib | chemioterapia | 145 | 145 | 1 | 0 |
| WJTOG3405 | gefitynib | chemioterapia | 58 | 59 | 0 | 0 |
| ENSURE | erlotynib | chemioterapia | 110 | 107 | 0 | 0 |
| Han 2017 | gefitynib | chemioterapia | 41 | 40 | 0 | 1 |

Tab. 80. Odpowiedź częściowa – wyniki z poszczególnych badań.

| Badanie | Interwencja | Komparator | N | | n | |
|-------------|-------------|---------------|-----|-----|-----|-----|
| | | | | | | |
| ARCHER 1050 | dakomitynib | gefitynib | 227 | 225 | 158 | 157 |
| LUX-Lung 6 | afatynib | chemioterapia | 242 | 122 | 159 | 28 |
| LUX-Lung 7 | afatynib | gefitynib | 160 | 159 | 111 | 88 |
| EURTAC | erlotynib | chemioterapia | 86 | 87 | 48 | 13 |
| OPTIMAL | erlotynib | chemioterapia | 82 | 72 | 66 | 26 |
| Zhao 2017 | erlotynib | chemioterapia | 43 | 38 | 24 | 4 |
| NEJSG | gefitynib | chemioterapia | 114 | 114 | 79 | 35 |
| Patil 2017 | gefitynib | chemioterapia | 145 | 145 | 86 | 59 |
| WJTOG3405 | gefitynib | chemioterapia | 58 | 59 | 36 | 19 |
| ENSURE | erlotynib | chemioterapia | 110 | 107 | 69 | 36 |
| Han 2017 | gefitynib | chemioterapia | 41 | 40 | 27 | 12 |

Tab. 81. Stabilizacja choroby – wyniki z poszczególnych badań.

| Badanie | Interwencja | Komparator | N | | n | |
|-------------|-------------|---------------|-----|-----|----|----|
| | | | | | | |
| ARCHER 1050 | dakomitynib | gefitynib | 227 | 225 | 30 | 27 |
| LUX-Lung 6 | afatynib | chemioterapia | 242 | 122 | 52 | 65 |
| LUX-Lung 7 | afatynib | gefitynib | 160 | 159 | 34 | 50 |
| EURTAC | erlotynib | chemioterapia | 86 | 87 | 18 | 44 |
| Zhao 2017 | erlotynib | chemioterapia | 43 | 38 | 19 | 22 |

| Badanie | Interwencja | Komparator | N | | n | |
|------------|-------------|---------------|-----|-----|----|----|
| | | | | | | |
| NEJSG | gefitynib | chemioterapia | 114 | 114 | 18 | 56 |
| Patil 2017 | gefitynib | chemioterapia | 145 | 145 | 38 | 55 |
| WJTOG3405 | gefitynib | chemioterapia | 58 | 59 | 18 | 27 |
| Han 2017 | gefitynib | chemioterapia | 41 | 40 | 13 | 20 |

Tab. 82. Choroba postępująca – wyniki z poszczególnych badań.

| Badanie | Interwencja | Komparator | N | | n | |
|-------------|-------------|---------------|-----|-----|----|----|
| | | | | | | |
| ARCHER 1050 | dakomitynib | gefitynib | 227 | 225 | 12 | 15 |
| LUX-Lung 6 | afatynib | chemioterapia | 242 | 122 | 9 | 6 |
| LUX-Lung 7 | afatynib | gefitynib | 160 | 159 | 9 | 17 |
| EURTAC | erlotynib | chemioterapia | 86 | 87 | 6 | 11 |
| Zhao 2017 | erlotynib | chemioterapia | 43 | 38 | 0 | 3 |
| NEJSG | gefitynib | chemioterapia | 114 | 114 | 11 | 16 |
| Patil 2017 | gefitynib | chemioterapia | 145 | 145 | 12 | 16 |
| WJTOG3405 | gefitynib | chemioterapia | 58 | 59 | 4 | 9 |
| Han 2017 | gefitynib | chemioterapia | 41 | 40 | 1 | 7 |

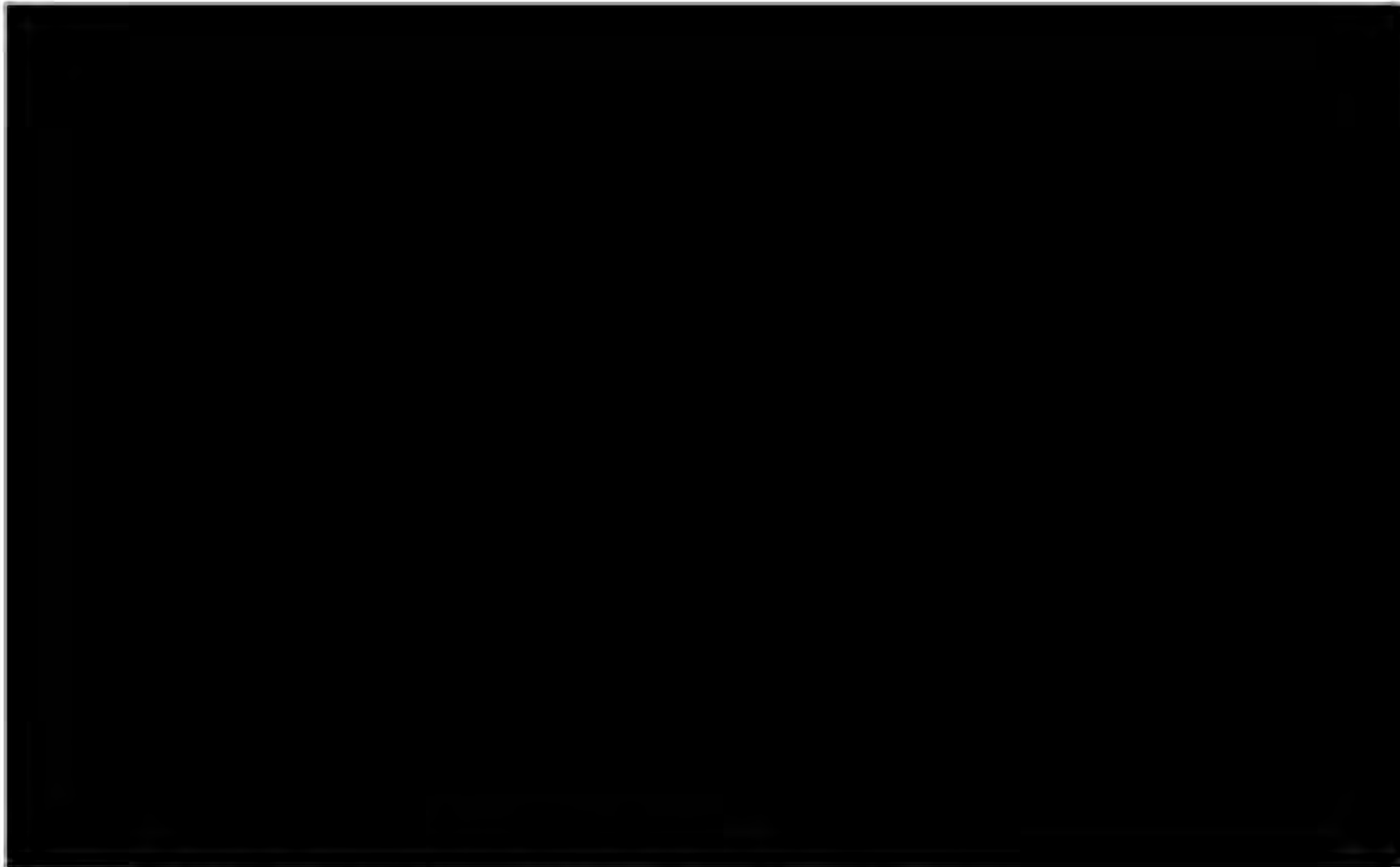
Tab. 83. Odpowiedź obiektywna – wyniki z poszczególnych badań.

| Badanie | Interwencja | Komparator | N | | n | |
|--------------|-------------|---------------|-----|-----|-----|-----|
| | | | | | | |
| ARCHER 1050 | dakomitynib | gefitynib | 227 | 225 | 170 | 161 |
| LUX-Lung 3 | afatynib | chemioterapia | 230 | 115 | 130 | 26 |
| LUX-Lung 6 | afatynib | chemioterapia | 242 | 122 | 162 | 28 |
| LUX-Lung 7 | afatynib | gefitynib | 160 | 159 | 112 | 89 |
| OPTIMAL | erlotynib | chemioterapia | 82 | 72 | 68 | 26 |
| TORCH | erlotynib | chemioterapia | 380 | 380 | 160 | 95 |
| FIRST SIGNAL | gefitynib | chemioterapia | 26 | 16 | 22 | 6 |
| Han 2017 | gefitynib | chemioterapia | 41 | 40 | 27 | 13 |
| IPASS | gefitynib | chemioterapia | 88 | 98 | 59 | 40 |
| NEJSG | gefitynib | chemioterapia | 114 | 114 | 84 | 35 |
| Patil 2017 | gefitynib | chemioterapia | 145 | 145 | 87 | 59 |
| WJTOG3405 | gefitynib | chemioterapia | 58 | 59 | 36 | 19 |
| ENSURE | erlotynib | chemioterapia | 110 | 107 | 69 | 36 |
| EURTAC | erlotynib | chemioterapia | 86 | 87 | 50 | 13 |
| Zhao 2017 | erlotynib | chemioterapia | 43 | 38 | 24 | 4 |

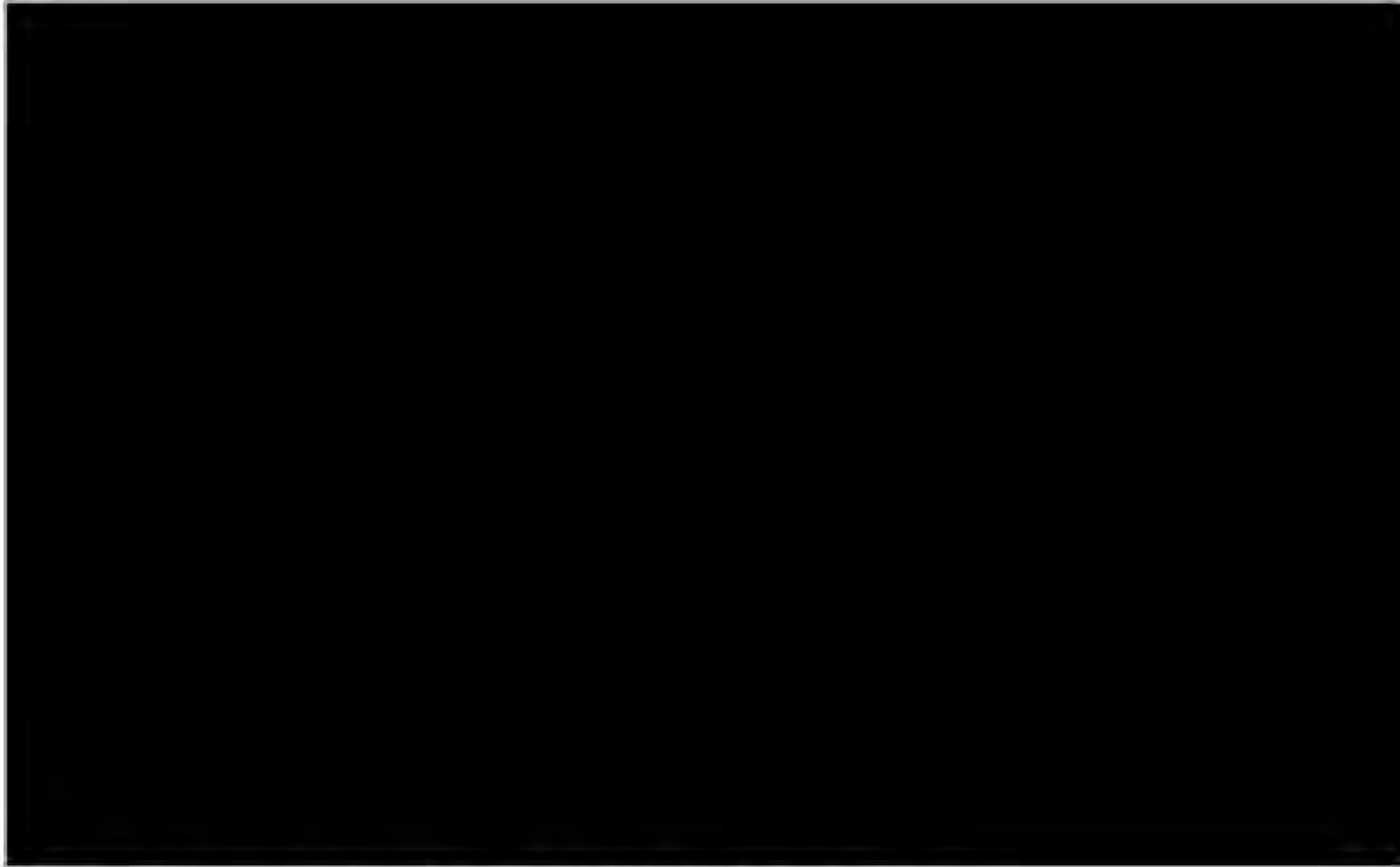
Aneks 16. Schematy sieci użytych w NMA



Rys. 5. Przeżycie całkowite. Analiza podstawowa.



Rys. 6. Przeżycie wolne od progresji, ocena badacza. Analiza podstawowa.



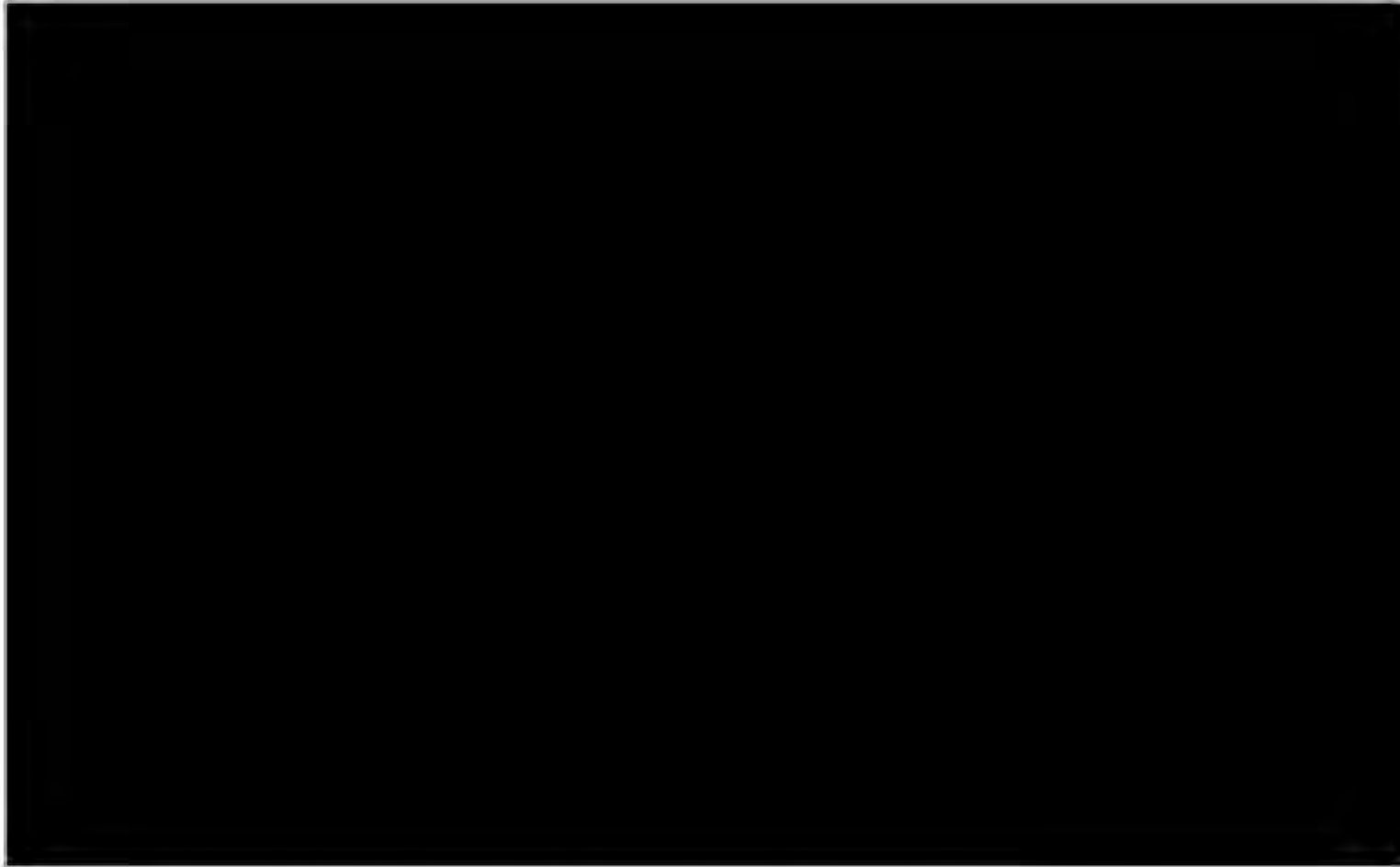
Rys. 7. Przeżycie wolne od progresji, ocena IRC. Analiza podstawowa.



Rys. 8. Przekroje całkowe. Analiza wrażliwości.



Rys. 9. Przeżycie wolne od progresji. Ocena badacza. Analiza wrażliwości.



Rys. 10. Przeżycie wolne od progresji. Ocena badacza. Analiza wrażliwości.



Rys. 11. Odpowiedź obiektywna.



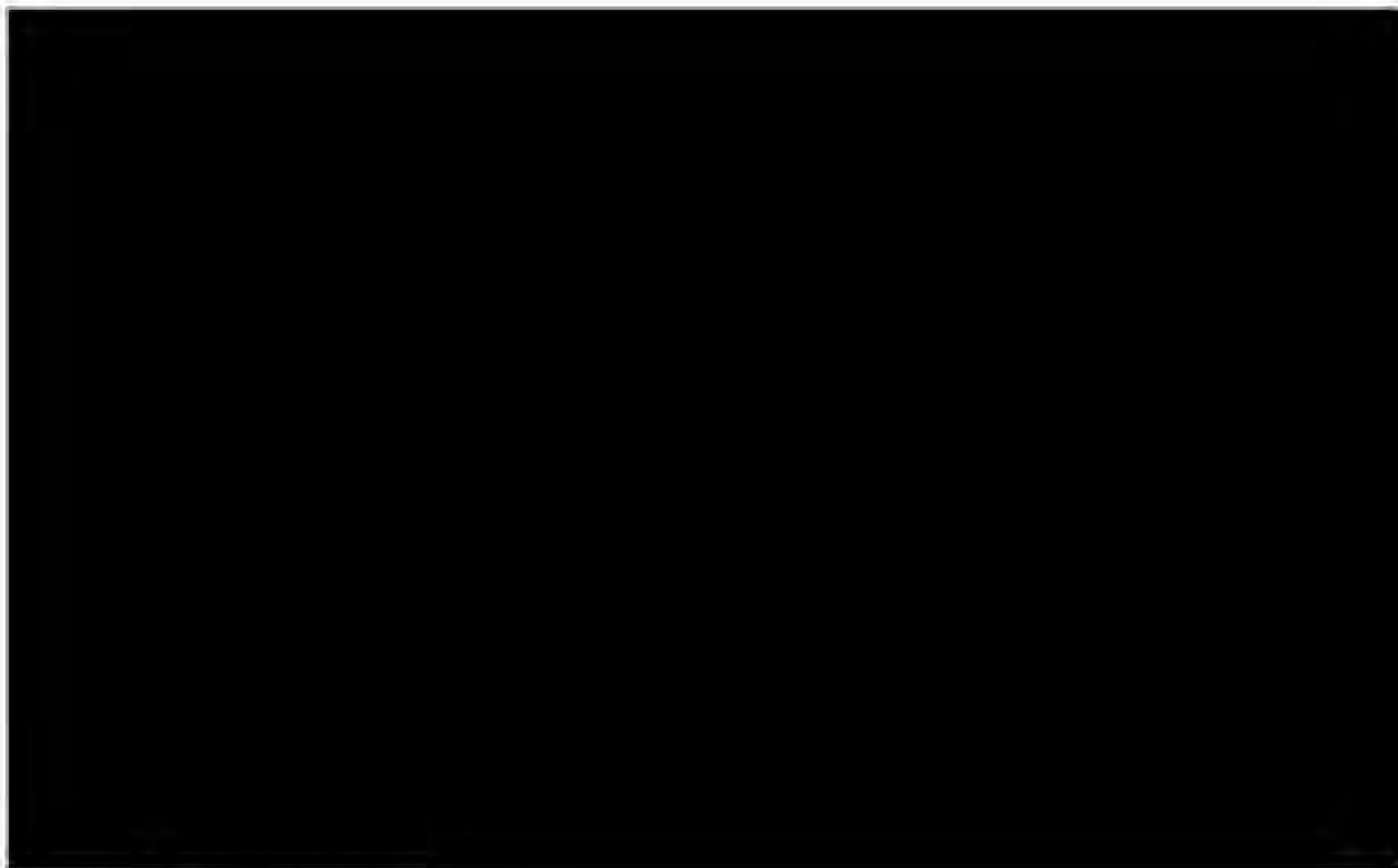
Rys. 12. Odpowiedź obiektywna. Analiza wrażliwości.



Rys. 13. Odpowiedź całkowita.



Rys. 14. Odpowiedź częściowa.



Rys. 15. Stabilizacja choroby.



Rys. 16. Progresja choroby.

Spis rysunków

| | |
|--|-----|
| Rys. 1. Schemat porównań wraz z dostępnymi badaniami. | 15 |
| Rys. 2. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania pierwotne) –diagram PRISMA [Moher 2009]. | 19 |
| Rys. 3. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania wtórne) –diagram PRISMA [Moher 2009]. | 21 |
| Rys. 4. Selekcja prac włączonych do opracowania (efektywność praktyczna) – diagram PRISMA [Moher 2009]. | 22 |
| Rys. 5. Przeżycie całkowite. Analiza podstawowa. | 173 |
| Rys. 6. Przeżycie wolne od progresji, ocena badacza. Analiza podstawowa..... | 174 |
| Rys. 7. Przeżycie wolne od progresji, ocena IRC. Analiza podstawowa..... | 175 |
| Rys. 8. Przeżycie całkowite. Analiza wrażliwości. | 176 |
| Rys. 9. Przeżycie wolne od progresji. Ocena badacza. Analiza wrażliwości. | 177 |
| Rys. 10. Przeżycie wolne od progresji. Ocena badacza. Analiza wrażliwości. | 178 |
| Rys. 11. Odpowiedź obiektywna. | 179 |
| Rys. 12. Odpowiedź obiektywna. Analiza wrażliwości. | 180 |
| Rys. 13. Odpowiedź całkowita. | 181 |
| Rys. 14. Odpowiedź częściowa. | 182 |
| Rys. 15. Stabilizacja choroby. | 183 |
| Rys. 16. Progresja choroby. | 184 |

Spis tabel

| | |
|---|----|
| Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS. | 9 |
| Tab. 2. Kryteria selekcji badań pierwotnych w przeglądzie systematycznym. | 11 |
| Tab. 3. Kryteria selekcji opracowań wtórnych w przeglądzie systematycznym. | 12 |
| Tab. 4. Kryteria selekcji badań efektywności praktycznej w przeglądzie systematycznym. | 12 |
| Tab. 5. Opracowania wtórne. | 22 |
| Tab. 6. Skrótowa charakterystyka badań włączonych do analizy. | 25 |
| Tab. 7. Punkty końcowe, zmienne ciągłe w badaniu ARCHER 1050. | 43 |
| Tab. 8. Punkty końcowe, zmienne binarne w badaniu ARCHER 1050. | 44 |
| Tab. 9. Jakość życia - parametry które uległy poprawie w stosunku do wartości wyjściowej. | 44 |
| Tab. 10. Iloraz ryzyka dla dakomitynibu i komparatorów – przeżycie wolne od progresji oceniane przez IRC. Analiza podstawowa. | 45 |
| Tab. 11. Prawdopodobieństwo, że dany lek jest najlepszą technologią w zakresie ocenianego punktu końcowego – przeżycie wolne od progresji oceniane przez IRC. Analiza podstawowa. | 46 |
| Tab. 12. Iloraz ryzyka dla dakomitynibu i komparatorów – przeżycie wolne od progresji oceniane przez IRC. Analiza wrażliwości. | 46 |
| Tab. 13. Prawdopodobieństwo, że dany lek jest najlepszą technologią w zakresie ocenianego punktu końcowego – przeżycie wolne od progresji oceniane przez IRC. Analiza wrażliwości. | 46 |
| Tab. 14. Iloraz ryzyka dla dakomitynibu i komparatorów – przeżycie wolne od progresji oceniane przez badaczy. Analiza podstawowa. | 47 |
| Tab. 15. Prawdopodobieństwo, że dany lek jest najlepszą technologią w zakresie ocenianego punktu końcowego – przeżycie wolne od progresji oceniane przez badaczy. Analiza podstawowa. | 47 |
| Tab. 16. Iloraz ryzyka dla dakomitynibu i komparatorów – przeżycie wolne od progresji oceniane przez badaczy. Analiza wrażliwości. | 47 |
| Tab. 17. Prawdopodobieństwo, że dany lek jest najlepszą technologią w zakresie ocenianego punktu końcowego – przeżycie wolne od progresji oceniane przez badaczy. Analiza wrażliwości. | 48 |
| Tab. 18. Iloraz ryzyka dla dakomitynibu i komparatorów – przeżycie całkowite. Analiza podstawowa. | 48 |
| Tab. 19. Prawdopodobieństwo, że dany lek jest najlepszą technologią w zakresie ocenianego punktu końcowego – przeżycie całkowite. Analiza podstawowa. | 48 |
| Tab. 20. Iloraz ryzyka dla dakomitynibu i komparatorów – przeżycie całkowite. Analiza wrażliwości. | 49 |
| Tab. 21. Prawdopodobieństwo, że dany lek jest najlepszą technologią w zakresie ocenianego punktu końcowego – przeżycie całkowite. Analiza wrażliwości. | 49 |

| | |
|--|----|
| Tab. 22. Iloraz szans dla dakomitynibu względem poszczególnych komparatorów – odsetek pacjentów z odpowiedzią całkowitą. | 49 |
| Tab. 23. Prawdopodobieństwo, że dany lek jest najlepszą technologią w zakresie ocenianego punktu końcowego - odsetek pacjentów z odpowiedzią całkowitą..... | 49 |
| Tab. 24. Iloraz szans dla dakomitynibu względem poszczególnych komparatorów – odsetek pacjentów z odpowiedzią częściową..... | 50 |
| Tab. 25. Prawdopodobieństwo, że dany lek jest najlepszą technologią w zakresie ocenianego punktu końcowego - odsetek pacjentów z odpowiedzią częściową. | 50 |
| Tab. 26. Iloraz szans dla dakomitynibu względem poszczególnych komparatorów – odsetek pacjentów ze stabilizacją choroby. | 50 |
| Tab. 27. Prawdopodobieństwo, że dany lek jest najlepszą technologią w zakresie ocenianego punktu końcowego – odsetek pacjentów ze stabilizacją choroby. | 50 |
| Tab. 28. Iloraz szans dla dakomitynibu względem poszczególnych komparatorów – odsetek pacjentów z progresją choroby. | 51 |
| Tab. 29. Prawdopodobieństwo, że dany lek jest technologią z największym ryzykiem progresji choroby..... | 51 |
| Tab. 30. Iloraz szans dla dakomitynibu względem poszczególnych komparatorów – odsetek pacjentów z odpowiedzią obiektywną. | 51 |
| Tab. 31. Prawdopodobieństwo, że dany lek jest najlepszą technologią w zakresie ocenianego punktu końcowego – odsetek pacjentów z odpowiedzią obiektywną. .. | 52 |
| Tab. 32. Iloraz szans dla dakomitynibu względem poszczególnych komparatorów – odsetek pacjentów z odpowiedzią obiektywną. Analiza wrażliwości..... | 52 |
| Tab. 33. Prawdopodobieństwo, że dany lek jest najlepszą technologią w zakresie ocenianego punktu końcowego – odsetek pacjentów z odpowiedzią obiektywną. Analiza wrażliwości. | 52 |
| Tab. 34. Podsumowanie charakterystyki badań włączonych do analizy bezpieczeństwa terapii. | 53 |
| Tab. 35. Zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia nasilenia. | 54 |
| Tab. 36. Zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia nasilenia. | 57 |
| Tab. 37. Międzynarodowa baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków 13.08.2019r. [vigiaccess.org]. | 60 |
| Tab. 38. Częstość, czas do wystąpienia i czas trwania najczęstszych zdarzeń niepożądanych..... | 61 |
| Tab. 39. PFS w redukcji dawki. | 64 |
| Tab. 40. OS w redukcji dawki. | 65 |
| Tab. 41. Wpływ redukcji dawki dakomitynibu na ilość zdarzeń niepożądanych. | 65 |
| Tab. 42. Wyniki z zakresu skuteczności – ryzyko względne i iloraz szans dla dakomitynibu względem poszczególnych komparatorów w zakresie ocenianych punktów końcowych. | 67 |
| Tab. 43. Wyniki z zakresu skuteczności – prawdopodobieństwo, że dany lek jest najlepszą technologią w zakresie ocenianych punktów końcowych. | 68 |

| | |
|--|-----|
| Tab. 44. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Medline (PubMed), 03.09.2019r. | 74 |
| Tab. 45. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Library, 03.09.2019r. | 76 |
| Tab. 46. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Embase, 03.09.2019r. | 77 |
| Tab. 47. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Medline (PubMed), 03.09.2019. | 78 |
| Tab. 48. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Cochrane Library, 03.09.2019r. | 79 |
| Tab. 49. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Embase, 03.09.2019r. | 79 |
| Tab. 50. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Medline (PubMed), 03.09.2019r. | 80 |
| Tab. 51. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Cochrane Library, 03.09.2019r. | 81 |
| Tab. 52. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Embase, 03.09.2019r. | 81 |
| Tab. 53. Prace wykluczone z przeglądu - badania pierwotne. | 89 |
| Tab. 54. Prace wykluczone z przeglądu - opracowania wtórne. | 123 |
| Tab. 55. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie ClinicalTrials.gov. | 125 |
| Tab. 56. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie clinicaltrialsregister.eu. | 126 |
| Tab. 57. Kryteria włączenia i wykluczenia. | 127 |
| Tab. 58. Wejściowe dane demograficzne. | 142 |
| Tab. 59. Wejściowe dane demograficzne - c.d. | 143 |
| Tab. 60. Wejściowe dane demograficzne - c.d. | 144 |
| Tab. 61. Przyczyny nieukończenia badania. | 147 |
| Tab. 62. Przyczyny nieukończenia badania - c.d. | 149 |
| Tab. 63. Punkty końcowe uwzględnione i nieuwzględnione w analizie klinicznej. | 150 |
| Tab. 64. Metodyka badań. | 152 |
| Tab. 65. Metodyka badań - c.d. | 156 |
| Tab. 66. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane. | 159 |
| Tab. 67. Ocena jakości opracowań wtórnych wg skali AMSTAR. | 161 |
| Tab. 68. Formularz ekstrakcji do porównania bezpośredniego (PFS i OS). | 166 |
| Tab. 69. Formularz ekstrakcji do porównania bezpośredniego (odpowiedź na leczenie). . | 166 |
| Tab. 70. Formularz ekstrakcji do porównania za pomocą metaanalizy sieciowej (PFS i OS). | 166 |

| | |
|---|-----|
| Tab. 71. Formularz ekstrakcji do porównania za pomocą metaanalizy sieciowej (odpowiedź na leczenie). | 166 |
| Tab. 72. Wyniki z zakresu skuteczności – ryzyko względne i iloraz szans dla dakomitynibu względem poszczególnych komparatorów w zakresie ocenianych punktów końcowych. Analiza podstawowa. | 168 |
| Tab. 73. Wyniki z zakresu skuteczności – prawdopodobieństwo, że dany lek jest najlepszą technologią w zakresie ocenianych punktów końcowych. Analiza podstawowa..... | 168 |
| Tab. 74. Wyniki z zakresu skuteczności – ryzyko względne iloraz szans dla dakomitynibu względem poszczególnych komparatorów w zakresie ocenianych punktów końcowych. Analiza wrażliwości. | 169 |
| Tab. 75. Wyniki z zakresu skuteczności – prawdopodobieństwo, że dany lek jest najlepszą technologią w zakresie ocenianych punktów końcowych. Analiza wrażliwości..... | 169 |
| Tab. 76. Przeżycie całkowite – wyniki z poszczególnych badań. | 170 |
| Tab. 77. Przeżycie wolne od progresji choroby oceniane przez IRC – wyniki z poszczególnych badań. | 170 |
| Tab. 78. Przeżycie wolne od progresji choroby oceniane przez badacza – wyniki z poszczególnych badań. | 170 |
| Tab. 79. Odpowiedź całkowita – wyniki z poszczególnych badań. | 171 |
| Tab. 80. Odpowiedź częściowa – wyniki z poszczególnych badań. | 171 |
| Tab. 81. Stabilizacja choroby – wyniki z poszczególnych badań..... | 171 |
| Tab. 82. Choroba postępująca – wyniki z poszczególnych badań. | 172 |
| Tab. 83. Odpowiedź obiektywna – wyniki z poszczególnych badań..... | 172 |

Bibliografia

- An 2016** An C, Zhang J, Chu H, Gu C, Xiao F, Zhu F, Lu R, Shi H, Zhang H, Yi X. Study of Gefitinib and Pemetrexed as First-Line Treatment in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Harboring EGFR Mutation. *Pathol Oncol Res.* 2016 Oct;22(4):763-8.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3, 2016.
- APD Vizimpro** Dakomitynib (Vizimpro®) w I linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z aktywną mutacją w genie *EGFR*. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa 2019.
- Chen 2013** Chen G, Feng J, Zhou C, Wu YL, Liu XQ, Wang C, Zhang S, Wang J, Zhou S, Ren S, Lu S, Zhang L, Hu CP, Hu C, Luo Y, Chen L, Ye M, Huang J, Zhi X, Zhang Y, Xiu Q, Ma J, Zhang L, You C. Quality of life (QoL) analyses from OPTIMAL (CTONG-0802), a phase III, randomised, open-label study of first-line erlotinib versus chemotherapy in patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell Lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol.* 2013 Jun;24(6):1615-22.
- Chen 2018** Chen WQ, Li P, Wang Q, Zhang YJ, Li HY, Jin XT, Yan S, Kou GF, Cai SL, Liu G. [A randomized controlled study of erlotinib versus pemetrexed combined with cisplatin in neoadjuvant therapy of stage IIIA EGFR-mutant Lung adenocarcinoma]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi.* 2018 Feb 23;40(2):133-137.
- Cho 2019** Cho BC, Chewaskulyong B, Lee KH, Dechaphunkul A, Sriuranpong V, Imamura F, Nogami N, Kurata T, Okamoto I, Zhou C, Cheng Y, Cho EK, Voon PJ, Lee JS, Mann H, Saggese M, Reungwetwattana T, Ramalingam SS, Ohe Y. Osimertinib versus Standard of Care EGFR TKI as First-Line Treatment in Patients with EGFRm Advanced NSCLC: FLAURA Asian Subset. *J Thorac Oncol.* 2019 Jan;14(1):99-106.
- Ciuleanu 2013** Ciuleanu T, Tsai CM, Tsao CJ, Milanowski J, Amoroso D, Heo DS, Groen HJ, Szczesna A, Chung CY, Chao TY, Middleton G, Zeaiter A, Klingelschmitt G, Klughammer B, Thatcher N. A phase II study of erlotinib in combination with bevacizumab versus chemotherapy plus bevacizumab in the first-line treatment of advanced non-squamous non-small cell Lung cancer. *Lung Cancer.* 2013 Nov;82(2):276-81
- Corral 2017** Corral J, Park K, Yang JC, Mok T, Tan E, O'Byrne K, Hirsh V, Boyer M, Fan J, Zhang L. Afatinib (a) Vs Gefitinib (G) in Patients with Egfr Mutation-Positive (Egfr^{m1}) Nscl: Updated Os Data from the Phase Iib Trial Lux-Lung 7 (L17). *Annals of Oncology* 2017 28((Corral J.) Department of Medical Oncology, Hospital Universitario Virgen Del Rocio, Seville, Spain): iii34.
- Crino 2008** Crinò L, Cappuzzo F, Zatloukal P, Reck M, Pesek M, Thompson JC, Ford HE, Hirsch FR, Varella-Garcia M, Ghiorghiu S, Duffield EL, Armour AA, Speake G, Cullen M. Gefitinib versus vinorelbine in chemotherapy-naïve elderly patients with advanced non-small-cell Lung cancer (INVITE): a randomized, phase II study. *J Clin Oncol.* 2008 Sep 10;26(26):4253-60.
- Di Maio 2012** Di Maio M, Leigh NB, Gallo C, Feld R, Ciardiello F, Butts C, Maione P, Gebbia V, Morgillo F, Wierzbiicki R, Favaretto A, Alam Y, Cinieri S, Siena S, Bianco R, Riccardi F, Spatafora M, Ravaioli A, Felletti R, Fregoni V, Genestreti G, Rossi A, Mancuso G, Fasano M, Morabito A, Tsao MS, Signoriello S, Perrone F, Gridelli C. Quality of life analysis of TORCH, a randomized trial testing first-line erlotinib followed by second-line cisplatin/gemcitabine chemotherapy in advanced non-small-cell Lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2012 Dec;7(12):1830-1844.

- Ellis 2015** Ellis PM, Coakley N, Feld R, Kuruvilla S, Ung YC. Use of the epidermal growth factor receptor inhibitors gefitinib, erlotinib, afatinib, dacomitinib, and icotinib in the treatment of non-small-cell Lung cancer: a systematic review. *Curr Oncol.* 2015 Jun;22(3):e183-215.
- Franek 2019** Franek J, Cappelleri JC, Larkin-Kaiser KA, Wilner KD, Sandin R. Systematic review and network meta-analysis of first-line therapy for advanced EGFR-positive non-small-cell lung cancer. *Future Oncol.* 2019 Jul 12.
- Fukuoka 2011** Fukuoka M, Wu YL, Thongprasert S, Sunpaweravong P, Leong SS, Sriuranpong V, Chao TY, Nakagawa K, Chu DT, Saijo N, Duffield EL, Rukazenzov Y, Speake G, Jiang H, Armour AA, To KF, Yang JC, Mok TS. Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell Lung cancer in Asia (IPASS). *J Clin Oncol.* 2011 Jul 20;29(21):2866-74.
- Geater 2015** Geater SL, Xu CR, Zhou C, Hu CP, Feng J, Lu S, Huang Y, Li W, Hou M, Shi JH, Lee KY, Palmer M, Shi Y, Lungershausen J, Wu YL. Symptom and Quality of Life Improvement in LUX-Lung 6: An Open-Label Phase III Study of Afatinib Versus Cisplatin/Gemcitabine in Asian Patients With EGFR Mutation-Positive Advanced Non-small-cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2015 Jun;10(6):883-9.
- Goldber 2017** Goldberg S, Moon J, Lilenbaum R, Politi K, Melnick MA, Stinchcombe T, Horn L, Chen E, Miao J, Redman M, Kelly K, Gandara DR. Afatinib with or without Cetuximab for First-Line Treatment of Egfr-Mutant NsclC: Interim Safety Results of Swog S1403. *Journal of Thoracic Oncology* 2017; 12(1): S1220-S1221.
- Greenhagh 2016** Greenhalgh J, Dwan K, Boland A, Bates V, Vecchio F, Dundar Y, Jain P, Green JA. First-line treatment of advanced epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation positive non-squamous non-small cell Lung cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 5.
- Gridelli 2012** Gridelli C, Ciardiello F, Gallo C, Feld R, Butts C, Gebbia V, Maione P, Morgillo F, Genestreti G, Favaretto A, Leigh N, Wierzbicki R, Cinieri S, Alam Y, Siena S, Tortora G, Felletti R, Riccardi F, Mancuso G, Rossi A, Cantile F, Tsao MS, Saieg M, da Cunha Santos G, Piccirillo MC, Di Maio M, Morabito A, Perrone F. First-line erlotinib followed by second-line cisplatin-gemcitabine chemotherapy in advanced non-small-cell Lung cancer: the TORCH randomized trial. *J Clin Oncol.* 2012 Aug 20;30(24):3002-11.
- Han 2012** Han JY, Park K, Kim SW, Lee DH, Kim HY, Kim HT, Ahn MJ, Yun T, Ahn JS, Suh C, Lee JS, Yoon SJ, Han JH, Lee JW, Jo SJ, Lee JS. First-SIGNAL: first-line single-agent irressa versus gemcitabine and cisplatin trial in never-smokers with adenocarcinoma of the Lung. *J Clin Oncol.* 2012 Apr 1;30(10):1122-8
- Han 2017** Han B, Jin B, Chu T, Niu Y, Dong Y, Xu J, Gu A, Zhong H, Wang H, Zhang X, Shi C, Zhang Y, Zhang W, Lou Y, Zhu L, Pei J. Combination of chemotherapy and gefitinib as first-line treatment for patients with advanced Lung adenocarcinoma and sensitive EGFR mutations: A randomized controlled trial. *Int J Cancer.* 2017 Sep 15;141(6):1249-1256
- Harada 2017** Harada D, Nogami N, Kozuki T i wsp. A Phase I Trial of Afatinib (Afa) and Bevacizumab (Bev) in Chemo-Naïve Patients (Pts) with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (NsclC) Harboring Egfr-Mutations: Olcsg1404. *Annals of Oncology* 2017; 28 Respiratory Medicine, Shikoku Cancer Center, Matsuyama, Japan): x129-x130.
- Herbst 2005** Herbst RS, Prager D, Hermann R, Fehrenbacher L, Johnson BE, Sandler A, Kris MG, Tran HT, Klein P, Li X, Ramies D, Johnson DH, Miller VA; TRIBUTE

- Investigator Group. TRIBUTE: a phase III trial of erlotinib hydrochloride (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced non-small-cell Lung cancer. *J Clin Oncol.* 2005 Sep 1;23(25):5892-9.
- Holleman 2019** Holleman MS, van Tinteren H, Groen HJ, Al MJ, Uyl-de Groot CA. First-line tyrosine kinase inhibitors in EGFR mutation-positive non-small-cell Lung cancer: a network meta-analysis. *Onco Targets Ther.* 2019;12:1413-1421
- Inoue 2013** Inoue A, Kobayashi K, Maemondo M, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, Gemma A, Harada M, Yoshizawa H, Kinoshita I, Fujita Y, Okinaga S, Hirano H, Yoshimori K, Harada T, Saijo Y, Hagiwara K, Morita S, Nukiwa T; North-East Japan Study Group. Updated overall survival results from a randomized phase III trial comparing gefitinib with carboplatin-paclitaxel for chemo-naïve non-small cell Lung cancer with sensitive EGFR gene mutations (NEJ002). *Ann Oncol.* 2013 Jan;24(1):54-9.
- Jotte 2015** Jotte RM, Spigel DR. Advances in molecular-based personalized non-small-cell Lung cancer therapy: targeting epidermal growth factor receptor and mechanisms of resistance. *Cancer Med.* 2015 Nov;4(11):1621-32.
- Kim 2017** Kim L, Saieg M, Di Maio M, et al. Biomarker analysis of the phase 3 TORCH trial for first line erlotinib versus chemotherapy in advanced non-small cell Lung cancer patients. *Oncotarget.* 2017;8(34):57528-57536. Published 2017 Feb 25.
- Köhler 2013** Köhler J, Schuler M. Afatinib, erlotinib and gefitinib in the first-line therapy of EGFR mutation-positive Lung adenocarcinoma: a review. *Onkologie.* 2013;36(9):510-8.
- Lee 2013** Lee, S. M., C. Lewanski i wsp. A Randomised Placebo-Controlled Multicentre Phase II Trial of Erlotinib Plus Whole Brain Radiotherapy for Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer with Multiple Brain Metastases (Tactic). *Journal of thoracic oncology.*2013; 8: S298-S299
- Li 2018** Li J, Sun W. Fatigue with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in cancer patients: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Chemother.* 2018 Oct - Dec;30(6-8):323-331.
- Li 2019** Li J, Gu J. Diarrhea with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in cancer patients: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2019 Feb;134:31-38.
- Liao 2013** Liao BC, Lin CC, Yang JC. First-line management of EGFR-mutated advanced Lung adenocarcinoma: recent developments. *Drugs.* 2013 Mar;73(4):357-69.
- Liao 2015** Liao BC, Lin CC, Yang JC. Second and third-generation epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in advanced nonsmall cell Lung cancer. *Curr Opin Oncol.* 2015 Mar;27(2):94-101.
- Lin 2018** Lin JZ, Ma SK, Wu SX, Yu SH, Li XY. A network meta-analysis of nonsmall-cell Lung cancer patients with an activating EGFR mutation: Should osimertinib be the first-line treatment?. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(30):e11569.
- Liu 2014** Liu SV, Subramaniam D, Cyriac GC, Abdul-Khalek FJ, Giaccone G. Emerging protein kinase inhibitors for non-small cell Lung cancer. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2014 Mar;19(1):51-65.
- Loong 2018** Loong HH, Kwan SS, Mok TS, Lau YM. Therapeutic Strategies in EGFR Mutant Non-Small Cell Lung Cancer. *Curr Treat Options Oncol.* 2018 Sep 29;19(11):58.
- Maemondo 2010** Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, Gemma A, Harada M, Yoshizawa H, Kinoshita I, Fujita Y, Okinaga S, Hirano H, Yoshimori K, Harada T, Ogura T, Ando M, Miyazawa H, Tanaka T, Saijo Y,

- Hagiwara K, Morita S, Nukiwa T; North-East Japan Study Group. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell Lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med*. 2010 Jun 24;362(25):2380-8.
- Mitsudomi 2010** Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J, Seto T, Satouchi M, Tada H, Hirashima T, Asami K, Katakami N, Takada M, Yoshioka H, Shibata K, Kudoh S, Shimizu E, Saito H, Toyooka S, Nakagawa K, Fukuoka M; West Japan Oncology Group. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell Lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2010 Feb;11(2):121-8.
- Moher 2009** Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med*. 2009 Aug 18;151(4):264-9.
- Mok 2009** Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, Sunpaweravong P, Han B, Margono B, Ichinose Y, Nishiwaki Y, Ohe Y, Yang JJ, Chewaskulyong B, Jiang H, Duffield EL, Watkins CL, Armour AA, Fukuoka M. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 2009 Sep 3;361(10):947-57
- Mok 2016** Mok T, Ladrera G, Srimuninnimit V, Sriuranpong V, Yu CJ, Thongprasert S, Sandoval-Tan J, Lee JS, Fuerte F, Shames DS, Klughammer B, Truman M, Perez-Moreno P, Wu YL. Tumor marker analyses from the phase III, placebo-controlled, FASTACT-2 study of intercalated erlotinib with gemcitabine/platinum in the first-line treatment of advanced non-small-cell Lung cancer. *Lung Cancer*. 2016 Aug;98:1-8
- Mok 2018** Mok TS, Cheng Y, Zhou X, Lee KH, Nakagawa K, Niho S, Lee M, Linke R, Rosell R, Corral J, Migliorino MR, Pluzanski A, Sbar EI, Wang T, White JL, Wu YL. Improvement in Overall Survival in a Randomized Study That Compared Dacomitinib With Gefitinib in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer and EGFR-Activating Mutations. *J Clin Oncol*. 2018 Aug 1;36(22):2244-2250.
- Mok 2018** Mok T, Nakagawa K, Rosell R, Lee K, Corral J, Migliorino MR, Pluzanski A, Linke R, Devgan G, Sbar E, Quinn S, Wang T, Wu Y. Effects of Dose Modifications on the Safety and Efficacy of Dacomitinib for Egfr Mutation-Positive Nscl. *Journal of Thoracic Oncology*. 2018 13(10): S454.
- Ohe 2019** Ohe Y, Imamura F, Nogami N, Okamoto I, Kurata T, Kato T, Sugawara S, Ramalingam SS, Uchida H, Hodge R, Vowler SL, Walding A, Nakagawa K. Osimertinib versus standard-of-care EGFR-TKI as first-line treatment for EGFRm advanced NSCLC: FLAURA Japanese subset. *Jpn J Clin Oncol*. 2019 Jan 1;49(1):29-36.
- Oizumi 2012** Oizumi S, Kobayashi K, Inoue A, et al. Quality of life with gefitinib in patients with EGFR-mutated non-small cell Lung cancer: quality of life analysis of North East Japan Study Group 002 Trial. *Oncologist*. 2012;17(6):863-70.
- Park 2016** Park K, Tan EH, O'Byrne K, Zhang L, Boyer M, Mok T, Hirsh V, Yang JC, Lee KH, Lu S, Shi Y, Kim SW, Laskin J, Kim DW, Arvis CD, Kölblbeck K, Laurie SA, Tsai CM, Shahidi M, Kim M, Massey D, Zazulina V, Paz-Ares L. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell Lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2016 May;17(5):577-89.
- Patil 2017** Patil VM, Noronha V, Joshi A, Choughule AB, Bhattacharjee A, Kumar R, Goud S, More S, Ramaswamy A, Karpe A, Pande N, Chandrasekharan A, Goel A, Talreja V, Mahajan A, Janu A, Purandare N, Prabhash K. Phase III study of gefitinib or pemetrexed with carboplatin in EGFR-mutated advanced Lung adenocarcinoma. *ESMO Open*. 2017 Apr 27;2(1):e000168.

- Paz-Ares 2017** Paz-Ares L, Tan EH, O'Byrne K, Zhang L, Hirsh V, Boyer M, Yang JC, Mok T, Lee KH, Lu S, Shi Y, Lee DH, Laskin J, Kim DW, Laurie SA, Kölblbeck K, Fan J, Dodd N, Märten A, Park K. Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell Lung cancer: overall survival data from the phase IIb LUX-Lung 7 trial. *Ann Oncol.* 2017 Feb 1;28(2):270-277.
- Polański 2016** Polański J, Chudiak A.K, Rosińczuk J. Kwestionariusze stosowane w ocenie wybranych objawów raka płuca. *Medycyna Paliatywna w Praktyce* 2016; 10, 3, 89-97.
- Popat 2014** Popat S. Patient reported outcomes from LUX-Lung 3: first-line afatinib is superior to chemotherapy-would patients agree? *Ann Palliat Med.* 2014 Jan;3(1):19-21.
- Prabhash 2017** Prabhash K, Patil V, et al. Pemetrexed Versus Gefitinib in Egfr Mutation Positive Lung Cancer: Results of a Phase 3 Study from India. *Journal of Thoracic Oncology* 2017 12(1): S1246.
- Remon 2017** Remon J, Menis J, Hasan B, Peric A, De Maio E, Novello S, Reck M, Berghmans T, Wasag B, Besse B, Dziadziuszko R. The APPLE Trial: Feasibility and Activity of AZD9291 (Osimertinib) Treatment on Positive Plasma T790M in EGFR-mutant NSCLC Patients. *EORTC 1613. Clin Lung Cancer.* 2017 Sep;18(5):583-588.
- Rosell 2012** Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, Palmero R, Garcia-Gomez R, Pallares C, Sanchez JM, Porta R, Cobo M, Garrido P, Longo F, Moran T, Insa A, De Marinis F, Corre R, Bover I, Illiano A, Dansin E, de Castro J, Milella M, Reguart N, Altavilla G, Jimenez U, Provencio M, Moreno MA, Terrasa J, Muñoz-Langa J, Valdivia J, Isla D, Domine M, Molinier O, Mazieres J, Baize N, Garcia-Campelo R, Robinet G, Rodriguez-Abreu D, Lopez-Vivanco G, Gebbia V, Ferrera-Delgado L, Bombaron P, Bernabe R, Bearz A, Artal A, Cortesi E, Rolfo C, Sanchez-Ronco M, Drozdowskyj A, Queralt C, de Aguirre I, Ramirez JL, Sanchez JJ, Molina MA, Taron M, Paz-Ares L; Spanish Lung Cancer Group in collaboration with Groupe Français de Pneumo-Cancérologie and Associazione Italiana Oncologia Toracica. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell Lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012 Mar;13(3):239-46
- Rozporządzenie MZ 2012** Rozporządzenie z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
- Satoh 2011** Satoh H, Inoue A, Kobayashi K, Maemondo M, Oizumi S, Isobe H, Gemma A, Saijo Y, Yoshizawa H, Hagiwara K, Nukiwa T. Low-dose gefitinib treatment for patients with advanced non-small cell Lung cancer harboring sensitive epidermal growth factor receptor mutations. *J Thorac Oncol.* 2011 Aug;6(8):1413-7.
- Schuler 2019** Schuler M, Tan EH, O'Byrne K, Zhang L, Boyer M, Mok T, Hirsh V, Yang JC, Lee KH, Lu S, Shi Y, Kim SW, Laskin J, Kim DW, Arvis CD, Kölblbeck K, Massey D, Märten A, Paz-Ares L, Park K. First-line afatinib vs gefitinib for patients with EGFR mutation-positive NSCLC (LUX-Lung 7): impact of afatinib dose adjustment and analysis of mode of initial progression for patients who continued treatment beyond progression. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2019 Feb 19.
- Sequist 2013** Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, O'Byrne K, Hirsh V, Mok T, Geater SL, Orlov S, Tsai CM, Boyer M, Su WC, Bannouna J, Kato T, Gorbunova V, Lee

- KH, Shah R, Massey D, Zazulina V, Shahidi M, Schuler M. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic Lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol*. 2013 Sep 20;31(27):3327-34.
- Seto 2014** Seto T, Kato T, Nishio M, Goto K, Atagi S, Hosomi Y, Yamamoto N, Hida T, Maemondo M, Nakagawa K, Nagase S, Okamoto I, Yamanaka T, Tajima K, Harada R, Fukuoka M, Yamamoto N. Erlotinib alone or with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-squamous non-small-cell Lung cancer harbouring EGFR mutations (JO25567): an open-label, randomised, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2014 Oct;15(11):1236-44.
- Soo 2011** Soo RA, Loh M, Mok TS, et al. Ethnic differences in survival outcome in patients with advanced stage non-small cell lung cancer: results of a meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2011;6(6):1030-1038.
- Soria 2018** Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, Dechaphunkul A, Imamura F, Nogami N, Kurata T, Okamoto I, Zhou C, Cho BC, Cheng Y, Cho EK, Voon P, Planchard D, Su WC, Gray JE, Lee SM, Hodge R, Marotti M, Rukazenzov Y, Ramalingam SS; FLAURA Investigators. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Jan 11;378(2):113-125.
- Stinchcombe 2011** Stinchcombe TE, Peterman AH, Lee CB, Moore DT, Beaumont JL, Bradford DS, Bakri K, Taylor M, Crane JM, Schwartz G, Hensing TA, McElroy E Jr, Niell HB, Harper HD, Pal S, Socinski MA. A randomized phase II trial of first-line treatment with gemcitabine, erlotinib, or gemcitabine and erlotinib in elderly patients (age ≥70 years) with stage IIIB/IV non-small cell Lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2011 Sep;6(9):1569-77.
- Stinchcombe 2013** Stinchcombe TE, Roder J, Peterman AH, Grigorieva J, Lee CB, Moore DT, Socinski MA. A retrospective analysis of VeriStrat status on outcome of a randomized phase II trial of first-line therapy with gemcitabine, erlotinib, or the combination in elderly patients (age 70 years or older) with stage IIIB/IV non-small-cell Lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2013 Apr;8(4):443-51.
- Sugarawa 2015** Sugawara S, Oizumi S, Minato K, Harada T, Inoue A, Fujita Y, Maemondo M, Yoshizawa H, Ito K, Gemma A, Nishitsuji M, Harada M, Isobe H, Kinoshita I, Morita S, Kobayashi K, Hagiwara K, Kurihara M, Nukiwa T; North East Japan Study Group and Tokyo Cooperative Oncology Group. Randomized phase II study of concurrent versus sequential alternating gefitinib and chemotherapy in previously untreated non-small cell Lung cancer with sensitive EGFR mutations: NEJ005/TCOG0902. *Ann Oncol*. 2015 May;26(5):888-94.
- Takeda 2019** Takeda M, Nakagawa K. First- and Second-Generation EGFR-TKIs Are All Replaced to Osimertinib in Chemo-Naive EGFR Mutation-Positive Non-Small Cell Lung Cancer? *Int J Mol Sci*. 2019 Jan 3;20(1).
- Thongprasert 2011** Thongprasert S, Duffield E, Saijo N, Wu YL, Yang JC, Chu DT, Liao M, Chen YM, Kuo HP, Negoro S, Lam KC, Armour A, Magill P, Fukuoka M. Health-related quality-of-life in a randomized phase III first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients from Asia with advanced NSCLC (IPASS). *J Thorac Oncol*. 2011 Nov;6(11):1872-80.
- Watanabe 2015** Watanabe S, Inoue A, Nukiwa T, Kobayashi K. Comparison of Gefitinib Versus Chemotherapy in Patients with Non-small Cell Lung Cancer with Exon 19 Deletion. *Anticancer Res*. 2015 Dec;35(12):6957-61.
- Wu 2012** Wu YL, Chu DT, Han B, Liu X, Zhang L, Zhou C, Liao M, Mok T, Jiang H, Duffield E, Fukuoka M. Phase III, randomized, open-label, first-line study in

Asia of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell Lung cancer: evaluation of patients recruited from mainland China. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2012 Sep;8(3):232-43.

- Wu 2013** Wu YL, Fukuoka M, Mok TS, Saijo N, Thongprasert S, Yang JC, Chu DT, Yang JJ, Rukazenkov Y. Tumor response and health-related quality of life in clinically selected patients from Asia with advanced non-small-cell Lung cancer treated with first-line gefitinib: post hoc analyses from the IPASS study. *Lung Cancer*. 2013 Aug;81(2):280-7.
- Wu 2013** Wu YL, Lee JS, Thongprasert S, Yu CJ, Zhang L, Ladrera G, Srimuninnimit V, Sriuranpong V, Sandoval-Tan J, Zhu Y, Liao M, Zhou C, Pan H, Lee V, Chen YM, Sun Y, Margono B, Fuerte F, Chang GC, Seetalarom K, Wang J, Cheng A, Syahrudin E, Qian X, Ho J, Kurnianda J, Liu HE, Jin K, Truman M, Bara I, Mok T. Intercalated combination of chemotherapy and erlotinib for patients with advanced stage non-small-cell Lung cancer (FASTACT-2): a randomised, double-blind trial. *Lancet Oncol*. 2013 Jul;14(8):777-86.
- Wu 2014** Wu YL, Zhou C, Hu CP, Feng J, Lu S, Huang Y, Li W, Hou M, Shi JH, Lee KY, Xu CR, Massey D, Kim M, Shi Y, Geater SL. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell Lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014 Feb;15(2):213-22
- Wu 2015** Wu YL, Zhou C, Liam CK, Wu G, Liu X, Zhong Z, Lu S, Cheng Y, Han B, Chen L, Huang C, Qin S, Zhu Y, Pan H, Liang H, Li E, Jiang G, How SH, Fernando MC, Zhang Y, Xia F, Zuo Y. First-line erlotinib versus gemcitabine/cisplatin in patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell Lung cancer: analyses from the phase III, randomized, open-label, ENSURE study. *Ann Oncol*. 2015 Sep;26(9):1883-9
- Wu 2016a** Wu Y, Zhou C, et al. Quality of Life (QoL) Analysis from Ensure, a Phase 3, Open-Label Study of First-Line Erlotinib Versus Gemcitabine/Cisplatin (Gp) in Asian Patients with Epidermal Growth Factor Receptor (Egfr) Mutation-Positive (Mut+) Non-Small-Cell Lung Cancer (Nsclc). *Journal of thoracic oncology*. 9(4 SUPPL. 1): S37.
- Wu 2016b** Wu YL, Sequist LV, Hu CP, et al. EGFR mutation detection in circulating cell-free DNA of Lung adenocarcinoma patients: analysis of LUX-Lung 3 and 6. *Br J Cancer*. 2016;116(2):175-185.
- Wu 2016c** Wu Y, Cheng Y, Zhou X, Lee KH, Nakagawa K, Niho S, Tsuji, Rosell R, Corral J, Migliorino MR, Pluzanski A, Linke R, Sbar E, Wang T, Zhang H, Mok T. First-Line Dacomitinib versus Gefitinib in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer with EGFR Mutation Subgroups. *Journal of Thoracic Oncology* Vol. 12 No. 11S2
- Wu 2017a** Wu YL, Cheng Y, Zhou X, Lee KH, Nakagawa K, Niho S, Tsuji F, Linke R, Rosell R, Corral J, Migliorino MR, Pluzanski A, Sbar EI, Wang T, White JL, Nadanaciva S, Sandin R, Mok TS. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell Lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017 Nov;18(11):1454-1466.
- Wu 2017b** Wu YL, Saijo N, Thongprasert S, Yang JC, Han B, Margono B, Chewaskulyong B, Sunpaweravong P, Ohe Y, Ichinose Y, Yang JJ, Mok TS, Young H, Haddad V, Rukazenkov Y, Fukuoka M. Efficacy according to blind independent central review: Post-hoc analyses from the phase III, randomized, multicenter, IPASS study of first-line gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in Asian patients with EGFR mutation-positive advanced NSCLC. *Lung Cancer*. 2017 Feb;104:119-125.
- Wu 2018** Wu YL, Hirsh V, Sequist LV, Hu CP, Feng J, Lu S, Huang Y, Schuler M, Mok T, Yamamoto N, O'Byrne K, Geater SL, Zhou C, Massey D, Märten A,

- Lungershausen J, Yang JC. Does EGFR Mutation Type Influence Patient-Reported Outcomes in Patients with Advanced EGFR Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer? Analysis of Two Large, Phase III Studies Comparing Afatinib with Chemotherapy (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6). *Patient*. 2018 Feb;11(1):131-141
- Wu 2018** Wu YL, Xu CR, Hu CP, Feng J, Lu S, Huang Y, Li W, Hou M, Shi JH, Märten A, Fan J, Peil B, Zhou C. Afatinib versus gemcitabine/cisplatin for first-line treatment of Chinese patients with advanced non-small-cell Lung cancer harboring EGFR mutations: subgroup analysis of the LUX-Lung 6 trial. *Onco Targets Ther*. 2018 Nov 30;11:8575-8587.
- Wu 2019** Wu Y, Zhou C, Lu S, Qin S, Pan H, Wu G, Cheng Y, Liu X, Han B, Zhu Y, Zhaoyang Z, Huang C, Chen L, Liang H, Li E, Jiang G. Erlotinib Versus Gemcitabine/Cisplatin in Chinese Patients with Egfr Mutation-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Crossover Extension and Post-Hoc Analysis of the Ensure Study. *Lung Cancer* 2019; 130((Wu Y.-L., syylwu@live.cn) Guangdong Lung Cancer Institute, Guangdong General Hospital and Guangdong Academy of Medical Sciences, Guangzhou, China): 18-24.
- Xing** Xing L, Wu G I wsp. A Multicenter, Randomized, Open-Label, Phase II Trial of Erlotinib Versus Etoposide Plus Cisplatin with Concurrent Radiotherapy in Unresectable Stage Iii Non-Small Cell Lung Cancer (Nslc) with Epidermal Growth Factor Receptor (Egfr) Activating Mutation. *Journal of Clinical Oncology* 35(15).
- Xing 2013** Xing L, Zhuo M i wsp. A Multicenter, Randomized, Openlabel, Phase II Trial of Erlotinibversus Etoposideplus Cisplatinwith Concurrent Radiotherapy in Unresectablestage Iii Non-Smallcell Lung Cancer (Nslc) with Activating Mutation of Epidermal Growth Factor Receptor (Egfr) in Exon 19 or 21(Recel, Ml28545, Nct01714908). *Journal of thoracic oncology*. 2013; 8: 5559-5560.
- Yang 2013** Yang JC, Hirsh V, Schuler M, Yamamoto N, O'Byrne KJ, Mok TS, Zazulina V, Shahidi M, Lungershausen J, Massey D, Palmer M, Sequist LV. Symptom control and quality of life in LUX-Lung 3: a phase III study of afatinib or cisplatin/pemetrexed in patients with advanced Lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol*. 2013 Sep 20;31(27):3342-50
- Yang 2014a** Yang JC, Kang JH, Mok T, Ahn MJ, Srimuninnimit V, Lin CC, Kim DW, Tsai CM, Barraclough H, Altug S, Orlando M, Park K. First-line pemetrexed plus cisplatin followed by gefitinib maintenance therapy versus gefitinib monotherapy in East Asian patients with locally advanced or metastatic non-squamous non-small cell Lung cancer: a randomised, phase 3 trial. *Eur J Cancer*. 2014 Sep;50(13):2219-30
- Yang 2014b** Yang JC, Wu YL, Chan V, Kurnianda J, Nakagawa K, Saijo N, Fukuoka M, McWalter G, McCormack R, Mok TS. Epidermal growth factor receptor mutation analysis in previously unanalyzed histology samples and cytology samples from the phase III Iressa Pan-ASia Study (IPASS). *Lung Cancer*. 2014 Feb;83(2):174-81.
- Yang 2015** Yang JC, Wu YL, Schuler M, Sebastian M, Popat S, Yamamoto N, Zhou C, Hu CP, O'Byrne K, Feng J, Lu S, Huang Y, Geater SL, Lee KY, Tsai CM, Gorbunova V, Hirsh V, Bennouna J, Orlov S, Mok T, Boyer M, Su WC, Lee KH, Kato T, Massey D, Shahidi M, Zazulina V, Sequist LV. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive Lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol*. 2015 Feb;16(2):141-51
- Yang 2016** Yang JC. Srimuninnimit V, Ahn M, Lin C, Kim S, Tsai C, Mok T, Orlando M, Puri T, Wang X, Park K. First-Line Pemetrexed Plus Cisplatin Followed by

- Gefitinib Maintenance Therapy Versus Gefitinib Monotherapy in East Asian Never-Smoker Patients with Locally Advanced or Metastatic Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer: Final Overall Survival Results from a Randomized Phase 3 Study. *J Thorac Oncol* 2016; 11(3): 370-379.
- Yang 2017** Yang JJ, Zhou Q, Yan HH, Zhang XC, Chen HJ, Tu HY, Wang Z, Xu CR, Su J, Wang BC, Jiang BY, Bai XY, Zhong WZ, Yang XN, Wu YL. A phase III randomised controlled trial of erlotinib vs gefitinib in advanced non-small cell Lung cancer with EGFR mutations. *Br J Cancer*. 2017 Feb 28;116(5):568-574.
- Yoshioka 2014** Yoshioka H, Mitsudomi T, et al. Final Overall Survival Results of Wjtog 3405, a Randomized Phase 3 Trial Comparing Gefitinib (G) with Cisplatin Plus Docetaxel (Cd) as the First-Line Treatment for Patients with Non-Small Cell Lung Cancer (Nslc) Harboring Mutations of the Epidermal Growth Factor Receptor (Egfr). *Journal of Clinical Oncology*. 2014 32(15 SUPPL. 1).
- Yue 2018** Yue D, Xu S, Wang Q, Li X, Shen Y, Zhao H, Chen C, Mao W, Liu W, Liu J, Zhang L, Ma H, Li Q, Yang Y, Liu Y, Chen H, Wang C. Erlotinib versus vinorelbine plus cisplatin as adjuvant therapy in Chinese patients with stage IIIA EGFR mutation-positive non-small-cell Lung cancer (EVAN): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Respir Med*. 2018 Nov;6(11):863-873.
- Zhang 2017** Zhang Y, Zhang Z, Huang X, Kang S, Chen G, Wu M, Miao S, Huang Y, Zhao H, Zhang L. Therapeutic Efficacy Comparison of 5 Major EGFR-TKIs in Advanced EGFR-positive Non-Small-cell Lung Cancer: A Network Meta-analysis Based on Head-to-Head Trials. *Clin Lung Cancer*. 2017 Sep;18(5):e333-e340.
- Zhao 2017** Zhao W, Liu X, Tian Q, Chang Y, Yang Z, Chen L. Randomized Phase Ii Study of Erlotinib as First-Line or Second-Line Therapy for Egfr Mutation-Positive Advanced Lung Adenocarcinoma Patients. *Biomedical Research (India)*. 2017 28(4): 1917-1921
- Zhong 2018** Zhong WZ, Wang Q, Mao WM, Xu ST, Wu L, Shen Y, Liu YY, Chen C, Cheng Y, Xu L, Wang J, Fei K, Li XF, Li J, Huang C, Liu ZD, Xu S, Chen KN, Xu SD, Liu LX, Yu P, Wang BH, Ma HT, Yan HH, Yang XN, Zhou Q, Wu YL; ADJUVANT investigators. Gefitinib versus vinorelbine plus cisplatin as adjuvant treatment for stage II-IIIa (N1-N2) EGFR-mutant NSCLC (ADJUVANT/CTONG1104): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2018 Jan;19(1):139-148.
- Zhou 2011** Zhou C, Wu YL, Chen G, Feng J, Liu XQ, Wang C, Zhang S, Wang J, Zhou S, Ren S, Lu S, Zhang L, Hu C, Hu C, Luo Y, Chen L, Ye M, Huang J, Zhi X, Zhang Y, Xiu Q, Ma J, Zhang L, You C. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell Lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2011 Aug;12(8):735-42.
- Zhou 2015** Zhou C, Wu YL, Chen G, Feng J, Liu XQ, Wang C, Zhang S, Wang J, Zhou S, Ren S, Lu S, Zhang L, Hu C, Hu C, Luo Y, Chen L, Ye M, Huang J, Zhi X, Zhang Y, Xiu Q, Ma J, Zhang L, You C. Final overall survival results from a randomised, phase III study of erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment of EGFR mutation-positive advanced non-small-cell Lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802). *Ann Oncol*. 2015 Sep;26(9):1877-83.
- Zhou 2019** Zhou Q, Wu YL, Corral J, Nakagawa K, Garon EB, Sbar EI, Wang T, Sandin R, Noonan K, Gernhardt D, Mok TS. Management of common adverse events related to first-line dacomitinib use in EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: a pooled safety analysis. *Future Oncol*. 2019 May;15(13):1481-1491. doi:10.2217/fon-2018-0944. Epub 2019 Mar 6.

Zhu 2016

Zhu Y, Du Y, Liu H, Ma T, Shen Y, Pan Y. Study of efficacy and safety of pulsatile administration of high-dose gefitinib or erlotinib for advanced non-small cell Lung cancer patients with secondary drug resistance: A single center, single arm, phase II clinical trial. *Thorac Cancer*. 2016 Nov; 7(6):663-669.