

# **Docetaxel w II linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca**

Ocena raportu

Część: Analiza kliniczna



**Agencja Oceny Technologii Medycznych**

Wydział do Spraw Systemów Ochrony Zdrowia

DS-079-6-2011

Warszawa, marzec 2011



Niniejsza ocena raportu (ocena analizy klinicznej i analizy problemu decyzyjnego) została przeprowadzona w ramach realizacji przez AOTM zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 9 grudnia 2009 r. (znak pisma: MZ-PL-460-8365-141/GB/09) w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej: *leczenie pacjentów z nowotworem złośliwym oskrzela i płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego docetaxelum (II linia leczenia)* na podstawie art. 31 e ust.1, art. 31f ust. 5 oraz

art. 31h Ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych.

Niniejszy dokument i jego zawartość (część: ocena efektywności klinicznej) została opracowana zgodnie z pismem wewnętrznym przekazanego do Wydziału do Spraw Systemów Ochrony Zdrowia AOTM AOTM/571/OT/0782/1/11/ACH z dnia 8 lutego 2011 r., jako uzupełnienie weryfikacji Raportu HTA. Weryfikacja analiz ekonomicznych i finansowych zostanie przeprowadzona przez Wydział Oceny Technologii Medycznych AOTM.

#### Autorzy oceny raportu:

Zespół Działu Kwalifikacji Technologii Medycznych Wydziału do Spraw Systemów Ochrony Zdrowia AOTM:

- [REDACTED] – weryfikacja analizy klinicznej, wyszukiwanie i selekcja opracowań pierwotnych i wtórnych, krytyczna ocena badań, ekstrakcja i synteza jakościowa danych;
- [REDACTED] – weryfikacja analizy klinicznej, wyszukiwanie i selekcja opracowań wtórnych, krytyczna ocena badań;
- [REDACTED] - wyszukiwanie i selekcja opracowań wtórnych, ekstrakcja i synteza jakościowa danych.

Autorzy nie zadeklarowali konfliktu interesów.

Autorzy raportu HTA przedłożonego do AOTM:

- Analiza Problemu Decyzyjnego – [REDACTED] Zastosowanie docetakselu w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca; Kraków 2009,
- Analiza Kliniczna – [REDACTED] Analiza efektywności klinicznej docetakselu w porównaniu z wybranymi opcjami w terapii pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca; Kraków 2008.

Raport HTA w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej dostarczyła firma Sanofi-Aventis Sp. z o.o. (podmiot odpowiedzialny produktu leczniczego Taxotere®).

# 1. Spis treści

<b>1. Spis treści</b> .....	<b>3</b>
<b>2. Wykaz skrótów</b> .....	<b>4</b>
<b>3. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej</b> .....	<b>6</b>
3.1. Rekomendacje kliniczne .....	6
3.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych .....	8
<b>4. Wskazanie dowodów naukowych</b> .....	<b>11</b>
4.1. Analiza kliniczna .....	11
4.1.1. Metodologia analizy klinicznej .....	11
4.1.2. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytocznymi .....	24
4.1.3. Analiza kliniczna wykonana na podstawie dowodów pierwotnych i wtórnych .....	30
4.1.4. Wyniki analizy klinicznej .....	30
4.1.4.1. Skuteczność kliniczna .....	30
4.1.4.1.1. Informacje z raportu oraz innych, odnalezionych doniesień naukowych .....	30
4.1.4.1.2. Inne odnalezione informacje .....	35
4.1.4.2. Bezpieczeństwo .....	36
4.1.4.2.1. Informacje z raportu oraz innych, odnalezionych doniesień naukowych .....	36
4.1.4.2.2. Inne odnalezione informacje .....	39
<b>5. Piśmiennictwo</b> .....	<b>42</b>
<b>6. Załączniki</b> .....	<b>46</b>

## 2. Wykaz skrótów

- AOTM** – Agencja Oceny Technologii Medycznych,
- BSC** - standardowe leczenie objawowe (*ang. Best Supportive Care*),
- b.d.** – brak danych,
- CAP** – kapecytabina,
- CB** - zysk kliniczny (*ang. clinical benefit*),
- CBP** - karboplatyna,
- CI** - przedział ufności (*ang. confidence interval*),
- CIS** – cisplatyna,
- CR** – całkowita odpowiedź na leczenie,
- DN** – działania niepożądane,
- DXM** – deksametazon,
- DOC** – docetaksel,
- DOC 100** – docetaksel w dawce 100 mg/m<sup>2</sup>;
- DOC 75** – docetaksel w dawce 75 mg/m<sup>2</sup>;
- ECOG** - *Eastern Cooperative Oncology Group*,
- EGFR** – receptor naskórkowego czynnika wzrostu (*ang. Epidermal Growth Factor Receptor*),
- EMA** – *European Agency for the Evaluation of Medicinal Products* (Europejska Agencja ds. Oceny Produktów Leczniczych),
- ERL** – erlotynib,
- GEF** – gefitynib,
- GEM** – gemcytabina,
- HR** – hazard względny (*ang. Hazard Ratio*),
- ICD-10** – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (<http://www.who.int/classifications/icd/en>),
- ICER** – inkrementalny współczynnik kosztów – efektywności (*ang. Incremental Cost – Effectiveness Ratio*),
- ICUR** – inkrementalny współczynnik kosztów – użyteczności (*ang. Incremental Cost – Utility Ratio*),
- IFS** – ifosfamid,
- i.m.** – domięśniowe podanie leków (*łac. intramuscular*),
- ITT** – analiza wyników w grupach zgodnie z zaplanowanym leczeniem (*ang. intention-to-treat*),
- IRI** – irynotekan,
- i.v.** – dożylny podanie leku (*łac. intravenous*),
- n.d.** – nie dotyczy,
- N** – liczba pacjentów w próbie,
- n** – liczba zdarzeń w próbie,
- NS** – nieistotnie statystycznie,
- NNH** - liczba osób, które należy leczyć, aby u jednego pacjenta w określonym okresie obserwacji uzyskać niekorzystny punkt końcowy (*ang. number needed to harm*),
- NNT** - liczba pacjentów, których należy poddać danej interwencji przez określony czas, aby zapobiec wystąpieniu niekorzystnego zdarzenia klinicznego (*ang. number needed to treat*),
- NS** – wynik nieistotny statystycznie,

- 
- NDRP** – niedrobnokomórkowy rak płuca (ang. *non-small cell lung carcinoma*),
- OS** – całkowite przeżycie (ang. *overall survival*),
- OR** – iloraz szans (ang. *odds ratio*),
- ORR** - odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. *objective response rate*),
- p** – wartość p (ang. *p value*),
- PAX** – paklitaksel,
- PEM** - pemetreksed,
- PFS** - przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*),
- PLC** – placebo,
- p.o.** – doustne podanie leków (łac. *per os*),
- PPA** - analiza zgodna z protokołem badania klinicznego (ang. *per protocol analysis*),
- PPX** – postać paklitakselu skoniugowana z polimerem (ang. *paclitaxel poliglutex*),
- PR** - częściowa odpowiedź na leczenie,
- QALY**– lata życia skorygowane jakością (ang. *Quality – Adjusted Life Years*),
- RECIST** – skala oceny odpowiedzi na leczenie (ang. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*),
- RB** – korzyść względna (ang. *relative benefit*),
- RCT** - randomizowane badanie kliniczne (ang. *randomized clinical trial*),
- RR** – ryzyko względne (ang. *relative risk*),
- RRR** - redukcja ryzyka względnego (ang. *relative risk reduction*),
- SOG** – skala odpowiedzi na leczenie (ang. *Southwest Oncology Group*),
- TNM** – system oceny zaawansowania guzów litych (ang. *Tumor, Nodes, Metastases*),
- TOP** – topotekan,
- TTF** – czas do stwierdzenia niepowodzenia leczenia (ang. *time to treatment failure*),
- TTP** – czas do wystąpienia progresji choroby (ang. *time to progression*),
- TTR** – czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (ang. *time to response*),
- Ustawa** – Ustawa o zmianie ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz ustawy o cenach (Dz.U. z 2009 r. nr 118 poz. 989),
- VIN** – winfluina,
- WIN** – winorelbina,
- WHO** – Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*),
- Wytyczne** – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa AOTM Nr 1/2010 z 4.01.2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

### 3. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

#### 3.1. Rekomendacje kliniczne

Tabela 1. Rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia II linii NDRP.

Kraj Org. Rok	Treść rekomendacji oraz uzasadnienie
Australia CC 2010	Opcjami terapeutycznymi zalecanymi do stosowania w II linii leczenia są <b>DOC lub PEM</b> , u pacjentów w dobrym stanie ogólnym. W niektórych przypadkach (zwłaszcza u niepalących kobiet i bardziej powszechnie u Azjatów) korzystne może być podanie inhibitorów receptora EGF. <b>Źródło:</b> <a href="http://www.cancer.org.au/aboutcancer/cancertypes/lungcanceronsmallcell.htm">http://www.cancer.org.au/aboutcancer/cancertypes/lungcanceronsmallcell.htm</a>
USA NCCN 2011	Opcjami terapeutycznymi zalecanymi do stosowania w II linii leczenia zaawansowanego NDRP podawanymi w monoterapii są: <b>DOC, PEM lub ERL</b> . Mogą być one stosowane w przypadku progresji w trakcie lub po I linii chemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny, przy dobrym stanie ogólnym pacjenta. <b>Źródło:</b> [85].
Międzynarodowe EORTC, SIOP 2010	Rekomendacja dotyczy stosowania <b>DOC i PEM</b> podawanych w monoterapii u pacjentów >70. na podstawie badania Weiss 2006 stwierdzono brak istotnych różnic w zakresie całkowitego przeżycia oraz toksyczności, pomiędzy grupą wiekową poniżej oraz powyżej 70 roku życia. Autorzy zalecają jednak <b>PEM</b> , z uwagi na niższą toksyczność względem DOC oraz wyższy stopień tolerancji PEM u pacjentów leczonych tym preparatem. Jako alternatywą do PEM opcję terapeutyczną stosowaną w II linii leczenia NDRP autorzy zalecają stosowanie <b>ERL</b> . Wybierając optymalny schemat leczenia (chemioterapii stosowanych w kolejnych liniach leczenia) należy wziąć pod uwagę oczekiwaną długość życia spodziewane korzyści, choroby współistniejące oraz stopień tolerancji poszczególnych chemioterapii u pacjenta. <b>Uwagi oraz zastrzeżenia do rekomendacji:</b> Brak prospektywnych badań, wnioskowanie oparte na badaniu retrospektywnym, w związku z czym, jego wynik może być obciążony błędem selekcji. <b>Źródło:</b> [80].
Niemcy GCS 2010	Opcjami terapeutycznymi zalecanymi do stosowania w II linii leczenia zaawansowanego NDRP podawanymi w monoterapii są: <b>DOC, PEM, TOP, VIN, GEF, ERL</b> . Mogą być one stosowane w przypadku progresji w trakcie lub po I linii chemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny, przy dobrym stanie ogólnym pacjenta. <b>Źródło:</b> [90].
Wik. Brytania NHS/NECN 2010	W grupie pacjentów w dobrym stanie ogólnym, u których wystąpiła długotrwała (powyżej 6 miesięcy) odpowiedź na leczenie I linii NDRP zaleca się: ponowne podanie stosowanej wcześniej chemioterapii bądź zastosowanie <b>DOC lub ERL</b> w monoterapii. <b>Źródło:</b> [91].
Europa ESMO 2010	ESMO rekomenduje w II i III linii leczenia zastosowanie <b>DOC lub GEF</b> oraz <b>PEM</b> (w grupie pacjentów z nowotworem niepłaskonabłonkowym) w monoterapii. Według rekomendacji leczenie II linii zmniejsza symptomy związane z chorobą oraz wydłuża przeżycie pacjentów. Zastosowanie terapii skojarzonej w II linii leczenia daje lepszą odpowiedź i dłuższe przeżycie bez progresji, niemniej jednak nie wpływa na wydłużenie całkowitego przeżycia w porównaniu do monoterapii. <b>Źródło:</b> [76].
Polska PTO 2010	Rekomendacja prezentuje wspólne stanowisko grupy ekspertów w dziedzinie onkologii, torakochirurgii, patomorfologii i pneumologii, przyjęte podczas spotkania, które odbyło się w Gdańsku w dniu 26 lutego 2010 r., oparte na systematycznym przeglądzie, obejmującym doniesienia z lat 1996-2005. Na podstawie przeglądu systematycznego stwierdzono, iż: u pacjentów, u których wcześniej zastosowano chemioterapię z udziałem pochodnych platyny, udowodnioną skuteczność wykazują <b>DOC lub PEM</b> . Przy czym, podkreślono, iż zastosowanie wielolekowej chemioterapii zamiast monoterapii jest nieuzasadnione. Ze względu na paliatywny charakter, chemioterapia II linii jest uzasadniona wyłącznie u chorych w dobrym stanie ogólnym i bez utrwalonych niepożądanych następstw wcześniejszego leczenia (u pacjentów w dobrym stanie ogólnej sprawności, z mniejszą masą nowotworu i dłuższym niż 3 miesiące czasem od zakończenia chemioterapii I linii do wystąpienia progresji). <b>Uwagi oraz zastrzeżenia do rekomendacji:</b> Należy zwrócić, uwagę, iż przegląd systematyczny obejmował doniesienia naukowe z okresu 1996-2005. Wątpliwości budzi określenie daty badań włączonych do przeglądu, można mieć zastrzeżenia, dotyczące aktualności przeglądu. <b>Źródło:</b> [74].

Międzynarodowe IASLC 2010	<p><b>Docetaksel, PEM i ERL</b> są opcjami terapeutycznymi zalecanymi do stosowania w II linii leczenia NDRP (podawanymi w monoterapii). Można rozważać zasadność zastosowania <b>GEF</b>, jako opcji terapeutycznej w wąskiej populacji docelowej (pacjentów niepalących, mieszkańców wschodniej Azji). Decyzje kliniczne dotyczące zastosowania u pacjenta określonego schematu podawania chemioterapii powinny być podejmowane z uwzględnieniem stopnia toksyczności poszczególnych preparatów oraz tolerancji pacjenta na stosowaną chemioterapię.</p> <p><b>Źródło:</b> [79]</p>
Polska PTOK 2009	<p>Wytyczne stanowią przegląd stanu wiedzy na temat możliwości leczenia chorych na zaawansowanego NDRP, u których dochodzi do progresji choroby po zastosowaniu chemioterapii pierwszej linii. W przeglądzie uwzględniono przede wszystkim wyniki badań z losowym doбором chorych.</p> <p>Monoterapia drugiej linii z wykorzystaniem <b>DOC</b> lub <b>PEM</b> stanowi jedną z możliwości leczenia prowadząc do uzyskania okresowego ustąpienia dolegliwości oraz wydłużenia życia w porównaniu z przeżyciem osiąganym w następstwie stosowania wyłącznie aktywnego leczenia objawowego. Przy czym, w związku z przeprowadzeniem ki ku badań z losowym doбором chorych i uzyskaniem powtarzalnych wyników (mediana czasu przeżycia całkowitego w granicach 5,7–7,9 miesiąca) w większym stopniu uzasadnione jest zastosowanie <b>DOC</b>. Wymagany jest zadowalający stan ogólny, brak utrwalonych powikłań po I linii. Zaleca się zastosowanie 2-3 cykli, a w sytuacjach wyjątkowych 4-6 cykli.</p> <p><b>ERL</b> jest również skuteczną opcją terapeutyczną w leczeniu NDRP i może być stosowany w drugiej linii leczenia (w przypadkach nietolerancji na wcześniej zastosowaną chemioterapię) jak również w trzeciej linii leczenia, po niepowodzeniu dwóch wcześniejszych linii chemioterapii. Podkreślono, iż „najlepsze leczenie objawowe” jest nadal wartościową metodą postępowania w leczeniu chorych z upośledzoną sprawnością.</p> <p><b>Źródło:</b> [75].</p>
Polska PUO 2009	<p>U wybranych chorych z progresją po wcześniejszej chemioterapii paliatywnej, która dała obiektywną odpowiedź, można rozważyć podjęcie leczenia drugiej linii (ponowne zastosowanie pierwotnego schematu, <b>DOC, PEM lub ERL</b>). Leczenie to dotyczy wyłącznie chorych w dobrym stanie sprawności i bez utrwalonych powikłań wcześniejszego leczenia. Stosowanie <b>PEM</b> w ramach drugiej linii leczenia może dotyczyć chorych na nowotwór o histologii innej niż raka płaskonabłonkowego.”</p> <p><b>Uwagi oraz zastrzeżenia do rekomendacji:</b> Do zastosowania u wybranych chorych z progresją po wcześniejszej chemioterapii paliatywnej, która dała obiektywną odpowiedź. Wymagany dobry stan sprawności i bez utrwalonych powikłań wcześniejszego leczenia.</p> <p><b>Źródło:</b> <a href="http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/">http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/</a></p>
Europa ESMO 2009	<p>W dokumencie z 2009 r., rekomendowano w II linii leczenia NDRP zastosowanie <b>DOC</b> lub <b>PEM</b>, bądź <b>ERL</b>, podawanych w monoterapii. Natomiast wśród opcji terapeutycznych rekomendowanych do stosowania nie wymieniono <b>GEF</b>.</p> <p><b>Źródło:</b> [77]</p>
Francja Onco Centre 2009	<p>Zaleca podawanie <b>DOC</b> lub <b>PEM</b> w monoterapii, jako opcji terapeutycznej stosowanej w II linii leczenia NDRP.</p> <p><b>Źródło:</b> [82].</p>
Czechy CLS JEP 2009	<p>ČOS zaleca podawanie <b>DOC, PEM lub ERL</b> w monoterapii, jako opcji terapeutycznej stosowanej w II linii leczenia NDRP.</p> <p><b>Źródło:</b> [81].</p>
USA ASCO 2009	<p>Opcjami terapeutycznymi zalecanymi do stosowania w II linii leczenia zaawansowanego NDRP podawanymi w monoterapii są: <b>DOC, ERL GEF lub PEM</b>. Mogą być one stosowane w przypadku progresji w trakcie lub po I linii chemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny, przy dobrym stanie ogólnym pacjenta.</p> <p><b>Źródło:</b> [84].</p>
Kanada AHS 2009	<p>Zaleca podawanie <b>DOC, PEM lub ERL</b> w monoterapii, jako opcji terapeutycznej stosowanej w II linii leczenia NDRP (<b>III stadium</b>), u pacjentów w dobrym stanie ogólnym, z progresją po I linii leczenia z użyciem pochodnych platyny.</p> <p>Opcjami terapeutycznymi zalecanymi do stosowania w II lub III linii leczenia zaawansowanego NDRP (<b>IV stadium</b>) podawanymi w monoterapii są: <b>DOC, ERL lub PEM</b>. Wybór opcji terapeutycznej stosowanej u pacjenta powinien być uzależniony od faktu stwierdzenia występowania chorób współistniejących, toksycznych działań niepożądanych wynikających z zastosowania poprzedniej chemioterapii, ryzyka neutropenii, palenia tytoniu. Wytyczne oparte na przeglądzie systematycznym.</p> <p><b>Źródło:</b> [83].</p>

Międzynarodowe IPE 2008	<p>Monoterapia <b>DOC</b> lub <b>PEM</b> jest opcją terapeutyczną rekomendowaną do stosowania w II linii leczenia NDRP u pacjentów w dobrym stanie ogólnym (PS 0-2). W badaniach typu superiority wykazano znamienne statystyczną przewagę DOC nad standardowym leczeniem objawowym. W badaniu oceniającym siłę interwencji dla PEM zastosowano model typu non-inferiority, w celu wykazania braku różnic w efektywności klinicznej pomiędzy PEM a docetaksalem. Zwrócono jednocześnie uwagę na fakt, iż PEM jest opcją o lepszym profilu bezpieczeństwa w porównaniu do DOC. Autorzy rekomendacji wskazują, iż alternatywą do zastosowania DOC lub PEM może być <b>ERL</b>.</p> <p>Badania z GEF nie wykazały wyższości nad placebo w II i III linii leczenia zaawansowanego NDRP, ale wykazały, że jest on nie gorszy niż docetaksel. W subpopulacji (grupie pacjentów nie palących, mieszkańców wschodniej Azji) <b>ERL</b> lub <b>GEF</b> może być wzięty pod uwagę jako opcja terapeutyczna stosowana w II lub III linii leczenia zaawansowanego NDRP. Leczenie objawowe jest ważnym elementem dodatkowym w każdej chemioterapii, a w przypadku pacjentów, u których nie można zastosować agresywnego leczenia, podstawowym rodzajem terapii. Jednocześnie stwierdzono, iż koszt II linii zaawansowanego NDRP za pomocą DOC jest na akceptowalnym poziomie, zbliżonym do kosztu leczenia innych nowotworów.</p> <p><b>Źródło:</b> [78].</p>
Kanada BCCA 2008	<p>Opcjami terapeutycznymi zalecanymi do stosowania w II linii leczenia metastatycznego NDRP są <b>DOC, PEM i ERL</b>, podawane w monoterapii.</p> <p><b>Źródło:</b> [92].</p>
Kanada PEBC/CCO 2006	<p>Monoterapia <b>DOC</b> w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> co 3 tygodnie jest opcją terapeutyczną rekomendowaną do zastosowania w II linii leczenia NDRP u pacjentów z progresją choroby, w dobrym stanie ogólnym (0-2, ECOG). U pacjentów z wysokim ryzykiem toksyczności hematologicznej lub wcześniejszą gorączką neutropeniczną można rozważyć zastosowanie DOC w dawce 33,3-40 mg/m<sup>2</sup> przez 6 tygodni w 8-tygodniowym cyklu lub przez 3 tygodnie w 4-tygodniowym cyklu.</p> <p>Opcją terapeutyczną zalecaną do stosowania w II linii leczenia NDRP jest również <b>PEM</b>, a w uzasadnionych przypadkach <b>ERL i GEF</b>. Nierekomendowany jest natomiast <b>TOP</b> oraz stosowanie chemioterapii skojarzonej.</p> <p><b>Źródło:</b> [88].</p>
Szkocja SIGN 2005	<p>Opcjami terapeutycznymi zalecanymi do stosowania w II linii leczenia zaawansowanego NKRP w stadium IIIb/IV w dobrym stanie ogólnym podawanymi w monoterapii są: <b>DOC, PEM lub ERL</b>.</p> <p><b>Źródło:</b> [86].</p>
Wik. Brytania NICE 2005	<p>Monoterapia <b>DOC</b> powinna być rozważona w II linii leczenia lokalnie zaawansowanego lub metastatycznego NDRP, u chorych z progresją po leczeniu pierwszoliniowym.</p> <p><b>Źródło:</b> [87].</p>
Australia NHMRC 2004	<p>Opcją terapeutyczną zalecaną do stosowania w II linii leczenia zaawansowanego NDRP jest stosowanie <b>DOC</b> w monoterapii. Mogą być one stosowane w przypadku progresji w trakcie lub po I linii chemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny, przy dobrym stanie ogólnym pacjenta.</p> <p><b>Źródło:</b> [89].</p>
Holandia VKC (ACCC) 2004	<p>Monoterapia <b>DOC</b> w połączeniu ze standardowym leczeniem objawowym zwiększa przeżycie i poprawia jakość życia u pacjentów w stadium IIIb/IV NDRP w dobrym stanie ogólnym, z progresją po I linii leczenia z użyciem pochodnych platyny. Przy czym, uznano ją za kosztowo-efektywną opcję terapeutyczną.</p> <p><b>Źródło:</b> [93].</p>

### 3.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Procesem wyszukiwania objęto wszystkie opcje terapeutyczne stosowane w II linii leczenia NDRP (a więc DOC i jego komparatory: GEF, PEM, ERL). Nie odnaleziono żadnych rekomendacji i wytycznych bezpośrednio wskazujących na finansowanie ze środków publicznych docetakselu w II linii leczenia NDRP. Odnalezione rekomendacje stanowiły natomiast dokumenty oceny wydane przez Agencję HTA w przedmiotowym wskazaniu, ze szczególnym uwzględnieniem komparatorów dla niniejszej oceny (PEM, ERL, GEF). Kontekst kliniczny rekomendacji oraz tło historyczne wskazują, iż w wielu krajach finansowanie ze środków publicznych docetakselu w monoterapii stanowi obecnie „złoty standard” leczenia w przedmiotowym wskazaniu. Poniżej przedstawiono niektóre rekomendacje finansowe odnalezione na stronach internetowych kluczowych Agencji HTA.



Tabela 2. Rekomendacje finansowe odnalezione dla wskazan - leczenia II linii niedrobnokomórkowego raka płuca.

Lek rok	Treść rekomendacji oraz jej uzasadnienie:
<b>NICE, Wielka Brytania</b>	
<b>DOC</b>	<p>Nie odnaleziono rekomendacji typu STA dla DOC. Nie mniej jednak, na podstawie rekomendacji wydanych dla komparatorów (<b>PEM, ERL, GEF</b>) można wnioskować, iż NICE za aktualnie obowiązującą praktykę kliniczną i standard postępowania w II linii leczenia NDRP uznaje stosowanie DOC w monoterapii.</p> <p><b>Źródło:</b> <a href="http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/10962/29675/29675.pdf">http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/10962/29675/29675.pdf</a></p>
<b>PEM 2007</b>	<p>NICE nie rekomenduje finansowania ze środków publicznych PEM, jako opcji terapeutycznej zalecanej do stosowania w II linii leczenia NDRP. Podkreślono brak efektywności kosztowej PEM w porównaniu do DOC jak również BSC. Raport ERG przeprowadzony przez Uniwersytet w Liverpoolu na zlecenie NICE zweryfikował wyliczenia przedstawione przez wnioskodawcę. Analizę ekonomiczną przedłożoną przez podmiot odpowiedzialny uznano za mało wiarygodną. W materiałach przedłożonych przez wnioskodawcę dla porównania PEM vs BSC podano ICER na poziomie 8 tys. £ za QALY, natomiast w raporcie ERG przyjęto, iż ICER kształtował się będzie w zakresie od 40 do 60 tys. £ za QALY. W raporcie ERG podano, iż ICER dla PEM vs. DOC będzie kształtował się w zakresie od 458 tys. £ do 1,8 mln £ za QALY (podczas gdy w materiałach przedstawionych przez wnioskodawcę ICER dla PEM vs DOC wynosił 31 612 £ za QALY).</p> <p><b>Źródło:</b> <a href="http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11823/36170/36170.pdf">http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11823/36170/36170.pdf</a>, „Pemetrexed for the treatment of non-small-cell lung cancer” (STA_124)</p>
<b>ERL 2008</b>	<p>NICE rekomenduje finansowanie ze środków publicznych ERL, jako opcji terapeutycznej zalecanej do stosowania w II linii leczenia NDRP pod warunkiem, że koszt leczenia ERL będzie kształtował się na poziomie zbliżonym do DOC. Raport ERG wskazuje, iż ICER dla ERL vs DOC może wynosić 52 tys. za QALY (kształtując się w zakresie od 31 tys. £ do 70 tys. £ za QALY). Analiza ekonomiczna przedstawiona przez wnioskodawcę przewidywała, iż ICER wynosić będzie 8 tys. £ za QALY (analiza probabilistyczna wskazywała na 68% prawdopodobieństwo, iż ICER będzie wynosił mniej niż 30 tys. £ za QALY).</p> <p><b>Źródło:</b> <a href="http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/TA162Guidance.pdf">http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/TA162Guidance.pdf</a>, „Erlotinib for the treatment of non-small-cell lung cancer” (STA_162)</p>
<b>GEF 2009</b>	<p>NICE nie może wypowiedzieć się na temat zasadności finansowania ze środków publicznych GEF, jako opcji terapeutycznej zalecanej do stosowania w II linii leczenia NDRP, z uwagi na brak materiałów przedłożonych przez podmiot odpowiedzialny w celach uzyskania finansowania ze środków publicznych.</p> <p><b>Źródło:</b> <a href="http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/TA175Advice.pdf">http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/TA175Advice.pdf</a> „Gefitinib for the second-line treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer” (STA_175)</p>
<b>PBAC, Australia</b>	
<b>DOC</b>	<p>Nie odnaleziono PSD dla DOC (prawdopodobnie DOC wprowadzono do finansowania ze środków publicznych przed 2005 rokiem, kiedy to ). Na podstawie PSD wydanych dla bezpośrednich komparatorów dla DOC tj. ERL, PEM, GEF można wnioskować, iż stosowanie DOC w monoterapii uznano za standard postępowania w II linii leczenia NDRP.</p> <p><b>Źródło:</b> <a href="http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbac-psd-psds_explained">http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbac-psd-psds_explained</a></p>
<b>ERL 2006 marzec, listopad</b>	<p>PBAC nie rekomenduje finansowania ze środków publicznych ERL jako opcji terapeutycznej zalecanej do stosowania w II linii leczenia NDRP. Podkreślono brak efektywności kosztowej ERL w porównaniu do BSC (koszt uzyskania LYG kształtował się w zakresie od 45 tys. do 75 tys. za LYG).</p> <p><b>Źródło:</b> <a href="http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/28627D1511D5A315CA2571A200818026/\$File/erlotinib.pdf">http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/28627D1511D5A315CA2571A200818026/\$File/erlotinib.pdf</a>, <a href="http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/A5707FA7B8C7CF35CA25728B000FFC93/\$File/erlotinib.pdf">http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/A5707FA7B8C7CF35CA25728B000FFC93/\$File/erlotinib.pdf</a>, PSD (Erlotinib for the treatment of patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) who have previously received chemotherapy).</p>
<b>ERL 2007</b>	<p>W dokumencie PSD z 2007 roku, PBAC uzależnia podjęcie ostatecznej decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych ERL, jako opcji terapeutycznej zalecanej do stosowania w II linii leczenia NDRP, od wyniku negocjacji cenowych z producentem.</p> <p><b>Źródło:</b> <a href="http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/E357B1D88277CC51CA2573FB0019D018/\$File/erlotinib%20TARCEVA%20Roche%207%204%20%20PSD%20Nov%2007%20FINAL.pdf">http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/E357B1D88277CC51CA2573FB0019D018/\$File/erlotinib%20TARCEVA%20Roche%207%204%20%20PSD%20Nov%2007%20FINAL.pdf</a>, (Erlotinib for the treatment of patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) who have previously received chemotherapy).2007</p>
<b>GEF 2010</b>	<p>Treść rekomendacji PBAC oraz jej uzasadnienie: Na podstawie PSD z roku 2010 dotyczącego oceny zasadności finansowania ze środków publicznych GEF stosowanego w I linii leczenia NDRP (a first-line listing for GEF for the treatment of patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer Stage IIb/IV NSCLC, who have an activating mutation in the epidermal growth factor receptor gene EGFR M+) można wnioskować, iż GEF stosowany w monoterapii w II linii leczenia NDRP uzyskał finansowanie ze środków publicznych już w połowie roku 2004.</p>

	<p><b>Źródło:</b> <a href="http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/19549AF734AD4708CA2578550011DF42/\$File/Gefitinib%20IRESSA%20AstraZeneca%20PSD%202010-11%206-6%20FINAL2.pdf">http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/19549AF734AD4708CA2578550011DF42/\$File/Gefitinib%20IRESSA%20AstraZeneca%20PSD%202010-11%206-6%20FINAL2.pdf</a>, <i>Gefitinib for the second-line treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer.</i></p>
<b>PEM 2010</b>	<p>Na podstawie PSD z roku 2010, 2009, 2007 oraz 2005 można wnioskować, iż PEM stosowany w monoterapii w II linii leczenia NDRP uzyskał finansowanie ze środków publicznych w listopadzie 2004.</p> <p><b>Źródło:</b> <i>Pemetrexed for the second-line treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer</i></p>
<b>CADTH, Kanada</b>	
<b>DOC, PEM, GEF, ERL</b>	<p>Na podstawie raportu typu HTIS z roku 2010, dotyczącego „Epidermal Growth Factor Receptor Mutation Analysis in Advanced Non-Smal Cell Lung Cancer: A Review of the Clinical Effectiveness and Guidelines” można wnioskować, iż aktualnie obowiązującą praktyką i standardem postępowania w II linii leczenia NDRP są DOC i PEM podawane w monoterapii (jako opcje terapeutyczne rekomendowane do zastosowania w pierwszej kolejności) oraz GEF i ERL.</p> <p><b>Źródło:</b> <a href="http://www.cadth.ca/media/pdf/m0018_egfr_economic_framework_htis-3.pdf">http://www.cadth.ca/media/pdf/m0018_egfr_economic_framework_htis-3.pdf</a> <i>Epidermal Growth Factor Receptor Mutation Analysis in Advanced Non-Smal Cell Lung Cancer: A Review of the Clinical Effectiveness and Guidelines)2010</i></p>
<b>SMC, Szkocja</b>	
<b>DOC</b>	<p>Nie odnaleziono rekomendacji dotyczącej finansowania ze środków publicznych stosowania DOC w monoterapii w II linii leczenia NDRP. Na podstawie rekomendacji wydanych dla komparatorów dla DOC (min. ERL) można wnioskować, iż DOC uzyskał, w tym wskazaniu finansowanie ze środków publicznych, jeszcze przed 2002 rokiem (SMC ocenia leki które zostały zarejestrowane po 2002 roku, natomiast DOC stosowany w II linii leczenia został zarejestrowany w 1999 roku).</p> <p><b>Źródło:</b> <a href="http://www.scottishmedicines.org.uk/files/erlotinib_Tarceva_Resubmission_220-05_.pdf">http://www.scottishmedicines.org.uk/files/erlotinib_Tarceva_Resubmission_220-05_.pdf</a> <i>Locally advanced or metastatic non small cell lung cancer after failure of at least one prior chemotherapy regimen.</i></p>
<b>PEM 2008, 2006,</b>	<p>SMC rekomenduje finansowania ze środków publicznych (z określonymi ograniczeniami) stosowania PEM podawanego w monoterapii, jako opcji terapeutycznej podawanej w II linii leczenia NDRP.</p> <p><b>Źródło:</b> <a href="http://www.scottishmedicines.org.uk/files/pemetrexed_500mg_vial_of_powder_for_solution_for_IV_Alimta_Resubmission_FINAL.pdf">http://www.scottishmedicines.org.uk/files/pemetrexed_500mg_vial_of_powder_for_solution_for_IV_Alimta_Resubmission_FINAL.pdf</a>, <i>Monotherapy for second line treatment of patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer other than predominantly squamous cell histology;</i> <a href="http://www.scottishmedicines.org.uk/files/pemetrexed_Alimta_268-06_.pdf">http://www.scottishmedicines.org.uk/files/pemetrexed_Alimta_268-06_.pdf</a></p>
<b>ERL 2006, 2005</b>	<p>SMC rekomenduje finansowanie ze środków publicznych (z określonymi ograniczeniami) ERL jako opcji terapeutycznej stosowanej w II linii leczenia NDRP. Jednocześnie wskazano, iż kryteria kwalifikacji pacjentów do farmakoterapii ERL w II linii leczenia NDRP nie różnią się zasadniczo od tych ustalonych dla DOC.</p> <p><b>Źródło:</b> <a href="http://www.scottishmedicines.org.uk/files/erlotinib_Tarceva_Resubmission_220-05_.pdf">http://www.scottishmedicines.org.uk/files/erlotinib_Tarceva_Resubmission_220-05_.pdf</a> <i>Locally advanced or metastatic non small cell lung cancer after failure of at least one prior chemotherapy regimen.</i> <a href="http://www.scottishmedicines.org.uk/files/erlotinib_Tarceva_FINAL_Nov_05_Amended_221105_for_website.pdf">http://www.scottishmedicines.org.uk/files/erlotinib_Tarceva_FINAL_Nov_05_Amended_221105_for_website.pdf</a> <i>Locally advanced or metastatic non small cell lung cancer after failure of at least one prior chemotherapy regimen.</i></p>
<b>GEF</b>	<p>Nie odnaleziono rekomendacji dotyczącej finansowania ze środków publicznych stosowania GEF w II linii leczenia NDRP. Odnaleziono natomiast rekomendację SMC, w której oceniano zasadność finansowania ze środków publicznych stosowania GEF w I linii leczenia NDRP u pacjentów z mutacją receptora EGFR-TK (rekomendacja negatywna, SMC nie rekomenduje finansowania ze środków publicznych stosowania GEF w I linii leczenia NDRP).</p>

## 4. Wskazanie dowodów naukowych

Analizy przedstawione przez wnioskodawcę dotyczą leczenia zaawansowanego, niedrobnokomórkowego raka płuca. Podmiot odpowiedzialny preparatu Taxotere®, firma Sanofi-Aventis Sp. z o.o. przedstawiła następujące analizy:

- Analizę Problemu Decyzyjnego – [REDACTED]; Zastosowanie docetakselu w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuc; Kraków 2009;
- Analizę Kliniczną – [REDACTED]; Analiza efektywności klinicznej docetakselu w porównaniu z wybranymi opcjami w terapii pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuc; Kraków 2008;
- Analizę Ekonomiczną [REDACTED]; Analiza ekonomiczna docetakselu w porównaniu z wybranymi opcjami terapeutycznymi w drugiej linii terapii pacjentów z zaawansowanym, niedrobnokomórkowym rakiem płuc Kraków; wrzesień 2009.
- Analizę Wpływu na Budżet [REDACTED]; Analiza wpływu na budżet płatnika docetakselu w terapii pacjentów z zaawansowanym, niedrobnokomórkowym rakiem płuc; Kraków kwiecień 2009.

Przedmiotem niniejszej oceny raportu jest analiza kliniczna i analiza problemu decyzyjnego przedstawionego przez podmiot odpowiedzialny.

Źródło: Załącznik 2, Załącznik 3.

### 4.1. Analiza kliniczna

#### 4.1.1. Metodologia analizy klinicznej

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Poniżej przedstawiono definicje punktów końcowych stosowane w odnalezionych badaniach klinicznych:

- całkowite przeżycie (OS) – czas od daty randomizacji do daty śmierci z jakiegokolwiek powodu,
- czas wolny od progresji (PFS) – czas od daty randomizacji do udokumentowanej progresji lub śmierci z jakiegokolwiek powodu,
- czas do wystąpienia progresji choroby (TTP) - czas od daty randomizacji do udokumentowanej progresji,
- czas do wystąpienia niepowodzenia terapii (TTF) - czas od daty randomizacji do daty progresji choroby, przerwania leczenia lub śmierci z jakiegokolwiek powodu,
- czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR) - czas od daty randomizacji do udokumentowanej odpowiedzi na leczenie,
- odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) – oceniany przy wykorzystaniu kryteriów WHO, skali RECIST lub The Southwest Oncology Group. W każdym przypadku po 4 tygodniach przeprowadzano ocenę w celu potwierdzenia odpowiedzi na leczenie.

**Tabela 3. Kryteria oceny odpowiedzi guza na leczenie wg zaleceń World Health Organization (WHO), Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST) i Southwest Oncology Group (SOG).**

Stopień odpowiedzi na leczenie	WHO	RECIST	SOG
<b>Całkowita odpowiedź (CR)</b>	brak oznak wszystkich znanych ognisk w badaniu diagnostycznym		
<b>Częściowa odpowiedź (PR)</b>	zmniejszenie rozmiaru guza liczone, jako iloczyn dwóch największych prostopadłych wymiarów o co najmniej:		
	50%	30%	50%
<b>Stabilizacja choroby (SD)</b>	wykluczenie CR i PR oraz PD		
<b>Progresja choroby (PD)</b>	pojawienie się zmiany nowej albo zwiększenie rozmiaru guza, co najmniej jednej zmiany bez udokumentowanej wcześniej CR, PR lub SD o co najmniej:		
	25%	20%	50%

**Źródło:** Julka PK, Doval DC, Gupta S, Rath GK. Response assessment in solid tumours: a comparison of WHO, SWOG and RECIST guidelines. *Br J Radiol.* 2008 Jun;81(966):444-9. Epub 2008 Mar 3. <http://bjr.birjournals.org/cgi/reprint/81/966/444>

- czas trwania odpowiedzi na leczenie (DR) – czas od pierwszej daty wystąpienia całkowitej (CR) lub częściowej odpowiedzi (PR) na leczenie do udokumentowanej progresji lub śmierci z jakiegokolwiek powodu.

W tabeli poniżej zestawiono metodologię przeprowadzonej analizy klinicznej [redacted] z innymi odnalezionymi w wyniku przeprowadzonej strategii wyszukiwania dowodami wtórnymi (o podtypie IA i IB), których celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania DOC w II linii leczenia NDRP.

Tabela 4. Porównanie metodyki zastosowanej w analizie klinicznej przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny [REDACTED] z metodyką zastosowaną w odnalezionych opracowaniach wtórnych.

Autorzy i rok publikacji	Cel opracowania	Wyszukiwanie	Kryteria włączenia dowodów naukowych	Włączone badania	Wyniki i ogólne wnioski
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Autorzy i rok publikacji	Cel opracowania	Wyszukiwanie	Kryteria włączenia dowodów naukowych	Włączone badania	Wyniki i ogólne wnioski
<b>Opracowania wtórne odnalezione w ramach niniejszej oceny raportu</b>					
<p><b>Di Maio 2009</b> metaanaliza porównanie mono i polichemioterapii</p> <p>[16]</p>	<p>Porównanie efektywności chemioterapii w schemacie wielolekowym z monoterapią stosowaną w leczeniu II linii NDR.</p> <p>Metaanaliza wyników badań dla poszczególnych pacjentów.</p>	<p>Do czerwca 2008 r.</p> <p><b>Bazy:</b> PubMed, EMBASE, American Society of Clinical Oncology, European Society of Medical Oncology, European cancer Conference, World Conference of Lung Cancer, rejestry clinicaltrials.gov (1997 – 2008r.).</p>	<p><b>Populacja:</b> badania z udziałem pacjentów z zaawansowanym NDRP w II linii leczenia.</p> <p><b>Interwencja:</b> chemioterapeutyki stosowane w monoterapii bądź w schematach wielolekowych</p> <p><b>Punkt końcowy:</b> wyniki hazardu względnego dla przeżycia całkowitego,</p> <p><b>Typ badania:</b> publ kowane i niepubl kowane RCT</p>	<p>8 badań RCT o łącznej liczbie pacjentów N = 1 372</p> <p>Wszystkie badania sklasyfikowane, jako doniesienia o umiarkowanym ryzyku wystąpienia błędu systematycznego.</p> <p>W tym niepublikowane badanie SKF104864-615 (sponsor GlaxoSmithKline),</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- JCOG0104 (<i>Takeda 2009</i>: DOC60 vs DOC60+GEM) ,</li> <li>- <i>Georgoulis 2004</i> (IRI vs GEM+IRI),</li> <li>- <i>Georgoulis 2005</i> (CIS vs CIS+IRI),</li> <li>- <i>Watchers 2005</i> (DOC75 vs DOC60+IRI),</li> <li>- <i>Gebbia 2009</i> (DOC33 vs DOC30+GEM/WIN/CAP),</li> <li>- <i>Smit 2008</i> (PEM vs PEM+CBP).</li> </ul>	<p>Politerapia (POLI) N = 419 Monoterapia (MONO) N = 428 Wyniki metanalizy POLI vs MONO: -przeżycie całkowite (OS) HR 0,92 (95%CI 0,79;1,08) NS, -czas wolny od progresji choroby (PFS) HR 0,79 (95%CI 0,68;0,91) IS, Nie stwierdzono różnic przeżycia obu zastosowanych strategii leczenia (monoterapii vs politerapii), a brak heterogeniczności wśród prób i podgrup, wzmacnia siłę wnioskowania. Wyn ki meta analizy wskazują wyższość politerapii nad monoterapią względem PFS, wynik ten jest istotny statystycznie, jednak należy poddać w wątpliwość istotność kliniczną przedłużenia czasu wolnego od progresji choroby o 2 tyg.</p>
<p><b>Hawkins 2009</b> przegląd systematyczny</p> <p>[30]</p>	<p>Ocena danych pośrednich dot. leczenia NDRP z wykorzystaniem meta analizy sieciowej.</p>	<p>Od stycznia 1997 do październik 2007.</p> <p><b>Bazy:</b> EMBASE, MEDLINE (limit: język angielski)</p>	<p><b>Populacja:</b> badania z udziałem przynajmniej odsetka pacjentów z NDRP w III/IV stadium choroby, u których zastosowano chemioterapię w II linii leczenia.</p> <p><b>Interwencja:</b> następujące leki stosowane w zarejestrowanych dawkach tj. DOC 75 mg/m<sup>2</sup> co 21 dni, ERL150 mg co dziennie, PEM500 mg/m<sup>2</sup> co 21 dni, GEF 250 mg dziennie. Wyłączone badania gdzie rozpoznano równoległe zastosowanie radioterapii.</p> <p><b>Punkt końcowy:</b> wyniki hazardu względnego dla przeżycia całkowitego,</p> <p><b>Typ badania:</b> RCT</p>	<p>6 badań RCT:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- SIGN (DOC vs.GEF),</li> <li>- BR21 (ERL vs PLC),</li> <li>- TAX317 (DOC vs BSC),</li> <li>- ISEL (GEF vs PLC),</li> <li>- JMEI (PEM vs DOC)</li> <li>- INTEREST (GEF vs DOC).</li> </ul>	<p>Wyniki meta analizy sieciowej tj porównanie badany lek vs placebo HR (95%CI):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-PEM 0,85 (0,65;1,08) NS,</li> <li>-ERL 0,71 (0,58; 0,85) IS,</li> <li>-GEF 0,88 (0,78; 0,99) IS,</li> <li>-DOC 0,85 (0,72; 1,00) NS,</li> </ul> <p>Wyn k ograniczonej meta analizy sieciowej - badany lek vs placebo HR (95%CI):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-ERL 0,71 (0,58; 0,85) IS,</li> <li>-DOC 0,51 (0,24; 0,96) IS.</li> </ul> <p>Wyniki dwóch analiz prowadzonych z udziałem różnych zestawów badań prowadzą do sprzecznych wniosków.</p> <p>Analiza ograniczonej meta analizy sieciowej sugeruje, że DOC jest bardziej skuteczny niż ERL, natomiast meta analizy rozszerzonej odwrotnie. Ograniczenia przeprowadzonej analizy wyn kają również z braku oceny stopnia ryzyka wystąpienia błędu systematycznego</p>

Autorzy i rok publikacji	Cel opracowania	Wyszukiwanie	Kryteria włączenia dowodów naukowych	Włączone badania	Wyniki i ogólne wnioski
					związanego z zastosowaną metodyką poszczególnych badań.
<b>Tassinari 2009</b> przegląd systematyczny [68]	Ocena efektywności klinicznej drugiej linii leczenia w zaawansowanym NDRP w porównaniu z najlepszym leczeniem objawowym (BSC) oraz DOC podawanego w cyklu co 3 tyg., przy założeniu, że leczenie DOC 1x3 tyg. jest złotym standardem II linii leczenia zaawansowanego NDRP.	Od stycznia 2000 do lipca 2008 <b>Bazy:</b> Medline, EMBASE, CINAHL, CRISP, Cochrane Database.	<b>Populacja:</b> pacjenci z progresją choroby po I linii leczenia zaawansowanego NDRP. <b>Interwencja:</b> terapia przeciwnowotworowa <b>Komparator:</b> Analiza pierwotna: BSC; Analiza wtórna: DOC podawany co 21 - dni. <b>Punkt końcowy:</b> wskaźnik przeżywalności jednego roku, wskaźnik odpowiedzi i czas do progresji. <b>Typ badania:</b> RCT	<b>Analiza pierwotna:</b> Włączono 3 RCT (N=2 627 pacjentów): -badanie TAX317 (DOC vs BSC); -badanie ISEL (GEF vs BSC); -badanie BR21 (ERL vs BSC). <b>Analiza wtórna:</b> Włączono 11 RCT (N=5 952 pacjentów): -3 RCT (DOC1x3tyg. vs DOC 1x1tydz), - 1RCT (DOC vs PEM), - 1RCT (DOC vs TOP), - 1 RCT (DOC vs PAC Poliglutex), - 1 RCT (DOC vs VIN), - 2 RCT (DOC vs GEF), - 1 RCT (DOC vs DOC+GEM).	Porównanie innowacyjnych terapii lekowych stosowanych w II linii leczenia w zaawansowanym NDRP w porównaniu do najlepszego leczenia objawowego (BSC) oraz DOC podawanego w cyklu co 3 tyg., przy założeniu, że leczenie DOC 1x3 tyg. jest „złotym standardem”, wskazuje, iż obecne dane w literaturze nie są wystarczające. Nie wykazano wyższości leczenia alternatywnego nad obecnie obowiązującym standardem. Wydaje się konieczne prowadzenie dalszych badań w celu identyfikacji biologicznego i klinicznego profilu wskazującego jednoznacznie na odpowiedź na zastosowane leczenie i określenie kryteriów doboru pacjentów do leczenia chemioterapeutycznego lub biologicznego (inhibitory EGFR).
<b>Wailoo 2009</b> przegląd systematyczny [69]	Ocena częstości występowania neutropenii z gorączką u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, leczonych w ramach 2 linii docetaksemem.	<b>Bazy:</b> Medline, Medline In Process, EMBASE, The Cochrane Library, DARE, NHS, EED i bazy HTA.	<b>Interwencja:</b> docetaksel w monoterapii w dawce 75 mg/m <sup>2</sup> podawana 1x3 tyg. <b>Populacja:</b> pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, leczeni uprzednio przynajmniej jedną linią chemioterapii.	-8 badań RCT III fazy ( <i>Fosella 2000, Shepherd 2000, Gridelli 2004, Hanna 2004, Schuette 2005, Camps 2006, Chen 2006, Ramlau 2006</i> ), -5 badań RCT II fazy ( <i>Quoix 2004, Gervais 2005, Pectasides 2005, Wachters 2005, Cufter 2006</i> ).	Dowody z metaanalizy 13 RCT (N = 1 609) wskazują, iż częstość występowania gorączki neutropenicznej powiązanej ze stosowaniem monoterapii DOC w II linii leczenia zaawansowanego NDRP (75 mg/m <sup>2</sup> w cyklu trzytygodniowym) wynosi około 6% (95%CI 4,2; 8,3) w ogólnej populacji badanej.
<b>Jiang 2011</b> przegląd systematyczny [32]	Porównanie skuteczności, jakości życia (QoL), poprawa objawów i profilu bezpieczeństwa zastosowania gefitinibu z docetaksemem w II linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca.	Do maja 2009 r. <b>Bazy:</b> PubMed, CENTRAL.	<b>Populacja:</b> badania z udziałem przynajmniej odsetka pacjentów z NDRP w III/IV stadium choroby, u których zastosowano chemioterapię w pierwszej linii leczenia. <b>Interwencja:</b> GEF vs DOC, <b>Punkt końcowy:</b> efektywność i profil bezpieczeństwa, <b>Typ badania:</b> RCT	6 badań RCT w tym - INTEREST – GEF vs DOC 75 ( <i>Kim 2008</i> ), - V-15-32 - GEF vs DOC60 ( <i>Maruyama 2008</i> ), - INSTANA- GEF vs DOC 75 ( <i>Lee 2010</i> ), - SIGN - GEF vs DOC75 ( <i>Cufter 2006</i> ),	Wyniki meta analizy: - przyżycie całkowite (OS) HR (95%CI) = 1,02 (0,92 ; 1,12), p = 0.70, - czas wolny od progresji (PFS) HR (95%CI) = 0,97 (0,88; 1,07) p=0,57, - obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) RR (95%CI) = 1,58 (1,02; 2,45) p= 0.04 DOC spowodował wystąpienie neutropenii w stopniu 3 lub 4 u 60,1% pacjentów oraz zmęczenie 3 lub 4 stopień u 6,9% pacjentów. W ramach meta-analizy wykazano, że ryzyko związane z wystąpieniem 3 lub 4 stopniem neutropenii i zmęczenia z

Autorzy i rok publikacji	Cel opracowania	Wyszukiwanie	Kryteria włączenia dowodów naukowych	Włączone badania	Wyniki i ogólne wnioski
					<p>zastosowaniem DOC jest większe niż GEF i wynosi odpowiednio OR (95%CI) = 0,02 (0,01; 0,03) p 0,00 oraz OR (95% CI) = 0,47 (0,32; 0,70) p=0,00). GEF spowodował wystąpienie u 1,9% pacjentów wysypki 3 lub 4 stopnia. W wyniku meta analizy wykazano, iż ryzyko wystąpienia wysypki 3 lub 4 stopnia w przypadku GEF jest większe niż DOC i wynosi OR (95%CI) =2,87 (1,24; 6,63) p &lt;0,01; odpowiednio, tabela II). Występowanie DN 3 lub 4 stopnia tj. nudności, wymioty i biegunka były porównywalne między analizowanymi grupami.</p>

**BSC** - standardowe leczenie objawowe (ang. *Best Supportive Care*), **DOC100** – docetaksel w dawce 100 mg/m<sup>2</sup>; **DOC75** – docetaksel w dawce 100 mg/m<sup>2</sup>; **PEM** - pemetreksed; **ERL** - erlotyn b; **PAX** - paclitakesl; **WIN/IFO** – winorelbina/ifosfamid; **VIN** – winfluina; **GEF** - gefityn b; **GEM** – gemcytabina; **TOP** - topotekan; **bd** – brak danych.


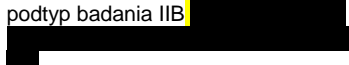



Tabela 5. Charakterystyka dowodów naukowych odnalezionych w wyniku niniejszej oceny raportu.



badania

Komparator	Badanie/ publikacje badania	Populacja	Interwencje porównywane	Badane wyniki	Jakość badań / uwagi
BSC	<p><b>TAX317</b></p> <p>[REDACTED]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Shepherd 1999</i> [59]</li> <li>• <i>Gralla 2000</i> [26]</li> <li>• <b><i>Shepherd 2000</i></b> [60]</li> <li>• <i>Shepherd 2000b</i> [61]</li> <li>• <i>Dancey 2004- QALY</i> [14]</li> </ul>	<p><b>Liczebność populacji:</b> N= 204 (DOC 100 n = 49, DOC 75 n = 55, BSC n = 100)</p> <p><b>Wiek</b> mediana (zakres) DOC 100: 61 (39-76) lat; DOC 75: 61 (37-73) lat; BSC 61 (28-77).</p> <p><b>Płeć</b> (% mężczyzn) DOC 75: 63%; DOC 100: 75%; BSC: 65%.</p> <p><b>Kryteria włączenia:</b> ECOG ≤2, stadium IIIb - IV NDRP, mierzalne lub możliwe do oceny zmiany nowotworowe, wcześniejsza chemioterapia zawierająca platynę (CISP lub CBP), pacjenci mogli otrzymywać więcej niż jedną chemioterapię (z wyłączeniem taksanów), histologicznie lub cytologicznie potwierdzony nieoperowalny, miejscowo zaawansowany lub przerzutowy NDRP, odpowiednie parametry hematologiczne, odpowiednie parametry: poziom kreatyniny, poziom bilirubiny, ASP, ALT (z wyjątkiem FA, która mogła wynosić do 5 razy wartości normy), dopuszczalna wcześniej radioterapia, pod warunkiem, że 25% lub mniej szpiku kostnego było poddane naświetlaniu. Pacjenci musieli odczekać 30 dni zanim rozpoczęli badanie. Wymagany czas terapii I linii - 21 dni przed rozpoczęciem badania (w przypadku zastosowania chemioterapii, immunoterapii lub biologiczna układowa terapia przeciwrakowa, ≥42 dni od ostatniego zastosowania mitomycyny i nitrozomoczn ka.</p> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b> symptomatyczne lub niekontrolowane przerzuty do mózgu, obwodowa neuropatia o stopniu wyższym niż 2 wg National Cancer Institute (NCI), wcześniejsze leczenie taksanami, włączając PAX.</p>	<p><b>Grupa badana:</b>  <u>DOC 100 mg/m<sup>2</sup></u> i.v./1 dz./cykl 21 dni  <u>DOC 75 mg/m<sup>2</sup></u> i.v. /1 dz./cykl 21 dni                      (redukcja dawki z 100mg/ m<sup>2</sup> do 75 mg/m<sup>2</sup> po weryfikacji raportu wstępnego dot. bezpieczeństwa, śmiertelności z powodu toksyczności wysokiej dawki DOC).</p> <p>Premedykacja: DMX p.o. 16 mg/dz. przez 5 dni rozpoczynając 24 godz. przed każdą infuzją DOC.</p> <p><b>Grupa kontrolna:</b>  <u>BSC</u> tj. antybiotyki, leki przeciwbólowe, transfuzje, paliatywna radioterapia.</p> <p><b>Czas leczenia:</b> bd (do wystąpienia progresji lub nieakceptowalnej toksyczności)</p>	<p><b>Punkty końcowe:</b></p> <p><b>I rz. punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie całkowite (od chwili randomizacji do śmierci, śmierć z każdej przyczyny),</li> </ul> <p><b>II rz. punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• obiektywna odpowiedź na leczenie – oceniane tylko w grupie leczonych DOC,</li> <li>• okres utrzymywania się odpowiedzi na leczenie – tylko w grupie DOC,</li> <li>• czas do progresji choroby (okres od randomizacji do progresji choroby lub ostatniej oceny zmiany) – tylko w grupie DOC,</li> <li>• jakość życia,</li> <li>• działania niepożądane.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• okres obserwacji: bd (do wystąpienia zgonu; z krzywej przeżywalności – ok. 21 m-cy),</li> <li>• RCT wieloośrodkowe (66 ośrodków),</li> <li>• badanie bez zaślepienia,</li> <li>• randomizacja stratyfikowana,</li> <li>• analiza <i>ITT</i> – wykluczono jednego pacjenta, u którego nie potwierdzono NDRP,</li> <li>• brak dokładnego opisu metody randomizacji,</li> <li>• podtyp badania IIA,</li> <li>• [REDACTED]</li> </ul>



<p>PEM</p>	<p>JMEI</p> <p>[REDACTED]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Manegold 2003 [41]</li> <li>• Hanna 2003 [28]</li> <li>• Hanna 2004 [29]</li> <li>• Cohen 2005a [10]</li> <li>• Weiss 2006 [71]</li> <li>• Pujol 2007 [53]</li> <li>• De Marinis 2004 [15]</li> </ul> <p>[REDACTED]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fossella 2004</li> <li>• Peterson 2007</li> </ul> <p>Badanie sponsorowane przez firmę Eli Lilly.</p>	<p><b>Liczebność populacji:</b> N= 571</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• randomizowani PEM n = 283, DOCn=288,</li> <li>• zakwalifikowani PEM n = 265, DOC n=276)</li> </ul> <p><b>Wiek</b> mediana (zakres) PEM: 59 (22-81) lat; DOC: 57 (28-87) lat</p> <p><b>Płeć</b> (% mężczyzn) PEM: 68,6%; DOC: 75,3%</p> <p><b>Kryteria włączenia:</b> NDRP w stadium III lub IV, wcześniejsze leczenie chemioterapią I linii (dopuszczalna była jedna dodatkowa wcześniejsza terapia adjuwantowa, neoadjuwantowa lub obie te terapie), wiek <math>\geq</math> 18 lat, stan zdrowia wg ECOG: 0-2, mierzalne lub możliwe do oceny zmiany nowotworowe, prawidłowe parametry dotyczące szp ku kostnego, prawidłowe funkcjonowanie wątroby i nerek.</p> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b> Wcześniejsza terapia DOC lub PEM, wcześniej występująca obwodowa neuropatia stopienia <math>\geq</math>3 wg CTC, znaczny spadek masy ciała (<math>\geq</math>10% masy ciała w ciągu ostatnich 6 tygodni), niekontrolowany wysięk płucny, niekontrolowany lub symptomatyczny przerzut do mózgu, niesteroidowe leczenie przeciwzapalne, którego nie można przerwać.</p>	<p><b>Grupa badana:</b> PEM 500 mg/m<sup>2</sup> i.v. /1 dz./cykl 21 dni. DMX 8 mg p.o. 1 dz. przed i 1 dz. po podaniu PEM. Suplementacja: -kwasem foliowym codziennie p.o. 350-1000 <math>\mu</math>g podawany przez 1-2 tyg. przed rozpoczęciem terapii PEM, aż do 3 tyg. od podania ostatniej dawki PEM. -wit. B12 1000 <math>\mu</math>g domięśniowo od 1-2 tyg. przed rozpoczęciem leczenia, co 9 tyg., aż do wyłączenia z leczenia.</p> <p><b>Grupa kontrolna:</b> DOC 75 mg/m<sup>2</sup> i.v. /1 dz./cykl 21 dni DMX 8 mg p.o. 1dz. przed i 1 dz. po i w dniu podania PEM.</p> <p><b>Czas leczenia:</b> mediana cykli terapii dla obydwu grup 4, w przedziałach PEM (1 -20) DOC (1-14).</p>	<p><b>Punkty końcowe:</b> <b>I rz. punkty końcowe:</b> • przeżycie całkowite (analiza ITT), <b>II rz. punkty końcowe:</b> • odsetek obiektywnych odpowiedzi (RR), • przeżycie wolne od progresji (PFS), • czas do progresji choroby (TTP), • czas do niepowodzenia leczenia (TTF), • czas do uzyskania odpowiedzi, • czas trwania odpowiedzi, • jakość życia przy użyciu skali LCSS (QoL), • ocena bezpieczeństwa (łącznie z zastosowaniem środków wspomagających).</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Okres obserwacji:</b> z krzywej przeżycia ok. 21 m-cy (mediana follow-up 7,5 m-ca)</li> <li>• RCT wieloośrodkowe III fazy,</li> <li>• brak zaślepienia ,</li> <li>• testowanie hipotezy <i>non-inferiority</i>,</li> <li>• (PEM nie gorszy niż DOC),</li> <li>• z opisu badania (za publikacją Hanna 2004) wynika, że moment kwalifikacji do badania wystąpił po randomizacji pacjentów,</li> <li>• randomizacja stratyfikowana,</li> <li>• brak opisu metody randomizacji</li> <li>• autorzy badania wskazują iż została wykonana analiza ITT dla części punktów końcowych tj. przeżycie całkowite i czas do wystąpienia progresji choroby, jednak do analizy OS włączono mniejszą liczbę pacjentów w poszczególnych grupach niż ta, którą otrzymano w wyniku randomizacji,</li> <li>• z uwagi na model badania (noninferiority) niezwykle istotne jest przedstawienie wyników zarówno w postaci analizy ITT jak i PPA,</li> <li>• podtyp badania IIA,</li> <li>• informacja o utracie pacjentów z badania: tak,</li> <li>• [REDACTED]</li> </ul>
<p>NCT00391274 2009 [45]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p><b>Liczebność populacji:</b> N= 211 (DOC n = 104, PEM n = 107),</p> <p><b>Wiek:</b> średnia 56 lat (DOC: 55,9 lat; PEM: 56,4 lat),</p> <p><b>Płeć</b> (% mężczyzn) PEM: 68,6%; DOC: 75,3%,</p> <p><b>Kryteria włączenia:</b> wiek <math>\geq</math> 18 r.ż., histopatologicznie lub cytologicznie potwierdzony niedrobnokomórkowy rak płuca (IIIA, IIIB lub IV stadium), niekwalifikujący się do leczenia operacyjnego lub radioterapii, wcześniejsze leczenie przynajmniej jedną linią, możliwość oceny stanu zdrowia wg skali RECIST, ECOG <math>\leq</math> 2,</p> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b> jednoczesne stosowanie innej terapii nowotworowej, kobiety w ciąży bądź karmiące piersią, poważne schorzenia towarzyszące, niezdolność lub brak zgody na stosowanie suplementacji kwasem foliowym lub witaminy B12.</p>	<p><b>Grupa badana:</b> PEM 500 mg/m<sup>2</sup> i.v. /1 dz./cykl 21 dni.</p> <p><b>Grupa kontrolna:</b> DOC 75 mg/m<sup>2</sup> i.v. /1 dz./cykl 21 dni.</p> <p><b>Czas leczenia:</b> do wystąpienia progresji, śmierci bądź przez 12 m-cy.</p>	<p><b>Punkty końcowe:</b> <b>I rz. punkty końcowe:</b> • przeżycie całkowite (od chwili randomizacji do śmierci, śmierć z każdej przyczyny), <b>II rz. punkty końcowe:</b> • ogólna odpowiedź guza (pomiar wg skali RECIST), • przeżycie wolne od progresji, (PFS), jako czas od daty rejestracji do daty pierwszego z następujących zdarzeń: obiektywnej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny,</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>okres obserwacji:</b> 24 m-ce</li> <li>• RCT III fazy (ośrodki kliniczne w Chinach),</li> <li>• brak zaślepienia ,</li> <li>• analiza ITT – przeżycie całkowite,</li> <li>• podtyp badania IIA,</li> <li>• informacja o utracie pacjentów z badania: tak,</li> </ul>

				<ul style="list-style-type: none"> <li>• czas trwania odpowiedzi (czas od daty pierwszej obiektywnej oceny odpowiedzi na leczenie do wystąpienia progresji lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny),</li> <li>• profil toksyczności.</li> </ul>	
GEF	<b>SIGN</b>  <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Cufer 2006 [12]</i></li> </ul>	<p><b>Liczebność populacji:</b> N = 141 (DOC n = 73, GEF n = 68)</p> <p><b>Wiek</b> mediana (zakres) DOC: 59,5 (29-83) lat; GEF: 63 (34-85) lat.</p> <p><b>Płeć</b> (% mężczyzn) DOC: 65%; GEF 75 %.</p> <p><b>Kryteria włączenia:</b> NDRP stadium IIIb lub IV, po wcześniejszej chemioterapii I linii, jednej lub więcej, mierzalna zmiana zgodnie z RECIST, stan zdrowia wg WHO <math>\leq 2</math>, oczekiwana długość życia <math>\geq 12</math> tygodni, wiek <math>\geq 18</math> lat, występowanie objawów choroby (wynik wg LCS <math>\leq 24</math>), zdolność do rozumienia kwestionariusza FACTL.</p> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b> Wcześniejsze leczenie taksanami, leczenie jakimikolwiek chemioterapeutykami w okresie 30 dni przed badaniem, radioterapia w okresie 3 tyg. przed badaniem, rozpoznany przerzut do OUN, jakiegokolwiek podejrzenie trwającej śródmiąższowej choroby płuc, współistniejące inne nowotwory, nowotwory zdiagnozowane w ciągu ostatnich 5 latach, z wyjątkiem raka podstawno-komórkowego i raka szyjki macicy in situ, jakakolwiek nierozstrzygnięta chroniczna toksyczność powyżej 2 stopnia wg CTC-NCI po wcześniejszej terapii przeciwrakowej, wartości parametrów laboratoryjnych poza dopuszczanymi zakresami, zaburzenia psychiatryczne, które mogłyby mieć wpływ na sposób uzupełniania kwestionariusza FACT-L.</p>	<p><b>Grupa badana:</b>  <u>DOC 75</u> mg/m<sup>2</sup> i.v. /1 dz./cykl 21 dni.          Premedykacja glikokortykoidami.</p> <p><b>Grupa kontrolna:</b>  <u>GEF 250</u> mg p.o. /codziennie.</p> <p><b>Czas leczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mediana GEF 3,0 m-ca, DOC 2,8 m-cy;</li> <li>• średnio GEF 5,3 cykli, DOC 75 4,3 cykli.</li> </ul>	<p><b>Punkty końcowe:</b></p> <p><b>I rz. punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Poprawa objawów związanych z NDRP (przy użyciu podskali dla raka płuc - FACT-L LCS),</li> </ul> <p><b>II rz. punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• jakość życia (całkowity wynik w FACT-L),</li> <li>• wskaźnik odpowiedzi na leczenie - odpowiedź na leczenie (całkowita i częściowa) mierzona przy użyciu RECIST,</li> <li>• przeżycie całkowite,</li> <li>• ocena tolerancji na lek i bezpieczeństwa,</li> <li>• przeżycie wolne od progresji, (PFS),</li> <li>• ocena wie kości guza.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>okres obserwacji:</b> z krzywej przeżywalności – ok. 13-14 m-cy (<i>follow-up</i> mediana GEF 9,2 m-cy, DOC 9,4 m-ca),</li> <li>• wielośrodkowe badanie kliniczne II fazy,</li> <li>• pseudorandomizacja – przydzielanie chorych do grup w kolejności przychodzenia (ang. <i>allocated sequentially to patients</i>),</li> <li>• analiza ITT dla oceny przeżycia całkowitego,</li> <li>• podtyp badania IIB </li> <li>• brak zaślepienia,</li> <li>• do analizy bezpieczeństwa nie włączono 2 pacjentów,</li> <li>• informacja o utracie pacjentów z badania: tak,</li> <li>• </li> </ul>

<p><b>INTEREST</b></p> <p>██████████</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kim 2008 [36]</li> <li>• Douillard 2010 [18]</li> </ul>	<p><b>Liczebność populacji:</b> N = 1 466 (DOC n = 733, GEF n = 733)</p> <p><b>Wiek</b> mediana (zakres) DOC: 60 (20-84) lat; GEF: 61 (27-84) lat.</p> <p><b>Płeć</b> (% mężczyzn) DOC: 66%; GEF 63 %.</p> <p><b>Kryteria włączenia:</b> wiek <math>\geq 18</math> r.ż., histopatologicznie lub cytologicznie potwierdzony niedrobnokomórkowy rak płuca po nieskuteczności terapii opartej na zastosowaniu schematów z udziałem pochodnych platyny (najwyżej 2 linie leczenia), ECOG <math>\leq 2</math>, mierzalne bądź niemierzalne zmiany zgodnie ze skalą RECIST, akceptowane parametry neutrofilii we krwi i prawidłowe parametry wątrobowe,</p> <p><b>Kryteria wyłączenia:</b> wcześniejsza terapia inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR.</p>	<p><b>Grupa badana:</b> DOC 75 mg/m<sup>2</sup> i.v. /1 dz./cykl 21 dni Dopuszczalna redukcja – ze względu na występującą toksyczność dawki - do 60 mg/m<sup>2</sup>.</p> <p><b>Grupa kontrolna:</b> GEF 250 mg p.o. /codziennie</p> <p><b>Czas leczenia:</b> średni czas leczenia GEF 4,4 m-ca (mediana 2,4 m-ca, przedział od 0-33,3 m-ca); DOC średnio 3 m-ce (mediana 2,8 –w przedziale 1-18 m-ca). Mediana ilości cykli leczenia dla DOC 4.</p>	<p><b>Punkty końcowe:</b></p> <p><b>I rz. punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie całkowite (od chwili randomizacji do śmierci, śmierć z każdej przyczyny),</li> </ul> <p><b>II rz. punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie wolne od progresji, (PFS),</li> <li>• wskaźnik odpowiedzi klinicznej,</li> <li>• jakość życia,</li> <li>• profil toksyczności i bezpieczeństwa.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>okres obserwacji:</b> z krzywej przeżywalności – ok. 36 m-cy (mediana follow-up 7,5 m-ca),</li> <li>• RCT wieloośrodkowe III fazy (149 ośrodków, 24 kraje),</li> <li>• brak zaślepienia ,</li> <li>• randomizacja stratyfikowana,</li> <li>• analiza PPA dla oceny przeżycia całkowitego,</li> <li>• testowanie hipotezy <i>non-inferiority</i> dla oceny przeżycia całkowitego,</li> <li>• podtyp badania IIA,</li> <li>• informacja o utracie pacjentów z badania: tak,</li> </ul>
<p><b>V-15-32</b></p> <p>██████████</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Maruyama 2008 [42]</li> <li>• Sekine 2009 [58]</li> <li>• Yamamoto 2010 [73]</li> </ul>	<p><b>Liczebność populacji:</b> N = 489 (DOC n = 244, GEF n = 245)</p> <p><b>Wiek</b> <math>\leq 64</math> – DOC 55%, GEF 56%; <math>\geq 65</math>– DOC 44,7%, GEF 43,7%,</p> <p><b>Płeć</b> (% mężczyzn) DOC: 62%; GEF 61,5 %.</p> <p><b>Kryteria włączenia:</b> <math>\geq 20</math> r.ż., histologicznie lub cytologicznie potwierdzony NDRP (stopień zaawansowania IIIB-IV); niepowodzenie wcześniejszego leczenia z udziałem jednego lub dwóch schematów leczenia (przynajmniej 1 schemat chemioterapii z udziałem związków platyny); prognozowana dł. życia wynosi <math>\geq 3</math> m-cy; WHO <math>\geq 2</math>, zmiany mierzalne wg RECIST. W celu zwiększenia rekrutacji do badania zmieniono protokół (ok. 6 m-cy po rozpoczęciu badania), umożliwiając włączenie pacjentów bez zmian mierzalnych.</p>	<p><b>Grupa badana:</b> DOC 60 mg/m<sup>2</sup> i.v. /1 dz./cykl 21 dni.</p> <p><b>Grupa kontrolna:</b> GEF 250 mg p.o. /codziennie.</p> <p><b>Czas leczenia:</b> mediana czasu leczenia GEF 8,3 tyg. (od 0,6 do 106 tyg.) DOC 3 cykle (od 1 do 12 cykli).</p>	<p><b>Punkty końcowe:</b></p> <p><b>I rz. punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie całkowite (od chwili randomizacji do śmierci, śmierć z każdej przyczyny),</li> </ul> <p><b>II rz. punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie wolne od progresji, (PFS),</li> <li>• wskaźnik odpowiedzi klinicznej,</li> <li>• jakość życia,</li> <li>• profil toksyczności i bezpieczeństwa.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>okres obserwacji:</b> z krzywej przeżywalności – ok. 36 m-cy (follow-up mediana 21 m-cy),</li> <li>• Zmiana kryteriów włączenia po 6 m-cach od rozpoczęcia badania,</li> <li>• RCT wieloośrodkowe III fazy (50 ośrodków w Japonii),</li> <li>• brak zaślepienia ,</li> <li>• randomizacja stratyfikowana,</li> <li>• analiza ITT dla oceny przeżycia całkowitego),</li> <li>• testowanie hipotezy <i>superiority</i>,</li> <li>• podtyp badania IIA,</li> <li>• informacja o utracie pacjentów z badania: tak.</li> </ul>
<p><b>ISTANA</b></p> <p>██████████</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lee 2008 [38]</li> <li>• Lee 2010 [39]</li> <li>• Niho 2007 [46]</li> </ul>	<p><b>Liczebność populacji:</b> N = 161 (DOC n = 79, GEF n = 82)</p> <p><b>Wiek</b> mediana DOC 58 lat (20-73), GEF 57 lat(21-74),</p> <p><b>Płeć</b> (% mężczyzn) DOC: 57%; GEF 67 %.</p> <p><b>Kryteria włączenia:</b> włączono pacjentów z histologicznie lub cytologicznie potwierdzonym NDRP w stopniu IIIB lub IV choroby, wcześniejsze leczenie 1 linią z zastosowaniem schematu z udziałem substancji będących związkami platyny, <math>\geq 18</math> r.ż., ECOG <math>\leq 2</math>, niepowodzenie poprzedniego leczenia, zmiany mierzalne wg RECIST oraz odpowiednie parametry szpiku kostnego, nerek, wątroby.</p> <p><b>Kryteria wyłączenia:</b> Wcześniejsze leczenie z zastosowaniem DOC lub innych EGFR,</p>	<p><b>Grupa badana:</b> DOC 75 mg/m<sup>2</sup> i.v. /1 dz./cykl 21 dni.</p> <p><b>Grupa kontrolna:</b> GEF 250 mg p.o. /codziennie.</p> <p><b>Czas leczenia:</b> DOC podawany maksymalnie do 6 cykli. Pacjenci leczeni do wystąpienia progresji choroby, nie akceptowalnej toksyczności lub rezygnacji pacjenta z badania.</p>	<p><b>Punkty końcowe:</b></p> <p><b>I rz. punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Czas wolny od progresji choroby PFS (liczony od dnia randomizacji do progresji mierzonej przy użyciu skali RECIST lub śmierci z jakiegokolwiek przyczyny),</li> </ul> <p><b>II rz. punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie całkowite,</li> <li>• jakość życia (FACT-L),</li> <li>• działania niepożądane.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>okres obserwacji:</b> ok. 40 m-cy (wg krzywych przeżycia),</li> <li>• RCT wieloośrodkowe III fazy (6 ośrodków w Korei),</li> <li>• brak zaślepienia ,</li> <li>• randomizacja stratyf kowana,</li> <li>• analiza ITT dla oceny wszystkich punktów końcowych,</li> <li>• testowanie hipotezy <i>superiority</i> dla PFS ,</li> <li>• podtyp badania IIA,</li> <li>• informacja o utracie pacjentów z badania: tak.</li> </ul>

		klinicznie aktywne śródmiąższowe choroby płuc, nowo diagnozowane przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego, lub nieodnawialne objawy toksyczności obserwowane po zastosowaniu poprzedniego leczenia.			
ERL	BR21  • Shepherd 2004 [62] • Bezzak 2005 [2] • Cohen 2005b [11] • Johnson 2005 [33] • Shepherd 2005 [63] • Bezzak 2006 [3]	<p><b>Liczebność populacji</b> N = 731 (ERL n = 488; PLC n =243)</p> <p><b>Wiek:</b> mediana (zakres) ERL: 62 (34-87) lat; PLC: 59 (32-89) lat.</p> <p><b>Płeć</b> (% mężczyzn) ERL: 64,5%; PLC 65,8%.</p> <p><b>Kryteria włączenia:</b> Stan wg ECOG <math>\leq 3</math>, udowodniona obecność lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego NDRP, stadium IIIB lub IV, wcześniejsze leczenie jedną lub dwoma kombinowanymi chemioterapiami (pacjenci powyżej 70 r.ż. - chemioterapia jedną lub dwoma pojedynczymi lekami), brak wskazań do leczenia kolejnymi liniami chemioterapii, <math>\geq 18</math> lat, pacjenci musieli dojść do zdrowia po jakiegokolwiek toksycznej terapii i byli randomizowani po 21 dniach od poprzedniej chemioterapii (14 po leczeniu winblastyną lub gemcytabiną) i 7 dni po naświetlaniu, prawidłowe parametry hematologiczne i biochemiczne.</p> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b> Rak piersi, czerniak, nadnerczak, inne złośliwe choroby (z wyjątkiem nowotworów skóry komórki podstawnej) w poprzednich 5 latach, symptomatyczne przerzuty do mózgu, klinicznie znacząca choroba serca w ciągu ostatniego roku, arytmia komorowa wymagająca leczenia, znaczące klinicznie zaburzenia okulistyczne lub żołądkowo-jelitowe.</p>	<p><b>Grupa badana:</b> ERL 150 mg p.o. /codziennie</p> <p><b>Grupa kontrolna:</b> PLC</p> <p><b>Czas leczenia:</b> bd</p>	<p><b>Punkty końcowe:</b> <b>I rz. punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie całkowite,</li> <li>• przeżycie wolne od progresji (PFS),</li> <li>• wskaźnik odpowiedzi na leczenie (odpowiedź całkowita i częściowa) (odpowiedź na leczenie oceniane przy zastosowaniu RECIST),</li> <li>• czas trwania odpowiedzi,</li> <li>• działania niepożądane,</li> <li>• jakość życia (kwestionariusz QLQ-C30 i QLQ-LC13).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>okres obserwacji:</b> 24 m-ce,</li> <li>• stosunek wielkości populacji w grupie badanej i kontrolnej 2:1</li> <li>• RCT wieloośrodkowe II fazy,</li> <li>• badanie podwójnie zaślepienie</li> <li>• brak opisu metody zaślepienia.</li> <li>• randomizacja z wykorzystaniem zmodyfikowanej metody minimalizacji,</li> <li>• testowanie hipotez <i>superiority</i>,</li> <li>• analiza ITT dla części punktów końcowych,</li> <li>• PPA dla analizy bezpieczeństwa,</li> <li>• informacja o utracie pacjentów z badania: tak,</li> <li>• podtyp badania IIA.</li> </ul>
PAX	STELLAR 2 PPX  • Paz-Ares 2008 [48] • Bonomi 2005 [5]	<p><b>Liczebność populacji</b> N = 849 (PPX n = 427; DOC n =422)</p> <p><b>Wiek:</b> mediana (zakres) PPX: 62 lat (30-87), DOC 63 lat (34-85),</p> <p><b>Płeć:</b> (% mężczyzn) PPX 72 %, DOC 71%.</p> <p><b>Kryteria włączenia:</b> histologicznie lub cytologicznie potwierdzony zaawansowany NDRP, wcześniejsze leczenie z udziałem schematów opartych na związkach platyny, <math>\geq 18</math> r.ż., prawidłowe parametry krwi nerek, wątroby, pacjenci ze zdiagnozowanymi wcześniej przerzutami do mózgu powinni charakteryzować się stabilizacją choroby po zastosowanym wcześniej leczeniu,</p> <p><b>Kryteria wyłączenia:</b> drobnokomórkowy rak płuca, brak wcześniejszego leczenia schematami z udziałem platyny, wcześniejsze leczenie z udziałem schematów opartych na związkach platyny w połączeniu z radioterapią, współistniejące pierwotne nowotwory wymagające leczenia z wyjątkiem nowotworów <i>in-situ</i> nowotworów macicy i raka skóry nie-czerniakowatego, klinicznie istotne zakażenia; niestabilnej choroby, w tym zawał serca w ciągu ostatnich 6 miesięcy,</p>	<p><b>Grupa badana:</b> PPX 175 mg/m<sup>2</sup> i.v. /1 dz./cykl 21 dni -pacjenci z ECOG =2, PPX 210 mg/m<sup>2</sup> i.v. /1 dz./cykl 21 dni - pacjenci z ECOG <math>\leq 1</math>,</p> <p><b>Grupa kontrolna:</b> DOC 75 mg/m<sup>2</sup> i.v. /1 dz./cykl 21 dni,</p> <p><b>Czas leczenia:</b> mediana PPX 2 cykle leczenia, DOC 3 cykle.</p>	<p><b>I rz. punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie całkowite,</li> <li>• czas do progresji choroby (TTP),</li> <li>• wskaźnik odpowiedzi na leczenie (odpowiedź na leczenie oceniana przy zastosowaniu RECIST),</li> <li>• działania niepożądane,</li> <li>• jakość życia (skala FACT-LCS).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• okres obserwacji: 24 m-ce,</li> <li>• RCT wieloośrodkowe III fazy (ośrodki Europy Zachodniej i Kanady),</li> <li>• bez zaślepienia,</li> <li>• randomizacja stratyfikowana,</li> <li>• analiza wyników ITT (dla oceny bezpieczeństwa, odpowiedzi na leczenie ),</li> <li>• testowanie hipotez <i>non-inferiority</i> dla przeżycia całkowitego,</li> <li>• informacja o utracie pacjentów z badania: tak,</li> <li>• podtyp badania IIA.</li> </ul>

		powikłania chorób płuc lub poważne zaburzenia rytmu serca.			
<b>TOP</b>	• <i>Ramlau 2006 [55]</i>	<p><b>Liczebność populacji</b> N = 829 (DOC n = 415, TOP n=414)</p> <p><b>Wiek:</b> mediana (zakres) TOP: 58,8 (33-84) lat; DOC:58,7 (24-82) lat.</p> <p><b>Płeć</b> (% mężczyzn) TOP: 75%; DOC 75%.</p> <p><b>Kryteria włączenia:</b> NDRP w III lub IV stadium, z mierzalną bądź niemierzalną zmianą, nie kwalifikujący się do operacji bądź radioterapii, wiek <math>\geq 18</math> lat, progresji choroby po I linii chemioterapii (nie koniecznie schemat z cisplatyną), ECOG <math>\leq 2</math>, prawidłowe parametry krwi, prognozowana długość życia 3 m-ce, dopuszczalna wcześniejsza radioterapia (powyżej 24h przed rozpoczęciem leczenia), ograniczone ryzyko zahamowania czynności szpiku kostnego, a pacjent uzyskał pełną poprawę efektu toksyczności, wymierne bądź nie wymierne objawy choroby po wcześniejszym napromieniowywaniu <math>\geq 6</math> tygodni.</p> <p><b>Kryteria wyłączenia:</b> przerzuty do OUN, współistnienie innych rodzajów nowotworów w ciągu ostatnich 5 lat innych niż NDRP, (za wyjątkiem odpowiednio leczonych lub płaskonabłonkowego rak skóry, raka szyjki macicy lub raka prostaty miejscowego o niskiej złośliwości), wcześniejsze leczenie taksanami, istniejący wcześniej poziom neuropatii <math>\geq 2</math>, zakażenia, ciężkie choroby współistniejące, obniżone wchłanianie żołądkowo-jelitowe, nadwrażliwość, lub inne przeciwwskazania do badania, niedopuszczalne jednoczesne stosowanie chemioterapii, radioterapii, immunoterapii lub innej terapii.</p>	<p><b>Grupa badana:</b> <u>TOP 2,3 mg/m<sup>2</sup> p.o. dz. 1-5</u></p> <p><b>Grupa kontrolna:</b> <u>DOC 75 mg/m<sup>2</sup> i.v. /1 dz./cykl 21 dni</u></p> <p>Premedykacja: DMX p.o. 16 mg/dz. przez 3 dni rozpoczynając 24 godz. przed każdą infuzją DOC.</p> <p><b>Czas leczenia:</b> przynajmniej 4 cykle chemioterapii <u>DOC mediana 4 (1 do 19)</u> <u>TOP mediana 3 (1 do 17)</u></p>	<p><b>I rz. punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wskaźnik 1-rocznego przeżycia,</li> </ul> <p><b>II rz. punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie całkowite (śmierć z każdej przyczyny),</li> <li>• czas do progresji,</li> <li>• wskaźnik odpowiedzi,</li> <li>• czas trwania odpowiedzi,</li> <li>• czas do odpowiedzi na leczenie,</li> <li>• jakość życia (QoL),</li> <li>• ocena bezpieczeństwa.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>okres obserwacji:</b> przez jeden rok od momentu randomizacji, a następnie aż do wystąpienia zgonu (z krzywej przeżywalności – ok. 28 m-cy).</li> <li>• RCT wielośrodkowe III fazy</li> <li>• bez zaślepienia.</li> <li>• randomizacja stratyfikowana.</li> <li>• brak opisu metody randomizacji.</li> <li>• analiza wyników ITT, testowanie hipotez <i>non-inferiority</i>.</li> <li>• informacja o utracie pacjentów z badania: tak.</li> <li>• podtyp badania IIA,</li> </ul>

WIN / IFO	<b>TAX 320</b>  <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Fossella 2000 [20]</b></li> <li>• <b>Kim 1999 (str 647)[35]</b></li> </ul>	<p><b>Liczebność populacji</b> N = 373 (DOC100 n = 125; DOC 75 n = 125; WIN n=89; IFO n=34).</p> <p><b>Wiek</b> mediana DOC 100: 60 lat; DOC 75 lat: 59; WIN/IFS: 59 lat,</p> <p><b>Płeć</b> (% mężczyzn) DOC 100: 65%; DOC 75 lat: 65 %; WIN/IFS: 65 %.</p> <p><b>Kryteria włączenia:</b> lokalnie zaawansowany lub przerzutowy NDRP, przynajmniej jedna linia chemioterapii bazującej na platynie, min. 21 dni od wcześniejszej chemioterapii do rozpoczęcia badania, zmiany nowotworowe mierzalne lub możliwe do oceny, ECOG ≤2, dobre wskaźniki funkcji szpiku, wątroby i nerek, pacjenci, którzy wcześniej otrzymywali radioterapię mogli być włączeni do badania, jeżeli upłynęło 30 dni od zakończenia terapii, pacjenci leczeni z powodu przerzutów do mózgu mogli być włączeni do badania pod warunkiem, że byli neurologicznie stabilni.</p> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b> brak kryteriów wykluczenia.</p>	<p><b>Grupy badane:</b> <u>DOC 100</u> mg/m<sup>2</sup> i.v. /1 dz./cykl 21dni</p> <p><u>DOC 75</u> mg/m<sup>2</sup> i.v. /1 dz./cykl 21dni</p> <p><b>Grupa kontrolna:</b> <u>WIN</u> 30 mg/m<sup>2</sup> i.v. /1,8,15 dz./cykl 21dni</p> <p>lub</p> <p><u>IFS</u> 2 mg/m<sup>2</sup> i.v. /1-3 dz./cykl 21 dni</p> <p><b>Czas leczenia:</b> mediana ilości cykli leczenia: -3 dla DOC100, DOC75 i WIN, - 2 cykle w grupie IFO.</p>	<p><b>Punkty końcowe:</b> <b>I rz. punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie (liczone od randomizacji do wystąpienia zgonu),</li> </ul> <p><b>II rz. punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie – wg definicji WHO,</li> <li>• długość trwania odpowiedzi na leczenie,</li> <li>• czas do wystąpienia progresji choroby – zdefiniowany jako czas od randomizacji do pierwszego dowodu odnośnie rozwoju guza),</li> <li>• toksyczność,</li> <li>• działania niepożądane.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• okres obserwacji: 21 m-cy ,</li> <li>• RCT wielośrodkowe III fazy,</li> <li>• brak zaślepienia ,</li> <li>• randomizacja stratyfikowana,</li> <li>• analiza ITT dla analizy przeżycia,</li> <li>• analiza PPA dla punktów końcowych związanych z oceną bezpieczeństwa, TTP i wskaźnik odpowiedzi,</li> <li>• podtyp badania IIA,</li> <li>• </li> </ul>
-----------	---	--	---	---	---

**BSC** - standardowe leczenie objawowe (ang. *Best Supportive Care*), **DXM** - deksametazon, **DOC 100** – docetaksel w dawce 100 mg/m<sup>2</sup>; **DOC 75** – docetaksel w dawce 75 mg/m<sup>2</sup>; **ERL** - erlotynib; **PAX** - paclitakesel; **PEM** - pemetreksed; **PLC** – placebo; **PPX** – postać paklitakselu skoniugowana z polimerem, **WIN/IFO** – winore bina/ifosfamid; **VIN** – winfluina; **GEF** - gefitynib; **GEM** – gemcytabina; **TOP** - topotekan; **bd** – brak danych.

#### 4.1.2. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytocznymi

##### 1. Zastrzeżenia ogólne:

- W analizie efektywności klinicznej [REDAKTOWANE] brak szczegółowego omówienia ograniczeń wynikających z metodyki każdego badania włączonego do przeglądu. Wydaje się, że szczegółowe omówienie wszystkich ograniczeń badań włączonych do przeglądów jest szczególnie istotne w kontekście oceny ich wiarygodności wewnętrznej i ma istotne znaczenie z punktu widzenia rozpatrywanego problemu decyzyjnego.
- W analizie klinicznej [REDAKTOWANE] w ramach ekstrakcji danych nie przedstawiono różnicy efektów dla takich punktów końcowych jak OS, TTP, PFS, DR i TTR.

##### 2. Badanie TAX317:

- Należy zwrócić uwagę, iż autorzy analizy efektywności klinicznej nie wskazali wszystkich ograniczeń wynikających z metodyki badania TAX317 (*Shepherd 2000*),
- Należy zwrócić uwagę na sposób przedstawienia wyników oceny wiarygodności wewnętrznej badania w skali Jadad przy jednoczesnym braku szczegółowego uzasadnienia przyznanej punktacji przez autorów analizy [REDAKTOWANE]. Wydaje się, iż można mieć wątpliwości do przeprowadzonej przez autorów analizy efektywności klinicznej oceny wiarygodności tego badania. W opisie metodyki badania TAX317 podano informację, iż pacjentów do grupy kontrolnej i badanej alokowano z zastosowaniem randomizacji ograniczonej metodą stratyfikacji (w celu zachowania równomiernego rozłożenia czynników w obydwu grupach oraz wyeliminowania ich ewentualnego wpływu na uzyskiwany wynik), co biorąc pod uwagę fakt, iż badanie TAX317 było badaniem wielośrodkowym, realizowanym w 36 ośrodkach można uznać za w pełni uzasadnione. Pacjenci włączeni do badania, alokowani do obydwu grup byli stratyfikowani ze względu na występowanie następujących cech: wiek, płeć, stadium zaawansowania nowotworu, ocenę stanu pacjenta w skali ECOG<sup>1</sup> (przy czym, w protokole badania określono, iż do badania zostaną włączani pacjenci z wynikiem w skali ECOG w zakresie 0-2 pkt), liczbę zastosowanych wcześniej rzutów leczenia, stopień odpowiedzi klinicznej na wcześniej zastosowany schemat chemioterapii zawierający cisplatynę lub carboplatinę.

[REDAKTOWANE] W charakterystyce populacji pacjentów włączonych do badania przedstawionej w analizie efektywności klinicznej [REDAKTOWANE] w tabeli 18 na str. 61, nie zawarto opisu cech, względem których przeprowadzono stratyfikację (6 cech uznanych za potencjalny czynnik zakłócający lub rokowniczy oraz ośrodka w którym leczono pacjentów). Należy zwrócić uwagę na sposób przedstawienia wyników oceny wiarygodności wewnętrznej badania w skali Jadad (brak szczegółowego uzasadnienia przyznanej punktacji przez autorów analizy). Ponadto, wątpliwości budzi przyznanie tylko 1 punktu za metodę randomizacji. W świetle powyższego, w ocenie wiarygodności badania w skali Jadad można byłoby przyznać jeden punkt za opisaną metodę randomizacji, w związku z czym wynik wiarygodności badania w skali Jadad wynosiłby 3 punkty. Mając na uwadze fakt, iż wiarygodność badania nie określa jedynie wynik punktacji w skali Jadad, należałoby w szczególności sposób omówić wszystkie ograniczenia wynikające z przejętej metodyki, które mogą okazać się istotne w kontekście oceny wiarygodności wewnętrznej badania, czego brakuje w analizie efektywności klinicznej [REDAKTOWANE].

- Na stronie 68 analizy efektywności klinicznej autorzy podali błędną informację, iż DOC znamienne statystycznie wydłuża okres do wystąpienia progresji choroby o 3,9 miesiąca. Biorąc pod uwagę fakt, iż mediana długości okresu do wystąpienia progresji choroby w grupie DOC wynosiła 10,6 tyg., w porównaniu do 6,7 tygodnia w grupie kontrolnej, otrzymującej BSC (przy,  $p=0.001$ ) należy wnioskować, iż DOC istotnie statystycznie wydłuża okres do wystąpienia progresji choroby o **3,9 tygodnia**, a nie miesiąca jak podali autorzy analizy efektywności klinicznej.
- W badaniu podano informację, iż okres „follow-up” wynosił od 1-21 miesięcy (w badaniu podano przedział), natomiast w tabeli 8 na stronie 54 podano, iż okres obserwacji w badaniu wynosił

<sup>1</sup> Eastern Cooperation Oncology Group performance status,



około 20 miesięcy. Biorąc pod uwagę definicję okresu „follow-up<sup>2</sup>” w analizie efektywności klinicznej w tabeli 8 na stronie 54 nie przedstawiono pełnego okresu obserwacji.

- Schemat dawkowania DOC w badaniu TAX317 został początkowo ustalony na poziomie 100 mg/m<sup>2</sup> co 3 tyg., a w momencie stwierdzenia występowania działań niepożądanych protokół badania zakładał redukcję dawki do 75 mg/m<sup>2</sup>. Stąd dysproporcja w liczbie pacjentów alokowanych do grupy DOC 75 mg i grupy kontrolnej otrzymującej BSC. Nie opisano tego faktu w analizie [REDACTED]

### 3. Badanie JMEI:

- Należy zwrócić uwagę, iż autorzy analizy [REDACTED] nie przedstawili ograniczeń badania JMEI (*Hanna 2004*), wynikających z przyjętej metodyki oraz zastosowanego modelu badania. Wydaje się, że szczegółowe omówienie wszystkich oraz możliwych implikacji z tym związanych ograniczeń (w kontekście ich możliwego oddziaływania) jest informacją, która wydaje się bardzo istotna z punktu widzenia ocenianego problemu decyzyjnego.
- Należy zwrócić uwagę na sposób przedstawienia wyników oceny wiarygodności wewnętrznej badania w skali Jadad (brak szczegółowego uzasadnienia przyznanej punktacji).
- W metodyce badania podano informację, iż pacjentów alokowano do grupy PEM i DOC z zastosowaniem randomizacji ograniczonej metodą stratyfikacji, co biorąc pod uwagę fakt, iż badanie JMEI było badaniem wielośrodkiem można uznać za w pełni uzasadnione. Autorzy badania podają, iż zastosowaną przez nich metodą randomizacji ograniczonej była stratyfikacja (alokacja pacjentów do grupy PEM i DOC odbywała się na podstawie 8 cech o potencjalnym charakterze czynników zakłócających lub rokowniczych oraz ośrodka, w którym leczono pacjentów). W świetle powyższego, w ocenie wiarygodności badania w skali Jadad należałoby przyznać jeden punkt za opisaną metodę randomizacji, w związku z czym wynik wiarygodności badania w skali Jadad to 3 punkty. Mając na uwadze fakt, iż wiarygodności badania nie określa jedynie wynik punktacji w skali Jadad, należałoby w szczególności omówić wszystkie ograniczenia wynikające z przyjętej metodyki, które mogą okazać się istotne w kontekście oceny wiarygodności wewnętrznej badania, czego brakuje w analizie efektywności klinicznej [REDACTED]
- Jednym z ograniczeń badania JMEI jest wyłączenie pacjentów po randomizacji (18 pacjentów z grupy PEM (N=283) oraz 12 pacjentów z grupy DOC (N=288), u których zastosowano co najmniej 1 cykl chemioterapii, zostało wyłączonych z badania). Zadeklarowano przeprowadzenie analizy ITT, jednak z analizy wyłączono wyniki dla wskazanych powyżej pacjentów, co stanowi znaczące ograniczenie i w znaczący sposób obniża siłę dowodową badania JMEI. Autorzy analizy efektywności klinicznej w charakterystyce badania JMEI (*Hanna 2004*) - tabela 69, strona 199, nie przedstawili informacji na temat utraty pacjentów z badania.

Wg opisu badania JMEI, z grupy PEM wyłączono 18 pacjentów (przy czym podano przyczyny wykluczenia poszczególnych pacjentów: 7 pacjentów wyłączono z powodu nie spełnienia kryteriów włączenia, 5 pacjentów z powodu zgonu, 3 z powodu wystąpienia ciężkich działań niepożądanych (występowanie wysokiej nieakceptowanej toksyczności uznano za kryterium wyłączenia, co zostało określone w protokole), 2 pacjentów wyłączono na podstawie cech interpersonalnych (konfliktu), a 1 pacjenta wyłączono za nieprzestrzeganie protokołu badania). Z grupy DOC wyłączono 12 pacjentów: 2 z powodu nie spełnienia kryteriów włączenia, 2 z powodu zgonu, 5 z powodu cech interpersonalnych (konfliktu) oraz 3 pacjentów, których zaliczono do grupy „loss to follow-up”.

- W analizie efektywności klinicznej, brak jest informacji na temat typu testowania hipotez w badaniu JMEI. Badanie JMEI, jest badaniem typu „non-inferiority (one-sided)” co ma istotne znaczenie w kontekście wyboru właściwego sposobu podejścia do interpretacji wyników. Biorąc pod uwagę wytyczne EMEA (dokument CPMP/EWP/482/99) należy zwrócić uwagę, iż w badaniu non-inferiority typu „one-sided” wyniki powinny być zaprezentowane przy CI = 97,5% oraz fakt, iż

<sup>2</sup> **okres follow-up** - część okresu obserwacji od momentu zakończenia okresu interwencji (np. od podania ostatniej dawki leku) do ostatniej obserwacji pacjenta w badaniu klinicznym (def. Słownik CEESTAHC <http://www.ceestahc.org/ebm,słowniczek.html>)

większą wagę w badaniach typu non-inferiority należy przykładać do analizy wyników przeprowadzonych w oparciu o analizę per protocol niż ITT.

- Podkreślenia wymaga fakt, iż badanie JMEI zostało zaprojektowane, jako badanie typu superiority (co było pierwotnym celem i zostało określone w protokole badania „Protocol Specified Study Objectives”) po czym, przeprojektowano założenia na badanie typu non-inferiority. Należy podkreślić, iż sama zmiana modelu w trakcie trwania badania w istotny sposób obniża jego wiarygodność oraz wartość dowodową.
- Pierwszą testowaną hipotezą, której starano się dowieść była przewaga kliniczna PEM nad DOC ( $H1: HR(PEM/DOC) < 1$ ). Następnie zmieniono cel oraz model badania na „non-inferiority”. W „Fixed margin non-inferiority test” przyjęto założenie, iż dopuszczalna różnica w skuteczności klinicznej wyrażona przeżyciem całkowitym (OS) dla PEM w porównaniu do DOC wynosiła będzie 10% ( $H2: HR(PEM/DOC) < 1,11$ ). W badaniu rozpatrywano również różnicę w skuteczności klinicznej mierzonej przeżyciem całkowitym (OS) dla PEM vs DOC na poziomie 20%, przy wartości  $HR(PEM/DOC) < 1,21$ . Autorzy badania deklarują, iż zastosowali metodę Rothmanna pozwalającą utrzymać błąd I stopnia na poziomie 0,025, co wiąże się z uzyskaniem 97,5% przedziału CI.

W badaniu JMEI, przeprowadzono „Post-hoc non-inferiority hypothesis of 50% retention” w której testowano hipotezę stanowiącą, iż PEM będzie wykazywał **co najmniej 50%** skuteczność kliniczną, jaką wykazuje DOC w porównaniu z BSC, określoną na podstawie badania TAX317 (*Shepard 2000*) ( $H3: \log HR(PEM/DOC) < (0,5) \log HR(BSC/DOC)$ ).

W badaniu JMEI do testowania hipotezy ( $H1/H2$ ) w modelu non-inferiority - „fixed margin” ustalono dla punktu końcowego zdefiniowanego jako „survival benefit” ( $HR = 0,56$ ; 95% CI; 0,35-0,88]. Biorąc pod uwagę, badanie źródłowe TAX317, na które powołują się autorzy badania JMEI, można stwierdzić, iż taki punkt końcowy nie był oceniany. W badaniu TAX317 mierzono i oceniano „clinical benefit”. W związku z czym pojawiają się pewne wątpliwości dotyczące wyboru punktu końcowego na podstawie którego określono skuteczność kliniczną DOC oraz ustalenie poziomu „Fixed margin non-inferiority test” dla PEM.

- Podkreślenia wymaga fakt, iż 31,8% pacjentów z grupy PEM otrzymywało DOC „poza protokołem” badania. Na podstawie czego można wnioskować, iż poza protokołem badania Hannah 2004 w grupie PEM stosowano jednocześnie DOC, natomiast w grupie DOC nie było możliwości zastosowania PEM. Można zatem przypuszczać, iż u 31,8 % pacjentów z grupy PEM, PEM był podawany w terapii skojarzonej z DOC, w związku z czym oceniane były efekty terapeutyczne synergistycznego stosowania obydwu interwencji łącznie (PEM + DOC vs. DOC), co w istotny sposób przyczynić się mogło do wypaczenia uzyskiwanych rezultatów zdrowotnych w kontekście przeszacowania siły interwencji na korzyść PEM. W związku z czym uzyskane wyniki trudno interpretować, a wnioskowanie na podstawie wyników badania JMEI obarczone są dużym stopniem niepewności.
- Jednocześnie, należy zwrócić uwagę, iż u 41% pacjentów alokowanych do obydwu grup (z czego aż 46,6% z grupy PEM oraz 37,2% z grupy DOC) po zakończeniu stosowania leczenia prowadzonego w ramach badania, było leczonych inną metodą, innym schematem chemioterapii (przy czym, okres stosowania interwencji prowadzony w ramach badania można wyliczyć na podstawie ilości cykli zastosowanej chemioterapii). W grupie DOC mediana liczby cykli kształtowała się w zakresie 1-14, natomiast w grupie PEM w przedziale 1-20 ze średnią liczbą cykli w obydwu grupach na poziomie 4 cykli. Można zatem przyjąć, iż średnia długość trwania okresu chemioterapii prowadzonej w ramach badania wynosiła 12 tygodni (3 miesiące), uwzględniając podawanie DOC/PEM z częstotliwością co 3 tyg., zgodnie ze schematem dawkowania określonym w protokole badania. Wskazane powyżej ograniczenia w istotny sposób mogą wpływać na uzyskiwane wyniki zdrowotne w badaniu i mogą być związane z zastosowaniem innych interwencji aniżeli wynikać z zastosowania PEM w monoterapii.
- Należy zwrócić uwagę, iż „cross-over” w grupie PEM w istotny sposób może podważać wiarygodność uzyskanych wyników. Ponadto wydaje się, że z punktu widzenia modelu badania, tego rodzaju oddziaływanie może przyczyniać się do znaczącego zafałszowywania wyników i prowadzić do stwierdzenia, iż uzyskane wyniki należy uznać za mało wiarygodne<sup>3</sup>. W związku z

<sup>3</sup> wyniki badania wskazują, że DOC charakteryzuje się wyższym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych w porównaniu z PEM i krótszym okresem przeżywalności bez objawów toksyczności 3/4 stopnia w okresie 6 i 12 miesięcy. DOC istotnie zwiększał ryzyko wystąpienia toksyczności hematologicznej. W grupie PEM pacjentom dodatkowo podano witaminę B<sub>12</sub> i

tym, ocena siły interwencji stosowania PEM powinna zostać podana wnikliwej analizie z uwagi na szereg uchybień w metodyce badania, które w istotny sposób obniżają jego wiarygodność wewnętrzną, czego brakuje w analizie efektywności klinicznej [REDACTED].

- Należy zwrócić uwagę, iż autorzy analizy efektywności klinicznej [REDACTED] w tabeli 10 na stronie 55 podali, iż okres obserwacji w badaniu JMEI wynosił około 22 miesięcy. Wydaje się, iż 22 miesięczny okres obserwacji został oszacowany na podstawie krzywej przeżycia i jest on maksymalnym okresem obserwacji. Należy podkreślić, iż w badaniu nie podano natomiast żadnej informacji na ten temat mediany okresu follow-up, która wynosiła 7,5 miesiąca.
- Należy zwrócić uwagę, iż część wyników przedstawiono w postaci analizy ITT (dla 288 osobowej grupy otrzymującej DOC oraz 283 osobowej grupy otrzymującej PEM tabela 2, badania JMEI – publikacja *Hanna 2004*), a część w postaci analizy „per protocol”, dla 276 osobowej grupy otrzymującej DOC i 265 osobowej grupy otrzymującej PEM oraz dla części ocenianych punktów końcowych dla 247 osobowej grupy otrzymującej DOC oraz 227 osobowej grupy otrzymującej PEM (tabela 25/str. 78). Biorąc pod uwagę fakt, iż w odniesieniu do badań typu noninferiority większą wagę należy przykładać do analizy wyników „per protocol” wątpliwości budzi forma prezentacji wyników w publikacji *Hanna 2004*. Dla większości ocenianych punktów końcowych przeprowadzono analizę ITT, podczas gdy obok wyników analizy ITT powinny zostać przedstawione wyniki analizy PPA. Można zatem przypuszczać, iż w grupie PEM (w 31,8%) oceniane były efekty terapeutyczne stosowania obydwu interwencji łącznie (PEM + DOC vs. DOC), co w istotny sposób przyczynić się mogło do wypaczenia uzyskiwanych rezultatów zdrowotnych w kontekście przeszacowania siły interwencji na korzyść PEM.

Podsumowując, należy zwrócić uwagę na liczne ograniczenia w metodyce badania JMEI (takie jak: „cross-over” w grupie PEM oraz zmiana testowanej hipotezy w trakcie trwania badania, modelu badania oraz inne ograniczenia) co w istotny sposób może przyczynić się do zafałszowywania uzyskanych wyników oraz prowadzić do stwierdzenia, iż wyniki badania JMEI należy uznać za mało wiarygodne. Istotne ograniczenia w zastosowanej metodyce pozwalają wnioskować, że wiarygodność badania jest niska a jego wartość dowodowa jest niewielka. Szczegółowych ograniczeń metodyki badania JMEI nie opisano w analizie efektywności klinicznej [REDACTED]. Na podstawie niniejszego doniesienia nie można wnioskować na temat siły interwencji PEM względem DOC (istnieje duże prawdopodobieństwo, że mogą występować znaczące różnice w sile interwencji pomiędzy PEM a DOC, na korzyść DOC).

- Inne krytyczne uwagi oraz zastrzeżenia:

W tabeli 25 na stronie 78 zastosowano niefortunne, nieprecyzyjne nazewnictwo kolumn, które wprowadza w błąd. W kolumnie grupa badana przedstawiono informację dotyczącą grupy leczonej DOC, a w kolumnie grupa kontrolna zamieszczono informacje dotyczące grupy leczonej PEM (jeżeli już to za kontrolę względem PEM należałoby uznać DOC). W opinii analityka AOTM poszczególne kolumny powinny być nazwane gr. DOC i PEM.

W tabeli 26 na stronie 79, autorzy analizy nie podali wartości parametru HR dla ocenianych punktów końcowych opisanych w publikacji *Hanna 2004* (w tabeli 2) wraz z podaniem 95% CI.

#### 4. Badanie TAX320:

- Należy zwrócić uwagę na syntetyczny sposób przedstawienia wyników oceny wiarygodności wewnętrznej badania w skali Jadad (brak szczegółowego uzasadnienia przyznanej punktacji).
- W metodyce badania podano informację, iż pacjentów do grup (DOC75, DOC100 oraz V/I) alokowano metodą stratyfikacji. Biorąc pod uwagę fakt, iż badanie TAX320 było badaniem wieloośrodkowym (realizowanym w 23 ośrodkach badawczych) wybór metody można uznać za w pełni uzasadniony. Autorzy badania podają, iż zastosowaną przez nich metodą randomizacji ograniczonej była stratyfikacja; alokacja pacjentów do grupy DOC75, DOC100 oraz V/I (grupy kontrolnej) odbywała się na podstawie 8 cech o potencjalnym charakterze czynników zakłócających lub rokowniczych oraz ośrodka, w którym leczono pacjentów. Przy czym, porównując charakterystykę populacji pacjentów włączonych do badania można stwierdzić, iż do

---

kwasy foliowe w celu zmniejszenia objawów toksyczności hematologicznej, co mogło wpłynąć na częstość występowania działań niepożądanych.

badania TAX320 włączono pacjentów o gorszym rokowaniu niż w badaniu TAX317 i JMEI, odsetek pacjentów w IV stadium zaawansowania nowotworów wynosił około 90%.

- Wydaje się, iż ocenie wiarygodności badania w skali Jadad należałoby przyznać jeden punkt za opisaną metodę randomizacji, w związku z czym wynik wiarygodności badania w skali Jadad to 3 punkty. Mając na uwadze fakt, iż wiarygodności badania nie określa jedynie wynik punktacji w skali Jadad, w szczegółowy sposób należy omówić wszystkie ograniczenia wynikające z przejętej metodyki, które mogą okazać się istotne w kontekście oceny wiarygodności wewnętrznej badania, czego brakuje w analizie efektywności klinicznej [REDACTED].
- Autorzy badania TAX320 podają, iż ponad 33% pacjentów z grup DOC oraz ponad 50% z grupy V/I po zakończeniu okresu podawania interwencji w ramach badania było leczonych innym schematem chemioterapii. Biorąc pod uwagę medianę liczby przyjętych cykli leczenia można stwierdzić, iż przeciętny czas podawania interwencji w ramach badania wynosił 9 tygodni/2,1 miesiąca.
- W analizie efektywności klinicznej [REDACTED] na stronie 56 autorzy analizy piszą, iż okres obserwacji został oszacowany na podstawie krzywej przeżycia i wynosił około 21 miesięcy. Należy podkreślić, iż badaniu TAX320 brak jest informacji na temat mediany długości trwania okresu „follow-up”.
- W tabel 36 analizy klinicznej [REDACTED] podano N=240 analizowanych pacjentów – taką grupę otrzymano z sumowania grupy DOC100 i DOC75, natomiast wyniki przedstawiono jedynie dla grupy badanej DOC75 (N = 125),
- Pojawiają się wątpliwości dlaczego punkt końcowy „czas do wystąpienia progresji choroby (PFS)” oceniano w 26 tygodniu trwania okresu obserwacji. Autorzy analizy efektywności klinicznej nie odnoszą się do kwestii oceny PFS w 26 tygodniu trwania okresu obserwacji, w kontekście zasadności wyboru 26 tygodnia do oceny punktów końcowych w badaniu. Należy przy tym zwrócić uwagę, iż w badaniu brak informacji na temat mediany długości trwania okresu obserwacji.
- W analizie efektywności klinicznej [REDACTED] występują wzajemne sprzeczności dotyczące opisu informacji na temat utraty pacjentów z badania. W charakterystyce badania TAX320 (tabela 70, strona 201) autorzy analizy przedstawiają szczegółową informację na temat utraty pacjentów z badania: 3 pacjentów (po jednym w każdej grupie) nie miało NSCLC i dlatego zostali wykluczeni z analizy czasu do wystąpienia progresji choroby (N=370), 12 pacjentów (po 4 w każdej grupie leczonej) nigdy nie otrzymało leczenia po randomizacji, zostali oni wykluczeni z analizy bezpieczeństwa (N=361), 12 nieleczonych pacjentów i 3 pacjentów bez NSCLC zostało wykluczonych z oceny odpowiedzi na leczenie (N=358). Natomiast na stronie 56 analizy autorzy piszą, iż w badaniu podano informację o pacjentach utraconych z okresu obserwacji (nie utracono żadnego pacjenta z obserwacji).
- W opinii analityka AOTM, z analizy badania TAX320 wynika, iż z badania utracono 15 pacjentów, w związku z czym można mieć poważne wątpliwości czy analizę wyników przeprowadzono w oparciu o metodę ITT (tak jak deklarują autorzy badania). Należy zwrócić uwagę, iż autorzy analizy [REDACTED] nie odnieśli się do wynikających z tego faktu niejednoznaczności.

## 5. Badanie SIGN:

- Należy zwrócić uwagę na syntetyczny sposób przedstawienia wyników oceny wiarygodności wewnętrznej badania w skali Jadad (brak szczegółowego uzasadnienia przyznanej punktacji).
- Autorzy analizy efektywności klinicznej badanie SIGN ocenili na 2 punkty w skali Jadad (tabela 13, strona 58 analizy) oraz 3 punkty (tabela 71 strona 202). Z informacji przedstawionej w tabeli 13 na stronie 58 wynika, iż autorzy przyznali 2 punkty za to, że badanie SIGN jest randomizowanym oraz fakt, iż w badaniu opisano prawidłową metodę randomizacji. W opinii analityka AOTM, do ukrycia kodu randomizacji zastosowano przestarzałą oraz nie w pełni wiarygodną metodę zapieczętowanych kopert („sealed envelopes”). Pojawiają się wątpliwości czy właściwe jest przyznanie w ocenie wiarygodności badania SIGN 2 punktów za randomizację. W opinii analityka AOTM zastosowaną metodą randomizacji w badaniu SIGN jest kolejność zgłoszeń (kolejności przychodzenia „allocated sequentially to patients”), w związku z czym, badanie SIGN należy zakwalifikować jako badanie z pseudorandomizacją, które zaliczane jest do kategorii IIB (a nie kategorii IIA jak to zostało opisane w tabeli 13 na stronie 58 analizy efektywności klinicznej).

- Ponadto, należy zwrócić uwagę na wzajemne sprzeczności dotyczące oceny wiarygodności badania SIGN występujące w analizie efektywności klinicznej, w tabeli 13 badanie oceniono na 2/5 punktów w skali Jadad, podczas gdy w charakterystyce badania (tabeli 71 na stronie 202) podano jako wynik oceny w skali Jadad 3/5 punkty. W opinii analityka AOTM wiarygodność badania SIGN należy ocenić na 2 punkty w skali Jadad.
- W badaniu SIGN „zrandomizowano” (pseudorandomizacja) 141 pacjentów, których wyniki włączono do analizy skuteczności (analiza ITT), natomiast wyniki 139 pacjentów włączono do analizy bezpieczeństwa (do analizy bezpieczeństwa nie włączono 2 pacjentów, którzy nie spełniali kryteriów włączenia i wykluczenia, dlatego ostatecznie nie podano im badanego leku).

## 6. Badanie BR 21:

- Badanie BR21 jest badaniem randomizowanym, podwójnie zaślepionym. W badaniu podano, iż randomizację przeprowadzono centralnie z zastosowaniem metody minimalizacji. Podano, iż pacjentów do grupy badanej i kontrolnej alokowano w stosunku 2:1. Pacjenci włączeni do badania byli stratyfikowani ze względu na występowanie następujących cech: ocenę stanu pacjenta w skali ECOG4 (przy czym, w protokole badania określono, iż do badania zostaną włączani pacjenci z wynikiem w skali ECOG w zakresie 0-3 pkt), liczbę zastosowanych wcześniej rzutów leczenia, stopień odpowiedzi klinicznej na zastosowaną wcześniej chemioterapię, liczbę zastosowanych wcześniej terapii skojarzonych zawierających, jako składową pochodną platyny oraz ośrodek w którym leczono pacjentów. W badaniu nie podano dokładnej metody zaślepienia. W badaniu deklarowano analizę wyników zgodnie z intencją leczenia oraz przedstawiono informację o pacjentach utraconych z okresu obserwacji (nie utracono żadnego pacjenta z obserwacji).
- Autorzy analizy efektywności klinicznej [redacted] na podstawie krzywej przeżycia oszacowali okres obserwacji na około 25-26 miesięcy. Natomiast w badaniu zamieszczono informację, iż badanie zaplanowano na 14 miesięcy z 6 miesięcznym okresem follow-up.
- Podkreślenia wymaga fakt, iż w badaniu BR21 nie uzasadniono wyboru komparatora dla ERL. Na podstawie przeprowadzonego w ramach przeglądu doniesień naukowych można wnioskować, iż aktualnie obowiązującą praktyką kliniczną, standardem postępowania w leczeniu drugiego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca było zastosowanie DOC w (dawce 75 mg/m<sup>2</sup> w 3-tygodniowym cyklu), WIN (w dawce 30 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1, 8, 15 dnia w 3-tygodniowym cyklu) czy też IFO (w dawce 2 mg/m<sup>2</sup>/dzień i.v. w 1-3 dnia 3-tygodniowego cyklu) w monoterapii.

## 7. Analiza Problemu Decyzyjnego:

- Celem Analizy Problemu Decyzyjnego (APD) ([redacted]) przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny produktu leczniczego Taxotere® było wskazanie aktualnej praktyki klinicznej w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, a także roli i miejsca DOC w tym wskazaniu. Ponadto, w ramach analizy APD określono zakres oceny technologii medycznych, która powinna być wykonana w ramach raportu HTA dotyczącego oceny zasadności finansowania DOC w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, ze środków publicznych. Zastrzeżenie stanowi data zakończenia projektu APD przedstawionego przez wnioskodawcę tj. 2009. Analizy efektywności klinicznej (AEK) zakończono w 2008 r.
- W zapisach odnoszących się do analizy komparatorów stosowanych w II linii leczenia NDRP w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) oprócz leków wymienionych w analizie efektywności klinicznej (AEK) wskazano, jako komparator paklitaksel (PAX). PAX nie został włączony do schematu PICO w strategii wyszukiwania dowodów naukowych. W analizie klinicznej [redacted] nie uzasadniono takiego ograniczenia.

W publikacji *Krzakowski 2009* [75] stwierdzono, iż "ze względu na brak badań III fazy paklitakselu nie zarejestrowano w leczeniu drugiej linii zaawansowanego NDRP.

Przegląd systematyczny *Berlesi 2006* oraz Cochrane Collaboration (*Clegg 2001*) oparto na wyszukiwaniu badań dot. m.in. PAX stosowanego w II linii leczenia NDRP. W przeglądzie *Berlesi 2006*, jako interwencję uwzględniono również irinotecan, który nie jest zarejestrowany w leczeniu NDRP.

<sup>4</sup> Eastern Cooperation Oncology Group performance status,

W wyniku wyszukiwania w ramach niniejszej oceny raportu odnaleziono badania oceniające DOC vs paklitaksel koniugowanego z polimerem (PPX). Wyniki dla badania STELLAR2 publikacja *Paz-Ares 2008* [48] przedstawiono w rozdziale 4.1.4.1.1.

#### 4.1.3. Analiza kliniczna wykonana na podstawie dowodów pierwotnych i wtórnych

#### 4.1.4. Wyniki analizy klinicznej

Na potrzeby niniejszej oceny raportu przeprowadzono niezależne wyszukiwanie baz informacji medycznej w tym PubMed, EMBASE, Cochrane Library; data wyszukiwania: 2011.03.04. Protokół wykonania strategii wyszukiwania dowodów naukowych przedstawiono w Załącznik 1.

W wyniku selekcji artykułów odnaleziono publikacje i doniesienia (6 RCT) spełniające kryteria włączenia do przeglądu ██████████, które nie zostały zakwalifikowane do analizy klinicznej, jak również dowody publikowane po dacie przeszukiwania baz informacji medycznej w ramach przeglądu systematycznego przedstawionego przed podmiot odpowiedzialny preparatu Taxotere® tj. sierpień 2007 r.

Do niniejszej oceny raportu włączono wyniki 12 RCT, w tym 6 RCT, które nie zostały zakwalifikowane do analizy klinicznej podmiotu odpowiedzialnego. Szczegółową charakterystykę badań RCT przedstawiono w tabeli nr 5. Zestawienie zarówno wyników badań włączonych do analizy klinicznej ██████████, jak i innych odnalezionych w wyniku przeglądu systematycznego wykonanego na potrzeby niniejszej oceny raportu przedstawiono w rozdz. 4.1.1.

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono 17 opracowań wtórnych w tym 5 publikacji, które nie zostały przedstawione w analizie klinicznej wnioskodawcy. Charakterystykę, wyniki i ogólne wnioski wynikające z opracowań wtórnych przedstawiono w rozdz. 4.1.1 w tabeli nr 4.

Odnaleziono jedno badanie obserwacyjne SELECTION, którego charakterystykę i ogólny opis przedstawiono w rozdz. 4.1.4.1.2.

#### 4.1.4.1. Skuteczność kliniczna

##### 4.1.4.1.1. Informacje z raportu oraz innych, odnalezionych doniesień naukowych

Poniżej przedstawiono wyniki ocenianych punktów końcowych analizowanych w ramach przeglądu systematycznego ██████████ [44], jak również wyniki z innych doniesień naukowych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego na potrzeby niniejszej oceny raportu.

Pomimo, iż w analizie komparatorów APD ██████████ nie wskazano, jako komparatora topotekanu, w tabelach poniżej przedstawiono wyniki z publikacji *Ramlau 2006* [55]. W badaniu tym oceniano zastosowanie TOP vs DOC w II linii leczenia NDRP. Ponadto, przedstawiono wyniki badania z uwzględnieniem komparatora wskazanego w ramach APD, a nieuwzględnionego w analizie efektywności klinicznej ██████████. Badanie STELLAR2 [48] dotyczyło oceny zastosowania paklitakselu skoniugowanego z polimerem (PPX) w porównaniu z DOC w II linii leczenia NDRP.

Ze względu na duży stopień rozbieżności i błędów obliczeniowych, jak również błędów ekstrakcji danych w analizie ██████████, w poniższym zestawieniu przedstawiono oszacowania własne analityków dla takich parametrów wykorzystanych w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa jak RR, NNT lub NNH oraz wartości p. W przypadku zdarzeń zerowych wyrażonych w wartościach dychotomicznych różnice pomiędzy analizowanymi grupami zostały przedstawione za pomocą ORpeto. Oszacowania własne na podstawie danych z publikacji przeprowadzono z wykorzystaniem programu RevMan5 oraz kalkulatora Center for Evidence Based Medicine (CEBM) w Oxfordzie

#### Przeżycie całkowite (OS):

Na podstawie wyników badania TAX317 można przypuszczać, iż DOC zastosowany w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> istotnie statystycznie przedłuża całkowite przeżycie o 3 miesiące.

Autorzy publikacji *Shepherd 2000* (TAX317), jak i *Fossella 2000* (badanie TAX320) wskazali, iż różnica jest istotna statystycznie jednak nie przedstawi różnicy efektów dla tego porównania w postaci parametru HR. W pozostałych odnalezionych badaniach brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami.

W przypadku badania TAX320 również wskazano na istotną statystycznie różnicę jednak przeżycie całkowite w grupie badanej i kontrolnej wyrażone, jako mediana całkowitego przeżycia wydaje się klinicznie nieistotna (3 dni).

Tabela 6. Wyniki dla ocenianego punktu końcowego: przeżycie całkowite (OS – mediana, miesiące).

Grupa badana			Grupa kontrolna			Parametr		Uwagi	
INT	N	OS (95% CI)	KOMP	N	OS (95% CI)	HR (95% CI)	p	Badanie/ref.	A
DOC	103	7,0 (5,5; 9,0)	BSC	100	4,6 (3,7;6,0)	bd	bd	TAX 317 [60]	-
DOC 100	49	5,9 (bd)		51		bd	0,78		-
DOC 75	55	7,5 (5,5;12,8)		49		bd	0,01		+/-
DOC 100	125	5,5 (bd)	WIN/IFO	123	5,6 (bd)	bd	NS	TAX 320 [20]	-
DOC 75	125	5,7 (bd)					0,025		+/-
PPX	427	6,9 (bd)	DOC75	422	6,9 (bd)	1,09 (0,94;1,27)	0,26	STALLAR 2 [48]	-
PEM	265	8,3 (7,0;9,4)	DOC 75	276	7,9 (6,3;9,2)	0,99 (0,82;1,2)	0,22	JMEI [29]	+/-
	107	11,7 (0,3; 23,5)		104	12,2 (0,1; 15)	1,14 (0,78;1,68)	0,49	NCT00391274 [45]	-
GEF	68	7,5 (bd)	DOC 75	73	7,1 (bd)	0,97 (0,61;1,52)	0,88	SIGN [12]	+/-
	723	7,6 (bd)		710	8 (bd)	1,02 (0,9;1,15)	bd	INTEREST [36]	-
	82	14,1 (bd)		79	12,2 (bd)	0,87 (0,6;1,2)	0,437	INSTANA [39]	-
	245	11,5 (9,8;14,0)	DOC 60	244	14 (11,7;16,5)	1,12 (0,89;1,4)	0,33	V-15-32 [42]	-
TOP	414	7 (6;7,75)	DOC 75	415	7,75 (7;8,5)	1,23 (1,06;1,44)	0,568	[55]	-

A – wynik przedstawiony w analizie klinicznej podmiotu odpowiedzialnego [redacted] (+ - odnaleziono w analizie; - - nie odnaleziono w analizie; +/- - częściowe przedstawienie wyników); bd – brak danych; INT – interwencja badana; KOMP - komparator; N - liczba pacjentów w próbie; p – wartość p.

### Wskaźnik przeżycia 1-rocznego:

W badaniu TAX317 i TAX320 wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść działania DOC. W przypadku pozostałych doniesień nie odnotowano różnic istotnych statystycznie. Podobnie, w wyniku przeprowadzonego porównania pośredniego DOC75 vs ERL korzyść względna nie była istotna statystycznie.

Tabela 7. Wyniki dla ocenianego punktu końcowego: wskaźnik przeżycia 1-rocznego (wyrażone w %).

Grupa badana			Grupa kontrolna			Parametr			Uwagi	
INT	N	n* (%)	KOMP	N	n* (%)	RB* (95% CI)	p*	NNT* (95% CI)	Badanie/ref.	A
DOC	103	30 (29)	BSC	100	19 (19)	1,53 (0,93;2,54)	0,1	nd	TAX 317 [60]	-
DOC 100	49	10 (19)				1,07	0,84	nd		-

						(0,53;2,07)				
<b>DOC 75</b>	55	20 (37)				<b>1,91</b> (1,12;3,24)	0,02	6 (4;35)		+/-
<b>DOC 100</b>	125	26 (21)	<b>WIN/IFO</b>	123	23 (19)	1,11 (0,67;1,83)	0,68	nd	TAX 320 [20]	-
<b>DOC 75</b>	125	40 (32)				<b>1,71</b> (1,1;2,68)	0,02	8 (5;41)		-
<b>PPX</b>	427	107 (25)	<b>DOC75</b>	422	122 (29)	0,86 (0,69;1,08)	0,21	nd	STALLAR 2 [48]	-
<b>PEM</b>	265	79 (29,7)	<b>DOC 75</b>	276	82 (29,7)	1,00 (0,77;1,29)	0,98	nd	JMEI [29]	+/-
	bd	bd		bd	bd	nd	nd	nd	NCT00391274 [45]	nd
<b>GEF</b>	bd	bd	<b>DOC 75</b>	bd	bd	nd	nd	nd	SIGN [12]	nd
	723	231 (32)		710	241(34)	0,94 (0,81;1,09)	0,42	nd	INTEREST [36]	-
	bd	bd		bd	bd	nd	nd	nd	INSTANA [39]	nd
	245	117 (48)	<b>DOC 60</b>	244	132 (54)	0,88 (0,74;1,05)	0,16	nd	V-15-32 [42]	-
<b>TOP</b>	414	103 (25)	<b>DOC 75</b>	415	120 (29)	0,86 (0,68;1,07)	0,19	nd	[55]	-
<b>ERL</b>	488	151(31)	<b>PLC</b>	243	51 (21)	<b>1,47</b> (1,12;1,95)	0,006	11 (7;32)	BR 21 [63]	-
<b>Porównanie pośrednie</b>										
<b>DOC 75</b> Gr: BSC	bd	bd	<b>ERL 75</b> Gr: PLC	bd	bd	0,9 (0,71;1,14)	NS	bd	[44]	+

\* - oszacowania własne na podstawie danych z publikacji; **A** – wynik przedstawiony w analizie klinicznej podmiotu odpowiedzialnego *Mrozek 2008* (+ - odnaleziono w analizie; - - nie odnaleziono w analizie; +/- - częściowe przedstawienie wyników); **bd** – brak danych; **Gr** – grupa referencyjna; **INT** – interwencja badana; **KOMP** - komparator; **N** - liczba pacjentów w próbie; **n** – liczba zdarzeń w próbie, **p** – wartość p.

### Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS):

Jedynie w wyniku badania INSTANA [39], odnalezionego w wyniku niniejszej oceny raportu odnotowano różnice istotne statystycznie dla tego punktu końcowego na korzyść GEF.

Poniżej nie przedstawiono wyników PFS badania TAX320 ze względu na ocenę tego punktu końcowego w 26 tygodniu obserwacji. W publikacji *Fossella 2000* nie przedstawiono wyników dla tego punktu końcowego w pełnym okresie obserwacji.

Tabela 8. Wyniki dla ocenianego punktu końcowego: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS – mediana, miesiące).

Grupa badana			Grupa kontrolna			Parametr		Uwagi	
INT	N	PFS (95% CI)	KOMP	N	PFS (95% CI)	HR (95% CI)	p	Badanie/ref.	A
<b>DOC</b>	bd	bd	<b>BSC</b>	bd	bd	bd	bd	TAX 317 [60]	nd
<b>DOC 100</b>	bd	bd		bd		bd	bd		nd
<b>DOC 75</b>	bd	bd		bd		bd	nd		
<b>DOC 100*</b>	bd	bd	<b>WIN/IFO*</b>	bd	bd	bd	bd	TAX 320 [20]	nd
<b>DOC 75*</b>	bd	bd				bd	bd		nd
<b>PPX</b>	bd	bd	<b>DOC75</b>	bd	bd	bd	bd	STALLAR 2 [48]	nd



PEM	283	2,9 (0; 18,2)	DOC 75	288	2,9 (0; 19,5)	0,97 (0,82; 1,16)	0,759	JMEI [29]	+
	107	2,8 (1,8; 3,1)		104	3,1 (2,8; 3,7)	1,05 (0,75; 1,46)	0,778	NCT00391274 [45]	-
GEF	68	3 (bd)	DOC 75	73	3,4 (bd)	0,94 (0,64; 1,39)	0,76	SIGN [12]	+/-
	593	2,2 (bd)		544	2,7 (bd)	1,04 (0,93; 1,18)	0,47	INTEREST [36]	-
	82	3,3 (bd)		79	3,4 (bd)	<b>0,729</b> (0,53; 0,99)	0,04	INSTANA [39]	-
	200	2,0 (1,8; 2,3)	DOC 60	187	2,0 (1,9; 2,8)	0,9 (0,72; 1,12)	0,335	V-15-32 [42]	-
TOP	bd	bd	DOC 75	bd	bd	bd	bd	[55]	-

\* - w badaniu TAX 320 nie podano wyników dla PFS w pełnym okresie obserwacji, a jedynie w 26 tyg. obserwacji, **A** – wynik przedstawiony w analizie klinicznej podmiotu odpowiedzialnego ( + - odnaleziono w analizie; - - nie odnaleziono w analizie; +/- - częściowe przedstawienie wyników); **bd** – brak danych; **INT** – interwencja badana; **KOMP** - komparator; **N** - liczba pacjentów w próbie; **n** – liczba zdarzeń w próbie, **p** – wartość p.

### Czas do progresji choroby (TTP):

W ramach oceny czasu do progresji choroby wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść docetakselu zarówno w dawce 75 jak i 100 mg/m<sup>2</sup> (badanie TAX317) oraz DOC100 względem WIN/IFO (badanie TAX320).

Wynik publikacji *Ramlau 2006* wskazuje istotne statystycznie różnice w wydłużeniu czasu do progresji choroby na niekorzyść topotekanu.

Tabela 9. Wyniki dla ocenianego punktu końcowego: czas do wystąpienia progresji choroby (TTP – mediana, tygodnie).

Grupa badana			Grupa kontrolna			Parametr		Uwagi		
INT	N	TTP (95% CI)	KOMP	N	TTP (95% CI)	HR (95% CI)	p	Badanie/ref.	A	
DOC	bd	10,6	BSC	bd	6,7	bd	<b>0,001</b>	TAX 317 [60]	+	
DOC 100	bd	bd		bd		bd	<b>0,037</b>		-	
DOC 75	bd	bd		bd		bd	<b>0,004</b>		-	
DOC 100	124	8,4 (6,7;11,0)	WIN/IFO	122	7,9 (6,9;11,0)	bd	<b>0,044</b>	TAX 320 [20]	-	
DOC 75	124	8,5 (6,7;11,0)				bd	0,093		+	
PPX	427	8 (bd)	DOC75	422	10,4 (bd)	1,13 (bd)	0,075	STALLAR 2 [48]	-	
PEM	283	13,6 (2;72,8)	DOC 75	288	14 (1,2;78)	0,97 (0,8;1,17)	0,72	JMEI [29]	-	
	bd	bd		bd	bd	bd	bd	bd	NCT00391274 [45]	-
GEF	bd	bd	DOC 75	bd	bd	bd	bd	SIGN [12]	-	
	bd	bd		bd	bd	bd	bd	bd	INTEREST [36]	-
	bd	bd		bd	bd	bd	bd	bd	INSTANA [39]	-
	bd	bd	DOC 60	bd	bd	bd	bd	V-15-32 [42]	-	
TOP	414	11 (10;12)	DOC 75	415	13(12;16)	bd	<b>0,02</b>	[55]	-	

A – wyn k przedstawiony w analizie klinicznej podmiotu odpowiedzialnego ( + - odnaleziono w analizie; - - nie odnaleziono w analizie; +/- - częściowe przedstawienie wyników); **bd** – brak danych; **INT** – interwencja badana; **KOMP** - komparator; **N** - liczba pacjentów w próbie; **n** – liczba zdarzeń w próbie, **p** – wartość p.

### Ogólna odpowiedź na leczenie oraz czas trwania odpowiedzi:

W wyniku analizy odnalezionych publikacji odnotowano jedynie istotne statystycznie różnice na korzyść DOC w dawce 100 mg/m<sup>2</sup> względem WIN/IFO dla ocenianego punktu końcowego w badaniu TAX320.

Tabela 10. Wyniki dla ocenianego punktu końcowego: odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR = CR+PR) na leczenie (%) oraz czas trwania odpowiedzi na leczenie (DR) u pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie (mediana, m-ce).

Grupa badana			Grupa kontrolna			Parametry różnicujący dla ORR			Parametry różnicujący dla DR	Uwagi	
INT	ORR N/n* (%)	DR (95% CI)	KOMP	ORR N/n* (%)	DR (95% CI)	RB* (95% CI)	p*	NNT* (95% CI)	HR (95% CI) p	Badanie/ref.	A
DOC	103/6 (5,8)	26,1 (23,7;31)	BSC	bd	bd	nd	nd	nd	bd	TAX 317 [60]	-
DOC 100	48/3 (6,3)	26,1 (25;26,9)		bd		nd	nd	nd	bd		-/+
DOC 75	55/3 (5,5)	23,9 (23,7;31)		bd		nd	nd	nd	bd		+/-
DOC 100	120/13 (20)	7,5 (bd)	WIN/IFO	118/1 (2)	5,9 (bd)	12,7 (1,7;96,1)	0,01	10 (6;24)	bd	TAX 320 [20]	-
DOC 75	120/8 (15)	9,1 (bd)				7,87 (1,0;61,92)	0,05	nd	bd		+
PPX	422/34 (8)	bd	DOC75	416/50 (12)	bd	0,67 (0,44;1,01)	0,06	nd	bd	STALLAR 2 [48]	-
PEM	283/26 (9)	4,6 (2,1;15,3)	DOC 75	288/25 (8,8)	5,3 (1,7;11,7)	1,06 (0,63;1,79)	0,83	nd	0,77 (0,4;1,47) 0,427	JMEI [29]	-/+
	104/10 (9,6)	bd		98/4 (4)	bd	2,63 (0,76;7,27)	0,14	nd	bd	NCT00391274 [45]	-
GEF	68/9 (13,2)	7,1 (bd)	DOC 75	73/10 (13,7)	10,7 (bd)	0,97 (0,42;2,23)	0,94	nd	bd	SIGN [12]	+
	659/60 (9,1)	bd		657/50 (7,6)	bd	1,20 (0,84;1,71)	0,33	nd	bd	INTEREST [36]	-
	82/23 (28,1)	bd		79/6 (7,6)	bd	3,69 (1,59;8,59)	0,002	5 (3;11)	bd	INSTANA [39]	-
	200/45 (22,5)	bd	DOC 60	187/24 (12,8)	bd	1,75 (1,11;2,76)	0,02	10 (6;50)	bd	V-15-32 [42]	-
TOP	414/19 (5)	5,4 (bd)	DOC 75	415/19 (5)	5,8 (bd)	1,00 (0,54;1,87)	0,99	nd	bd	[55]	-

\* - oszacowania własne na podstawie danych z publikacji; **A** – wynik przedstawiony w analizie klinicznej podmiotu odpowiedzialnego [redacted] (+ - odnaleziono w analizie; - - nie odnaleziono w analizie; +/- - częściowe przedstawienie wyników); **bd** – brak danych; **INT** – interwencja badana; **KOMP** - komparator; **N** - liczba pacjentów w próbie; **n** – liczba zdarzeń w próbie, **p** – wartość p.

### Czas do wystąpienia odpowiedzi:

[redacted] w ramach odnalezionych badań, w których oceniano ten parametr nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami.

Tabela 11. Wyniki dla ocenianego punktu końcowego: czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (mediana, m-ce).

Grupa badana			Grupa kontrolna			Parametr		Uwagi	
INT	N	TTR (95% CI)	KOMP	N	TTR (95% CI)	HR/OR (95% CI)	p	Badanie/ref.	A
DOC	bd	bd	BSC	bd	bd	bd	bd	TAX 317 [60]	-
DOC 100	bd	bd		bd		bd	bd		-
DOC 75	bd	bd		bd		bd	bd		-
DOC 100	bd	bd	WIN/IFO	bd	bd	bd	bd	TAX 320 [20]	-
DOC 75	bd	bd					bd		-
PPX	bd	bd	DOC75	bd	bd	bd	bd	STALLAR 2 [48]	-
PEM	283	1,7 (1,2;4,3)	DOC 75	288	2,9 (1,4;7,8)	bd	0,105	JMEI [29]	+
	bd	bd		bd	bd	bd	bd	NCT00391274 [45]	-
GEF	68	0,76 (0,73;2,4)	DOC 75	73	1,38 (0,76;3,6)	bd	bd	SIGN [12]	+
	bd	bd		bd	bd	bd	bd	INTEREST [36]	-
	bd	bd		bd	bd	bd	bd	INSTANA [39]	-
	bd	bd	DOC 60	bd	bd	bd	bd	V-15-32 [42]	-
TOP	bd	bd	DOC 75	bd	bd	bd	bd	[55]	

\* - oszacowania własne na podstawie danych z publikacji; **A** – wynik przedstawiony w analizie klinicznej podmiotu odpowiedzialnego [redacted] (+ - odnaleziono w analizie; - - nie odnaleziono w analizie; +/- - częściowe przedstawienie wyników); **bd** – brak danych; **INT** – interwencja badana; **KOMP** - komparator; **N** - liczba pacjentów w próbie; **n** – liczba zdarzeń w próbie, **p** – wartość p.

#### 4.1.4.1.2. Inne odnalezione informacje

W wyniku przeglądu systematycznego wykonanego na potrzeby niniejszej oceny raportu odnaleziono dodatkowo informacje związane z oceną efektywności i bezpieczeństwa stosowania terapii DOC w leczeniu II rzutu NDRP. Obok badań RCT przeprowadzonych w celu oceny zastosowania DOC w porównaniu do wybranego komparatora odnaleziono opracowania wtórne (5 podtypu IA i IB) uwzględniające m.in. ocenę bezpieczeństwa zastosowania DOC - ogólną charakterystykę, wyniki i wnioski przedstawiono w rozdz. 3.

Ponadto odnaleziono jedno badanie obserwacyjne SELECTION, którego charakterystykę i ogólny opis przedstawiono poniżej.

**Badanie SELECTION (Moro-Sibilot 2010):**

Celem badania SELECTION była ocena czasu od rozpoczęcia leczenia II linii NDRP do wyłączenia pacjentów z leczenia z jakiegokolwiek przyczyny, określenia przyczyny wyłączenia oraz wpływu przerwania leczenia na wyniki końcowe.

Badanie SELECTION to prospektywne międzynarodowe badanie kohortowe (129 ośrodków w 11 krajach głównie UE, Israel i Peru), w którym wzięło udział 1012 pacjentów z zaawansowanym/przerzutowym NDRP. Pacjenci byli włączani do leczenia PEM (N = 468, 46,2%), DOC (N=232, 22,9%), ERL (N= 206, 20,4%) lub innej (N=106, 10,5%) dostępnej i wskazanej przez lekarza terapii.

Mediana czasu od zakończenia terapii I linii do rozpoczęcia terapii II linii wyniosła 15 miesięcy (5 -34). W ramach niniejszego badania nie oceniano twardych punktów końcowych.

Źródło: [43]

**4.1.4.2. Bezpieczeństwo****4.1.4.2.1. Informacje z raportu oraz innych, odnalezionych doniesień naukowych**

Poniżej przedstawiono zestawienie wyników dotyczące występowania poszczególnych działań niepożądanych 3 i/lub 4 stopnia ciężkości, w przypadku, których obserwowano istotne statystycznie różnice, przynajmniej w jednym z odnalezionych badań RCT. Przedstawiono również sumaryczne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych oraz zastosowane interwencje medyczne związane z wystąpieniem działań niepożądanych.



W wyniku analizy działań niepożądanych raportowanych w odnalezionych doniesieniach naukowych można stwierdzić, iż docetaksel ma znaczący wpływ na występowanie neutropenii oraz gorączki neutropenicznej 3 lub 4 stopnia. Dla występowania wspomnianych DN odnotowano znamienne statystycznie różnice na niekorzyść DOC zarówno w dawce 75mg/m<sup>2</sup>, jak i 60 mg/m<sup>2</sup> (badanie V-15-32).

W ramach odnalezionych badań raportowano również działania niepożądane 3 lub 4 stopnia, gdzie wykazano znamienne statystycznie różnice tj. zapalenie jamy ustnej (badanie STELLAR2), leukopenia (badanie V-15-32), anoreksja (STELLAR2). W przypadku wystąpienia neuropatii 3 lub 4 stopnia odnotowano w wyniku badania INTEREST i publikacji *Ramlau 2006* istotne statystycznie różnice na niekorzyść docetakselu, jednak doniesienia badania STELLAR2 wskazują, iż występuje ona częściej w grupie PPX niż DOC75.

We wszystkich włączonych do niniejszej oceny raportu badań, nie odnotowano znamiennych statystycznie różnic odnoszących się do wyłączenia z powodu działań niepożądanych.

Tabela 12. Ryzyko wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych 3 i/lub 4 stopnia ciężkości.

Punkt końcowy	TAX 320 [20]				STALLAR 2 [48]				JMEI [29]				INTEREST [36]				V-15-32 [42]				[55]			
	DOC 75 N=12 1 n	WIN /IFO N=1 19 n	RR/ ORpeto* (CI 95%) p	NNH* (CI 95%)	DOC 75 N=41 6 n	PPX N=4 22 n	RR/ ORpeto* (CI 95%) p	NNH* (CI 95%)	DOC 75 N=27 6 n*	PEM N=2 65 n*	RR/ ORpeto* (CI 95%) p	NNH* (CI 95%)	DOC 75 N=71 5 n	GEF N=7 29 n	RR/ ORpeto* (CI 95%) p	NNH* (CI 95%)	DOC 60 N=23 9 n	GEF N=2 44 n	RR/ ORpeto* (CI 95%) p	NNH* (CI 95%)	DOC 75 N=40 7 n	TOP N=40 1 n	RR/ ORpeto* (CI 95%) p	NNH* (CI 95%)
<b>Poszczególne działania niepożądane (DN) 3 i/lub 4 stopnia ciężkości</b>																								
<i>anemia</i>	0	2	0,13 (0,01;2,12) 0,15	nd	17	19	0,91 (0,48; 1,72) 0,77	nd	12	11	1,05 (0,47;2,3) 0,91	nd	15	11	1,39 (0,64;3,0 1) 0,40	nd	bd	bd	nd	nd	39	103	0,23 (0,16;0 ,3) <0,001	6,2 (4,7;9, 2)
<i>neutropenia</i>	65	37	1,73 (1,26;2,3) <0,001	4,4 (2,9;9,9 )	152	58	2,66 (2,03;3, 4) <0,0001	4,4 (3,5;5,9)	111	14	7,61 (4,4;13) <0,0001	2,9 (2,4;3,5)	406	15	27,6 (16,6;45, 7) <0,0001	1,8 (1,7;2,0)	176	20	8,98 (5,8;13,7) <0,0001	1,5 (1,4;1, 7)	238	197	1,19 (1,05;1 ,3) 0,008	10,7 (6,2;40 ,4)
<i>trombocytop enia</i>	2	0	7,33 (0,46;117, 86) 0,16	nd	3	10	0,30 (0,08;1, 10) 0,07	nd	1	5	0,19 (0,02;1,63 ) 0,13	nd	bd	bd	nd	nd	bd	bd	nd	nd	28	102	0,14 (0,1;0, 2) <0,000 1	5,4 (4,3;7, 3)
<i>gorączka neutropenic zna</i>	10	1	9,83 (1,2;75,6) 0,03	13,5 (7,3;46, 8)	23	8	2,92 (1,32;6, 4) 0,008	27,5 (15,6;93, 0)	35	5	6,72 (2,67;16,8 9) <0,0001	9,3 (6,5;15,2 )	72	9	8,16 (4,11;16, 18) <0,0000 1	11,3 (8,8;15,2)	17	2	8,68 (2,03;37, 15) 0,004	15,9 (9,7; 34,2)	bd	bd	nd	Nd
<i>zatrzymanie wody w organizmie/ obrzęk</i>	1	2	0,49 (0,05;5,3) 0,56	nd	bd	bd	nd	nd	bd	bd	nd	nd	5	0	7,58 (1,3;43,8 ) 0,02	143 (61,5;251 3,7)	2	0	7,58 (0,47;121 ,51) 0,15	nd	bd	bd	nd	Nd
<i>nudności</i>	4	7	0,56 (0,17;1,8) 0,35	nd	8	14	0,58 (0,2;1,3 ) 0,21	nd	5	7	0,69 (0,22;2,1) 0,51	nd	9	3	3,06 (0,83;11) 0,09	nd	9	5	1,84 (0,6;5,4) 0,27	nd	4	17	0,26 (0,08;0 ,6) 0,008	30,7 (17,3;9 3,5)
<i>zapalenie jamy ustnej</i>	bd	bd	nd	nd	10	2	5,07 (1,1;23, 0) 0,04	51,8 (25,5;35 8,5)	3	3	0,96 (0,2;4,71) 0,96	nd	3	0	7,56 (0,78;72, 76) 0,08	nd	0	0	nd	nd	bd	bd	nd	nd
<i>wysypka</i>	bd	bd	nd	nd	bd	bd	nd	nd	2	2	0,96 (0,14;6,77)	nd	4	15	0,27 (0,09;0,8)	66,7 (35,1;320)	1	1	1,02 (0,06;16,	nd	bd	bd	nd	nd

										0,97					0,02		,9)			2)				
																				0,99				
<i>leukopenia</i>	bd	bd	nd	nd	8	28	0,29 (0,13;0,63) 0,002	21,2 (13,1;50,0)	bd	bd	nd	nd	bd	bd	nd	nd	94	15	6,4 (3,8;10,7) <0,0001	3,0 (2,5;3,8)	163	145	1,11 (0,93;1,32) 0,26	nd
<i>anoreksja</i>	bd	bd	nd	nd	27	12	2,28 (1,17;4,44) 0,02	27,4 (15,0;128,0)	bd	bd	nd	nd	7	11	0,65 (0,25;1,66) 0,37	nd	17	10	1,74 (0,81;3,71) 0,16	nd	7	9	0,77 (0,29;2,04) 0,59	nd
<i>neuropatia</i>	bd	bd	nd	nd	14	81	0,18 (0,1;0,3) <0,0001	6,3 (5,0;8,5)	bd	bd	nd	nd	17	1	17,33 (2;129) 0,006	44,6 (27,5;87)	bd	bd	nd	nd	11	0	7,46 (2,2;2) 0,0009	37,0 (20,9;84,5)
<i>zaburzenia czynności wątroby</i>	bd	bd	nd	nd	bd	bd	nd	nd	bd	bd	nd	nd	bd	bd	nd	nd	2	27	0,08 (0,02;0,31) 0,0004	9,8 (6;16)	bd	bd	nd	nd
<b>Sumaryczne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych oraz interwencje medyczne związane z wystąpieniem działań niepożądanych</b>																								
<i>wykluczenie z leczenia z powodu DN</i>	8	5	1,57 (0,53;4,6) 0,41	nd	bd	bd	nd	nd	bd	bd	nd	nd	78	30	2,65 (1,7;3,9) <0,0001	14,7 (10,4;24,3)	bd	bd	nd	nd	bd	bd	nd	nd
<i>hypersensywna reakcja (HSR)</i>	nd	nd	nd	nd	12	21	0,58 (0,29;1,16) 0,12	nd	5	0	7,20 (1,2;41) 0,03	55,2 (24,0;2126,8)	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	Nd
<i>podanie G-CSF/GM-CSF</i>	bd	bd	nd	nd	bd	bd	nd	nd	53	6	8,48 (3,71;19) <0,0001	5,9 (4,5;8,3)	bd	bd	nd	nd	bd	bd	nd	nd	bd	bd	nd	nd
<i>transfuzja krwi</i>	bd	bd	nd	nd	bd	bd	nd	nd	32	44	0,70 (0,46;1,0) 0,10	nd	bd	bd	nd	nd	bd	bd	nd	nd	40	144	0,27 (0,2;0,3) <0,001	3,8 (3,2;5)
<i>≥ 1 hospitaliz. z powodu gorączki neutropenicznej</i>	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	37	4	8,88 (3,2;24) <0,0001	8,4 (6,1;13,0)	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd

\* - oszacowania własne na podstawie danych z publikacji; **bd** – brak danych; **BSC** - standardowe leczenie objawowe, **GEF** - gefitynib; **Gr** – grupa referencyjna; **INT** – interwencja badana; **KOMP** - komparator; **N** - liczba pacjentów w próbie; **n** – liczba zdarzeń w próbie, **p** – wartość p, **PEM** - pemetreksed; **PLC** – placebo; **WIN/IFO** – winorelbina/ifosfamid.

#### 4.1.4.2.2. Inne odnalezione informacje

W wyniku przeglądu systematycznego wykonanego na potrzeby niniejszej oceny raportu odnaleziono dodatkowo informacje związane z oceną bezpieczeństwa stosowania DOC.

Obok badań RCT przeprowadzonych w celu oceny zastosowania DOC w porównaniu do wybranego komparatora odnaleziono opracowania wtórne uwzględniające m.in. ocenę bezpieczeństwa zastosowania DOC (ogólną charakterystykę, wyniki i wnioski przedstawiono w rozdz. 3), w tym jeden przegląd systematyczny będący metaanalizą wyników częstości występowania gorączki neutropenicznej związanej ze stosowaniem monoterapii DOC w II linii leczenia zaawansowanego NDRP.

Poniżej przedstawiono informacje i ogólne wnioski z odnalezionych opracowań identyfikujących występowanie działań niepożądanych, bądź incydentów związanych z zastosowaniem DOC, zarówno w leczeniu NDRP oraz innych nowotworowych jednostek chorobowych.

#### **Wailoo 2009 (przegląd systematyczny):**

Dowody z meta analizy 13 RCT (N = 1 609) wskazują, iż częstość występowania gorączki neutropenicznej powiązanej ze stosowaniem monoterapii DOC w II linii leczenia zaawansowanego NDRP (75 mg/m<sup>2</sup> w cyklu trzytygodniowym) wynosi około 6% (95%CI 4,2; 8,3) w ogólnej populacji badanej.

Źródło:[69]

#### **NCT00391274 2009:**

W badaniu RCT *NCT00391274 2009* w ramach przeprowadzonego porównania w grupie DOC stosowanego w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> u 11,76% pacjentów obserwowano wystąpienie poważnych działań niepożądanych, natomiast w grupie z zastosowaniem PEM (500 mg/m<sup>2</sup>) odnotowano poważne działania niepożądane u 9,43% pacjentów. Inne działania niepożądane w grupie DOC obejmowały: zmęczenie (41,18%), spadek liczby białych krwinek (30,39%), anoreksja (29,41%), neutropenia (29,41%), kaszel (23,53%), duszności (21,57%).

Źródło: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00391274>

#### **Hong 2007:**

W badaniu RCT *Hong 2007* zaobserwowano u pacjentów (I linia leczenia NDRP, docetaksel podawany w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> w 3 tyg. cyklu, jak i w dawce 35 mg/m<sup>2</sup> w 1 tyg. cyklu leczenia w połączeniu z cisplatyną) leczonych docetakselem toksyczność paznokci, która wystąpiła w 26% (n=22) przypadków, w tym u 11% (n=9) toksyczność trzeciego stopnia ciężkości. Ścisły związek z częstością występowania toksyczności paznokci wykazano ze zwiększoną częstotliwością podawania DOC (schemat cotygodniowy) oraz kumulacją związaną z przedłużającym się przyjmowaniem DOC (10% po 2,8 miesiącach do 40% po 6 miesiącach).

Źródło: [31]

#### **D'Amato 2004:**

W publikacji *D'Amato, 2004* opisano przypadek 72-letniej pacjentki z NDRP, w bardzo dobrym stanie ogólnym, u której po przyjęciu drugiej dawki DOC (75 mg/m<sup>2</sup> w 3 tygodniowym cyklu w połączeniu z flawopiridolem 60 mg/m<sup>2</sup> - w II linii leczenia) stwierdzono neutropeniczne zapalenie jelit; pacjentka zmarła. Autorzy przywołują inne odnalezione opisy przypadków NE związanych z przyjmowaniem DOC, w tym także 3 przypadki z NDRP.

Źródło: [13]

#### **Informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego Taxotere®:**

Działania niepożądane uznane za prawdopodobnie lub przypuszczalnie związane z podawaniem DOC zaobserwowane zostały u 121 pacjentów otrzymujących 75 mg/m<sup>2</sup> pc. DOC w monoterapii. Najczęstszymi działaniami niepożądany podczas stosowania DOC były: przemijająca i niekumulująca się neutropenia (z najmniejszą liczbą neutrofilii około 7 dnia, a średnim czasem trwania ciężkiej neutropenii (< 500 komórek/mm<sup>3</sup>) wynoszącym 7 dni, niedokrwistość, wyłysienie, nudności, wymioty, zapalenie jamy ustnej, biegunka i osłabienie.

Nasilenie działań niepożądanych DOC może być większe, kiedy jest on podawany w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami.

Następujące działania niepożądane są często obserwowane po stosowaniu DOC:

Zaburzenia układu immunologicznego: reakcje nadwrażliwości występowały zwykle w kilka minut po rozpoczęciu podawania wlewu DOC i miały zwykle nasilenie niewielkie do umiarkowanego. Najczęściej opisywanymi objawami były: zaczerwienienie, wysypka ze świądem lub bez świądu, ucisk w klatce piersiowej, ból pleców, duszność i gorączka polekowa lub dreszcze. Ciężkie reakcje nadwrażliwości charakteryzowały się niedociśnieniem i (lub) skurczem oskrzeli lub uogólnioną wysypką i (lub) rumieniem.

Zaburzenia układu nerwowego: wystąpienie ciężkiej neurotoksyczności obwodowej powoduje konieczność zmniejszenia dawki leku. Objawy czuciowe o nasileniu łagodnym do umiarkowanego występowały pod postacią parestezji, dysestezji lub bólu włącznie z pieczeniem. Objawy neurologiczne typu zaburzeń ruchowych występowały głównie pod postacią osłabienia.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: obserwowano przemijające odczyny skórne, których nasilenie uznano jako niewielkie do umiarkowanego. Reakcje te charakteryzowały się rumieniem obejmującym miejscowe wykwity skórne, głównie na stopach, dłoniach (w tym ciężki zespół dłoniowo-podeszwy), jak również na ramionach, twarzy i klatce piersiowej; zmianom tym często towarzyszył świąd. Wykwity występowały zwykle w ciągu tygodnia po podaniu wlewu z docetakselem. Rzadziej występowały ciężkie objawy takie jak wykwity z następującym po nich złuszczeniem, które w sporadycznych przypadkach prowadziły do przerwania lub zaprzestania leczenia docetakselem. Występowały ciężkie zmiany paznokci charakteryzujące się odbarwieniami lub przebarwieniami, czasem bólem oraz oddzielaniem się płytki paznokciowej od łożyska.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: reakcje w miejscu podania wlewu dożylnego miały zazwyczaj niewielkie nasilenie i występowały pod postacią przebarwień, zapalenia, zaczerwienienia lub wysuszenia skóry, zapalenia żyły lub wynaczynienia w miejscu podania i obrzęku żyły. Opisywano zatrzymanie płynów, w tym takie zdarzenia jak: obrzęki obwodowe, rzadziej wysięk opłucnowy, wysięk osierdziowy, wodobrzusze i przyrost masy ciała. Obrzęki obwodowe zwykle zaczynają się od kończyn dolnych i mogą uogólniać się, powodując zwiększenie masy ciała o 3 kg lub więcej. Ciężkość i nasilenie objawów zatrzymania płynów kumuluje się.

Występowanie działań niepożądanych związanych z zastosowaniem DOC w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> w monoterapii:

- działania niepożądane występujące bardzo często: zakażenia (G3/4: 5%), neutropenia (G4: 54,2%), niedokrwistość (G3/4: 10,8%), trombocytopenia (G4: 1,7%), brak łaknienia-obwodowa neuropatia czuciowa (G3/4: 0,8%), nudności (G3/4: 3,3%), zapalenie jamy ustnej (G3/4: 1,7%), wymioty (G3/4: 0,8%), biegunka (G3/4: 1,7%), łysienie, odczyny skórne (G3/4: 0,8%), astenia (ciężkie przypadki: 12,4%), zatrzymanie płynów (ciężkie: 0,8%), ból.
- częste działania niepożądane: gorączka neutropeniczna-nadwrażliwość (brak ciężkich przypadków), obwodowa neuropatia ruchowa (G3/4: 2,5%), zaburzenia serca, zaburzenia rytmu (brak ciężkich przypadków) niedociśnienie zaparcia zmiany w obrębie paznokci (ciężkie: 0,8%), bóle mięśni G3/4, zwiększenie stężenia bilirubiny (< 2%).

### **DrugLib.com:**

Zwiększona umieralność związana z przyjmowaniem Taxotere jest obserwowana u chorych z zaburzeniami funkcji wątroby, u pacjentów otrzymujących większe dawki chemioterapeutyku, a także u chorych z NDRP, leczonych dawką 100 mg/m<sup>2</sup> DOC po schemacie opartym na pochodnej platyny.

Ciężkie reakcje nadwrażliwości charakteryzujące się uogólnioną wysypką lub rumieniem, niedociśnieniem i / lub skurczem oskrzeli, lub bardzo rzadko śmiertelną anafilaksją, zgłaszano u pacjentów, którzy otrzymali zalecaną 3-dniową premedykację DXM. Reakcje nadwrażliwości wymagają natychmiastowego przerwania infuzji TAXOTERE i wdrożenia odpowiedniej terapii. TAXOTERE nie należy podawać pacjentom z ciężkimi reakcjami nadwrażliwości w wywiadzie na TAXOTERE lub inne leki zawierające polisorbát 80.

Ciężkie zatrzymanie płynów wystąpiło w 6,5% (6/92) chorych, pomimo premedykacji DXM. Charakteryzowało się jednym lub więcej z następujących zdarzeń: źle tolerowane obrzęki obwodowe, obrzęki uogólnione, wysięk opłucnowy wymagających pilnego drenażu, duszność spoczynkowa, tamponada serca, nasilone wzdęcia (ze względu na wodobrzusze).

Źródło: <http://www.druglib.com/druginfo/taxotere/>

### **FDA 2010:**

Doświadczenia po wprowadzeniu do obrotu ujawniły następujące działania niepożądane: skórne - twardzinopodobne zmiany, zazwyczaj poprzedzone obrzękiem limfatycznym oraz niewydolność nerek, przy czym większość przypadków było związane z jednoczesnym stosowaniem leków nefrotoksycznych.



Źródło: <http://www.fda.gov/>

**Lareb, Holandia:**

W holenderskiej bazie Lareb, zbierającej zgłoszenia o działaniach niepożądanych od pacjentów, zgromadzono łącznie prawie 500 raportów o efektach ubocznych terapii DOC. Najczęściej zgłaszano dolegliwości uogólnione (139 raportów, w tym: 50 dot. gorączki, 24 – zgonów), ze strony układu pokarmowego (96, w tym: 31 dot. biegunki, 30 – wymiotów, 14 – nudności), ze strony układu krwiotwórczego i chłonnego (69, w tym: 35 dot. neutropenii). Dane te dotyczą zarówno DOC podawanego w monoterapii, jak i w schematach; nie rozróżnia się też rozpoznania, ani stopnia zaawansowania choroby. Należy również zwrócić uwagę, na co uczulają sami administratorzy serwisu, iż wnioskowanie na podstawie zebranych danych może być ograniczone – nie wiadomo, na ile zgłaszane działania niepożądane mają związek z podawaniem DOC, a na ile z efektem działania innych leków, czy naturalnym przebiegiem choroby.

Źródło: <http://www.lareb.nl/bijwerkingen/zoekresultaten.asp>

**MEDSAFE, Nowa Zelandia:**

Nowozelandzki MEDSAFE donosi o 6 raportach dotyczących działań niepożądanych związanych z docetakselem. Jeden dotyczy neutropenii, pancytopenii, agranulocytozy, zgonu oraz niedociśnienia; dwa są związane z agranulocytozą. Związek przyczynowo-skutkowy uznano za prawdopodobny w przypadku: neutropenii, zapalenia płuc, niedociśnienia, bólów brzucha i tachykardii.

Źródło: <http://www.medsafe.govt.nz/>

**WorstPills, 04.2008:**

WorstPills z kwietnia 2008 donosi o związku leczenia DOC z zapadalnością na jaskrę.

Źródło: <https://www.worstpills.org>

**WorstPills, 02.2008:**

WorstPills z lutego 2008 donosi o możliwym zwiększonym ryzyku toksyczności DOC w wyniku interakcji z klarytromycyną i erytromycyną, objawiające się zmniejszeniem liczby białych krwinek lub drętwieniem i mrowieniem w kończynach.

Źródło: <https://www.worstpills.org>

## 5. Piśmiennictwo

- Barlesi 2006** - Barlesi F, Jacot W, Astoul P, et al. Second-line treatment for advanced non-small cell lung cancer: A systematic review. *Lung Cancer*. Vol. 51(2)(pp 159-172), 2006.
- Bezjak 2005** - Bezjak A, Shepherd F, Symptom response in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (pts) treated with erlotinib: quality of life analysis of the NCIC CTG BR.21 trial *J Clin Oncol* 2005; 23 (16 suppl): 625s., no. 7018
- Bezjak 2006** - Bezjak A, Tu D, Seymour L, Clark G, et al. Symptom improvement in lung cancer patients treated with erlotinib: quality of life analysis of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR.21. *J Clin Oncol*. 2006 Aug 20;24(24):3831-7.
- Bonfill 2001** - Bonfill X, Serra C, Sacristan M, et al. Second-line chemotherapy for non-small cell lung cancer (review). *Cochrane Collaboration* 2007, issue 3.
- Bonomi 2005** - Bonomi P., Paz-Ares L., Langer C. i wsp. Xyotax versus docetaxel for the second-line treatment of non-small cell lung cancer: the STELLAR 2 phase III study. *Lung Cancer* 2005; 49 (supl. 2): 35 (a099).
- Camps 2006** - Camps C, Massuti B, Jimenez A, Maestu I, Gomez RG, Isla D, Gonzalez JL, Almenar D, Blasco A, Rosell R, Carrato A, Vinolas N, Batista N, Giron CG, Galan A, Lopez M, Blanco R, Provencio M, Diz P, Felip E (2006) Randomized phase III study of 3-weekly vs weekly docetaxel in pretreated advanced non-small-cell lung cancer: a Spanish Lung Cancer Group trial. *Ann Oncol* 17: 467-472
- Chen 2006** - Chen YM, Shih JF, Perng RP, Tsai C M, Whang-Peng J (2006) A randomized trial of different docetaxel schedules in non-small cell lung cancer patients who failed previous platinum-based chemotherapy. *Chest* 129: 1031- 1038
- Clegg 2001** - Clegg A, Scott D A, Sidhu M, et al. A rapid and systematic review of paclitaxel, docetaxel, gemcitabine and vinorelbine in non-small-cell lung cancer *Health Technology Assessment* 5 (32), 1-195, 2001,
- Clegg 2002** - Clegg A, Scott D A, Hewitson P et al. Clinical and cost effectiveness of paclitaxel, docetaxel, gemcitabine, and vinorelbine in non-small cell lung cancer: a systematic review. *Thorax* 2002, 57 (1): 20-28.
- Cohen 2005a** - Cohen MH, Johnson JR, Johnson YC, et al. FDA drug approval summary: pemetrexed for injection (Alimta) for the treatment of non-small cell lung cancer. *Oncologist*. 2005 Jun-Jul;10(6):363-8.
- Cohen 2005b** - Cohen MH, Johnson JR, Chen YF, et al. FDA drug approval summary: erlotinib (Tarceva) tablets. *Oncologist*. 2005 Aug;10(7):461-6.
- Cufter 2006** - Cufer T, Vrdoljak E, Gaafar R, Erensoy I, Pemberton K; SIGN Study Group. Phase II, open-label, randomized study (SIGN) of single-agent gefitinib (IRESSA) or docetaxel as second-line therapy in patients with advanced (stage IIIb or IV) non-small-cell lung cancer. *Anticancer Drugs*. 2006 Apr;17(4):401-9.
- D'Amato 2004** - D'Amato G, Rocha Lima C, Mahany JJ, Muro-Cacho C, Haura EB. Neutropenic enterocolitis (typhilitis) associated with docetaxel therapy in a patient with non-small-cell lung cancer: case report and review of literature. *Lung Cancer*. 2004 Jun;44(3):381-90.
- Dancey 2004** -Dancey J. Shepherd FA, Gralla RJ. Et al. Quality of life assessment of second-line docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy: Results of a prospective, randomized phase III trial. *Lung Cancer*. Vol. 43 (2) (pp 183-194), 2004.
- De Marinis 2004** - De Marinis F, Pereira JR, Park K, et al. Does second-line therapy for non-small cell lung cancer (NSCLC) result in symptom palliation? Analysis of 484 patients from a randomized trial of pemetrexed vs docetaxel [abstract] Annual Meeting Proceedings of the American Society of Clinical Oncology, YR: 2004,PG: 622
- Di Maio 2009** - Di Maio M, Chiodini P, Georgoulas V, Hatzidaki D, Takeda K, Wachtors FM, Gebbia V, Smit EF, Morabito A, Gallo C, Perrone F, Gridelli C. Meta-analysis of single-agent chemotherapy compared with combination chemotherapy as second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2009 Apr 10;27(11):1836-43. Epub 2009 Mar 9.
- Douillard 2005** - Douillard JY, Shepherd FA, Hirsh V, Mok T, Socinski MA, Gervais R, Liao ML, Bischoff H, Reck M, Sellers MV, Watkins CL, Speake G, Armour AA, Kim ES. Molecular predictors of outcome with gefitinib and docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer: data from the randomized phase III INTEREST trial. *J Clin Oncol*. 2010 Feb 10;28(5):744-52. Epub 2009 Dec 28.
- Douillard 2010** - Douillard J-Y, Gervais R, Dabouis G, et al. Sequential two-line strategy for stage IV non-small-cell lung cancer: Docetaxel-cisplatin versus vinorelbine-cisplatin followed by cross-over to single-agent docetaxel or vinorelbine at progression: Final results of a randomised phase II study. *Annals of Oncology*. Vol. 16 (1) (pp 81-89), 2005.
- ERG NICE Report 2006** - ERG Report:Pemetrexed for the treatment of relapsed non-small cell lung cancer,Liverpool Reviews and Implementation Group,University of Liverpool
- Fossella 2000** - Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, Crawford J, Natale RR, Dunphy F, Kalman L, Miller V, Lee JS, Moore M, Gandara D, Karp D, Vokes E, Kris M, Kim Y, Gamza F, Hammershaimb L. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 2000 Jun;18(12):2354-62.
- Fossella 2004** -F. Fossella, C. Obasaju, S. Paul; M. D. Anderson Cancer Center, Houston, TX; Eli Lilly & Co, Indianapolis, IN Pemetrexed vs docetaxel for non-small cell lung cancer (NSCLC): Could vitamin supplementation affect docetaxel survival? An exploratory analysis. *Journal of Clinical Oncology*, 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). Vol 22, No 14S (July 15 Supplement), 2004: 7131
- Gebbia 2009** - Gebbia V, Gridelli C, Verusio C, Frontini L, Aitini E, Daniele B, Gamucci T, Mancuso G, Di Maio M, Gallo C, Perrone F, Morabito A. Weekly docetaxel vs. docetaxel-based combination chemotherapy as second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer patients. The DISTAL-2 randomized trial. *Lung Cancer*. 2009 Feb;63(2):251-8. Epub 2008 Jul 15.
- Georgoulas 2004** - Georgoulas V, Kouroussis C, Agelidou A, Boukovinas I, Palamidis P, Stavriniadis E, Polyzos A, Syrigos K, Veslemes M, Toubis M, Ardavanis A, Tselepatiotis E, Vlachonikolis I; Lung Cancer Committee of the Hellenic Oncology Research Group. Irinotecan plus gemcitabine vs irinotecan for the second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer pretreated with docetaxel and cisplatin: a multicentre, randomised, phase II study. *Br J Cancer*. 2004 Aug 2;91(3):482-8.
- Georgoulas 2005** - Georgoulas V, Agelidou A, Syrigos K, Rapti A, Agelidou M, Nikolakopoulos J, Polyzos A, Athanasiadis A, Tselepatiotis E, Androulakis N, Kalbakis K, Samonis G, Mavroudis D. Second-line treatment with irinotecan plus cisplatin vs cisplatin of patients with advanced non-small-cell lung cancer pretreated with taxanes and gemcitabine: a multicenter randomised phase II study. *Br J Cancer*. 2005 Oct 3;93(7):763-9.
- Gervais 2005** - Gervais R, Ducolone A, Breton J-L (2005) Phase II randomised trial comparing docetaxel given every 3 weeks with weekly schedule as second-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol* 16: 90-96
- Gralla 2000** - Gralla RJ, F.A. Shepherd, Y.P. Kim, Docetaxel versus supportive care in previously treated patients with non-small cell lung cancer (NSCLC): Analysis of quality of life and clinical benefit parameters in a randomized trial; *Supportive Care* 2000:276, abstrakt no. 947
- Gridelli 2004** - Gridelli C, Gallo C, Di Maio M, Barletta E, Illiano A, Maione P, Salvagni S, Piantodosi FV, Palazzolo G, Caffo O, Ceribelli A, Falcone A, Mazzanti P, Brancaccio L, Capuano MA, Isa L, Barbera S, Perrone F (2004) A randomised clinical trial of two docetaxel regimens (weekly vs 3 week) in the second-line treatment of non-small-cell lung cancer. The DISTAL 01 study. *Br J Cancer* 91: 1996-2004

28. **Hanna 2003** - Hanna NH, Shepherd FA, Rosell R, et al. A phase III study of pemetrexed vs docetaxel in patients with recurrent non-small cell lung cancer (NSCLC) who were previously treated with chemotherapy [abstract], Proceedings of the American Society of Clinical Oncology, YR: 2003; PG: 622
29. **Hanna 2004** - Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, von Pawel J, Gatzemeier U, Tsao TC, Pless M, Muller T, Lim HL, Desch C, Szondy K, Gervais R, Shaharyar, Manegold C, Paul S, Paoletti P, Einhorn L, Bunn PA Jr. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2004 May 1;22(9):1589-97.
30. **Hawkins 2009** - N. Hawkins, David A. Scott, Beth S. Woods, Nicholas Thatcher, No Study Left Behind: A Network Meta-Analysis in Non-Small-Cell Lung Cancer Demonstrating the Importance of Considering All Relevant Data, Volume 12 Number 6 2009, Value in Helath.
31. **Hong 2007** - Hong J, Park SH, Choi SJ, Lee SH, Lee KC, Lee JI, Kyung SY, An CH, Lee SP, Park JW, Jeong SH, Nam E, Bang SM, Cho EK, Shin DB, Lee JH. Nail toxicity after treatment with docetaxel: a prospective analysis in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2007 Jun;37(6):424-8. Epub 2007 Jun 21.
32. **Jiang 2011** - J.Jiang, L. Huang, X. Liang, X. Zhou, R. Huang, Z.Chu & Qiong Zhan Gefitinib versus docetaxel in previously treated advanced non-small-cell lung cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Oncologica*, 2011; Early Online, 1-7
33. **Johnson 2005** - Johnson JR, Cohen M, Sridhara R, et al. Approval summary for erlotinib for treatment of patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer after failure of at least one prior chemotherapy regimen. *Clin Cancer Res.* 2005 Sep 15;11(18):6414-21.
34. **Kelley 2005** - Kelley M J, McCrory D C. The relative efficacy of oral cancer therapy for Medicare beneficiaries versus currently covered therapy: part 1, gefitinib and erlotinib for non-small cell lung cancer. *AHRQ.* 2005
35. **Kim 1999** - Kim YS, Rodgers A, Durrleman S, Assessments of quality of life (QOL) in a randomized phase III study of taxotere (TXT) compared to an active control (V/I) in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients [abstract] *Quality of Life Research* YR: 1999 VL: 8 NO: 7 PG: 647
36. **Kim 2008** - Edward S Kim, Vera Hirsh, Tony Mok, Mark A Socinski, Radj Gervais, Yi-Long Wu, Long-Yun Li, Claire L Watkins, Mark V Sellers, Elizabeth S Lowe, Yan Sun, Mei-Lin Liao, Kell Østerlind, Martin Reck, Alison A Armour, Frances A Shepherd, Scott M Lippman, Jean-Yves Douillard Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial, *Lancet* 2008; 372: 1809-18
37. **Kudoh 2006** - S.Kudoh, K.Takeda, K.Nakagawa, M.Takada, N.Katakami, K.Matsui, T.Shinkai, T.Sawa, I.Goto, H.Semba, T.Seto, M.Ando, T.Satoh, N. Yoshimura, S.Negoro, and M. Fukuoka, Phase III Study of Docetaxel Compared With Vinorebicine in Elderly Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Results of the West Japan Thoracic Oncology Group Trial (WJTOG 9904). *Journal of Clinical Oncology* vol. 24 No.22 aug 1 2006
38. **Lee 2008** - D. Lee, S. Kim, K. Park, J. Kim, J. Lee, S. Shin, J. Kang, C. Suh, M. Ahn, J. Ahn, A randomized open-label study of gefitinib versus docetaxel in patients with advanced/metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) who have previously received platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 26: 2008 (May 20 suppl; abstr 8025)
39. **Lee 2010** - Dae Ho Lee, Keunchil Park, Joo Hang Kim, Jong-Seok Lee, Sang Won Shin, Jin-Hyoung Kang, Myung-Ju Ahn, Jin Seok Ahn, Cheolwon Suh, and Sang-We Kim Randomized Phase III Trial of Gefitinib versus Docetaxel in on-Small Cell Lung Cancer Patients Who Have Previously Received Platinum-Based Chemotherapy, *Clin Cancer Res*; 16(4) February 15, 2010
40. **Logan 2001** - Logan D, Laurie S, Markman B R, et al. The role of single-agent docetaxel (Taxotere) as a second-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer. *Current Oncology.* Vol. 8(2)(pp 50-59), 2001; update 2004: <http://www.cancercares.on.ca/pdf/pebc7-7-2f.pdf>
41. **Manegold 2003** - Manegold C, Gervais R, Aigner K, et al. Pemetrexed vs docetaxel: a phase III study in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) who were previously treated with chemotherapy [abstract] *European Journal of Cancer*; YR: 2003, VL: 1, NO: 5, PG: S22
42. **Maruyama 2008** - R.Maruyama, Y.Nishiwaki, T.Tamura, N.Yamamoto, M.Tsuboi, K. Nakagawa, T. Shinkai, S. Negoro, F. Imamura, K. Eguchi, K. Takeda, A.Inoue, K.Tomii, M.Harada, N.Masuda, H.Jiang, Y. Itoh, Y.Ichinose, N. Saijo, and Fukuoka, Phase III Study, V-15-32, of Gefitinib Versus Docetaxel in Previously Treated Japanese Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer, *Journal of Clinical Oncology* vol 26 no 28 sep 10 2008
43. **Moro-Sibilot 2010** - Moro-Sibilot D, Vergnenegre A, Smit EF, Toy E, Parente B, Schmitz S, Kraaij K, Visseren-Grul C, Soldatenkova V, Arellano J, Leteneux C. Second-line therapy for NSCLC in clinical practice: baseline results of the European SELECTION observational study. *Curr Med Res Opin.* 2010 Nov;26(11):2661-72. Epub 2010 Oct 14.
44. [REDACTED]
45. **NCT00391274 2009** - <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00391274?term=NCT00391274&rank=1>
46. **Niho 2007** - Niho S, Ichinose Y, Tamura T, et al. Results of a randomized phase III study to compare the overall survival of gefitinib (IRESSA) versus docetaxel in Japanese patients with non-small-cell lung cancer who failed one or two chemotherapy regimens [abstract]. *J Clin Oncol* 2007; 25(suppl):S7509
47. **Noble 2006** - Noble J, Ellis PM, Mackay JA, et al. Second-line or subsequent systemic therapy for recurrent or progressive non-small cell lung cancer: a systematic review and practice guideline. *J Thorac Oncol.* 2006 Nov;1(9):1042-58. Toronto (ON): Cancer Care Ontario (CCO); 2006 Mar. 27. 51 p. (Evidence-based series; no. 7-19).
48. **Paz-Ares 2008** - Paz-Ares L, Ross H, O'Brien M, Riviere A, Gatzemeier U, Von Pawel J, Kaukel E, Freitag L, Digel W, Bischoff H, Garcia-Campelo R, Iannotti N, Reiterer P, Bover I, Prendiville J, Eisenfeld AJ, Oldham FB, Bandstra B, Singer JW, Bonomi P. Phase III trial comparing paclitaxel plus docetaxel vs docetaxel in the second-line treatment of non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer.* 2008 May 20;98(10):1608-13. Epub 2008 May 13.
49. **Pectasides 2005** - Pectasides D, Pectasides M, Farmakis D, Kostopoulou V, Nikolaou M, Gaglia A, Koumpou M, Mylonakis N, Xiros N, Economopoulos T, Raptis SA (2005) Comparison of docetaxel and docetaxel-irinotecan combination as second-line chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a randomized phase II trial. *Ann Oncol* 16: 294-299
50. **Peterson 2007** - Patrick Peterson, Keunchil Park, Frank Fossella, Ulrich Gatzemeier, William John, Giorgio Scagliotti, Is Pemetrexed More Effective in Adenocarcinoma and Large Cell Lung Cancer than in Squamous Cell Carcinoma? A Retrospective Analysis of a Phase III Trial of Pemetrexed vs Docetaxel in Previously Treated Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC), *European Conference on Clinical Oncology (ECCO)*, September 23 - 27, 2007, Barcelona, Spain, This study sponsored by Eli Lilly and Company.
51. **Prescrire 2001** - [No authors listed] Docetaxel and non small-cell lung cancer. *Prescrire International.* Vol. 10(52)(pp 43-45), 2001.
52. **Prescrire 2006** - [No authors listed] Erlotinib: new drug. Non small-cell lung cancer: like gefitinib, no established advantage. *Prescrire Int.* 2006 Jun;15(83):86-9.
53. **Pujol 2007** - Pujol JL, Paul S, Chouaki N, et al. Survival without common toxicity criteria grade 3/4 toxicity for pemetrexed compared with docetaxel in previously treated patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a risk-benefit analysis. *J Thorac Oncol.* 2007 May;2(5):397-401.
54. **Quoix 2004** - Quoix E, Lebeau B, Depierre A (2004) Randomised, multicentre phase II study assessing two doses of docetaxel (75 or 100 mg/m<sup>2</sup>) as second-line monotherapy for non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 15: 38-44

55. **Ramlau 2006**- Ramlau R, Gervais R, Krzakowski M, von Pawel J, Kaukel E, Abratt RP, Dharan B, Grotzinger KM, Ross G, Dane G, Shepherd FA. Phase III study comparing oral topotecan to intravenous docetaxel in patients with pretreated advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2006 Jun 20;24(18):2800-7. Epub 2006 May 8.
56. **Rollins 2005** - Rollins KD, Lindley C. Pemetrexed: A multitargeted antifolate. *Clinical Therapeutics*. Vol. 27(9)(pp 1343-1382), 2005.
57. **Schuette 2005**- Schuette W, Nagel S, Blankenburg T (2005) Phase III study of second-line chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer with weekly compared with 3-weekly docetaxel. *J Clin Oncol* 23: 8389– 8395
58. **Sekine 2009** - Sekine I, Ichinose Y, Nishiwaki Y, Yamamoto N, Tsuboi M, Nakagawa K, Shinkai T, Negoro S, Imamura F, Eguchi K, Takeda K, Itoh Y, Tamura T, Sa jo N, Fukuoka M. Quality of life and disease-related symptoms in previously treated Japanese patients with non-small-cell lung cancer: results of a randomized phase III study (V-15-32) of gefitinib versus docetaxel. *Ann Oncol*. 2009 Sep;20(9):1483-8. Epub 2009 Mar 12.
59. **Shepherd 1999** - Shepherd F and R. Gralla R, Ramlau K. et al. Randomized study of taxotere (TAX) versus best supportive care (BSC) in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients previously treated with platinum-based chemotherapy, *European Journal of Cancer* Vol 35, Suppl. 4 September 1999, Page 247, YR: 1999, VL: 35, NO: Suppl., Abstract #979
60. **Shepherd 2000** - Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, Levitan N, Gressot L, Vincent M, Burkes R, Coughlin S, Kim Y, Berille J. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2000 May;18(10):2095-103.
61. **Shepherd 2000b** - Shepherd, F., Dancey, J., Ramlau, R., et al. A prospective randomized trial of Taxotere versus best supportive care (BSC) in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) previously treated with platinum-based chemotherapy: Survival update *Lung Cancer* YR: 2000 VL: 29 NO: 9 Suppl 1 PG: S 60
62. **Shepherd 2004** - Shepherd FA, Pereira J, A randomized placebo-controlled trial of erlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer following failure of 1st line or 2nd line chemotherapy. A National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 23:18, 2004 (abstr LAB 7022) / *Journal of Clinical Oncology* 2004; 22 (14S):7022.
63. **Shepherd 2005** - Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S, Campos D, Maoleekoonpiroj S, Smylie M, Martins R, van Kooten M, Dediu M, Findlay B, Tu D, Johnston D, Bezjak A, Clark G, Santabárbara P, Seymour L; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2005 Jul 14;353(2):123-32. <http://content.nejm.org/cgi/reprint/353/2/123.pdf>
64. **Smit 2008**- Smit EF, Groen C, Verusio C et al.. Randomized Phase II and Pharmacogenetic Study of Pemetrexed Compared With Pemetrexed Plus Carboplatin in Pretreated Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer *JCO* April 20, 2009 vol. 27 no. 12 2038-2045
65. **Smith 2005** - Smith J. Erlotinib: small-molecule targeted therapy in the treatment of non-small-cell lung cancer. *Clin Ther*. 2005 Oct;27(10):1513-34.
66. **Sorenson 2001** - Sörenson S, Glimelius B, Nygren P. A systematic overview of chemotherapy effects in non-small cell lung cancer. *Acta Oncol*. 2001;40(2-3):327-39.
67. **Takeda 2009**- Takeda K, Negoro S, Tamura T, Nishiwaki Y, Kudoh S, Yokota S, Matsui K, Semba H, Nakagawa K, Takada Y, Ando M, Sh bata T, Saijo N. Phase III trial of docetaxel plus gemcitabine versus docetaxel in second-line treatment for non-small-cell lung cancer: results of a Japan Clinical Oncology Group trial (JCOG0104). *Ann Oncol*. 2009 May;20(5):835-41. Epub 2009 Jan 22.
68. **Tassinari 2009** - Davide Tassinari, Emanuela Scarpì, Sergio Sartori, Emiliano Tamburini, Carlotta Santelmo, Paola Tombesi and Luigi Lazzari-Agli Second-Line Treatments in Non-small Cell Lung Cancer : A Systematic Review of Literature and Metaanalysis of Randomized Clinical Trials *Chest* 2009;135;1596-1609; Prepublished online February 18, 2009;DOI 10.1378/chest.08-1503
69. **Wailoo 2009** - Wailoo A, Sutton A, Morgan A. The risk of febrile neutropenia in patients with non-small-cell lung cancer treated with docetaxel: a systematic review and meta-analysis; *Br J Cancer*. 2009 Feb 10;100(3):436-41.
70. **Wachters 2005** - Wachters FM, Groen HJ, Biesma B, Schramel FM, Postmus PE, Stigt JA, Smit EF. A randomised phase II trial of docetaxel vs docetaxel and irinotecan in patients with stage IIIb-IV non-small-cell lung cancer who failed first-line treatment. *Br J Cancer*. 2005 Jan 17;92(1):15-20.
71. **Weiss 2006**-Weiss GJ, Langer C, Rosell R. et al. Elderly patients benefit from second-line cytotoxic chemotherapy: A subset analysis of a randomized phase III trial of pemetrexed compared with docetaxel in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology*. Vol. 24(27)(pp 4405-4411), 2006.
73. **Yamamoto 2010**-Nobuyuki Yamamoto, Yutaka Nishiwaki, Shunichi Negoro, Haiyi Jiang, Yohji Itoh, Nagahiro Saijo, and Masahiro Fukuoka, Disease Control as a Predictor of Survival with Gefitin b and Docetaxel in a Phase III Study (V-15-32) in Advanced on-small Cell Lung Cancer Patients. *Journal of Thoracic Oncology*, Volume 5, Number 7, July 2010.
74. **Jassem 2010** - J, Biernat W, Drosik K et al. Uaktualnione zalecenia dotyczące systemowego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca i złośliwego międzyzłoniaka opłucnej. *Nowotwory Journal of Oncology* 2010, 60(3):51-63,
75. **Krzakowski 2009** - Krzakowski M. Leczenie drugiej linii w niedrobnokomórkowym raku płuca. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2009; 5(1):1-8.
76. **D'Addario 2010** - D'Addario, Fruh M, Reck M et al. Metastatic non-small cell lung cancer. ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2010, 21 (Supplement 5): v116–v119.
77. **D'Addario 2009** - D'Addario G., Filip E. Non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. On behalf of the ESMO Guidelines Working Group. *Annals of Oncology* 2009, 20 (Supplement 4): iv68–iv70.
78. **Gridelli 2008** - Gridelli C, Ardizzoni A, Ciardiello F et al. Second-Line Treatment of Advanced Non-small Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology* 2008, 3(4): 430-440.
79. **Pass 2010** - Pass HI, Carbone DP, Johnson DH. Principles and Practice of Lung Cancer: The Official Reference Text of the International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC). 2010.
80. **Pallis 2010** - Pallis AG, Gridelli C, van Meerbeeck JP et al. EORTC Elderly Task Force and Lung Cancer Group and International Society for Geriatric Oncology (SIOG) experts' opinion for the treatment of non-small-cell lung cancer in an elderly population. *Annals of Oncology* 2010, 21: 692–706.
81. Zásady cytostatické léčby maligních onkologických onemocnění 9. Vydání česká Onkologická společnost čls jep. Platnost od 1. 7. 2009. OncoCentre.2009. Référentiels de prise en charge des cancers en région Centre. Tumeurs thoraciques.
82. Alberta Health Service. Alberta Provincial Thoracic Malignancy Tumour Team. Clinical Practice Guideline Lu-003. Non-small cell lung cancer stage III. Date developed: July 2008. Date revised: September 2009 i Alberta Health Service. Alberta Provincial Thoracic Malignancy Tumour Team. Clinical Practice Guideline Lu-003. Non-small cell lung cancer stage IV. Date developed: July 2008. Date revised: September 2009
84. **Azzoli 2009** - Azzoli CG, Baker S Jr, Temin S at al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2009, 27(36):6251-66.
85. **NCCN 2011** - National Cancer Comprehensive Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-Small Cell Lung Cancer. V.3.2011,
86. **SIGN 2005** - National Cancer Comprehensive Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. National Cancer Comprehensive Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. February 2005.

- 
87. **NICE 2005** - National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Lung cancer The diagnosis and treatment of lung cancer, Clinical Guideline 24
  88. **CCO 2006** - Noble, P. Ellis, J.A. Mackay, W.K. Evans, and members of the Lung Cancer Disease Site Group, Second-line or Subsequent Systemic Therapy for Recurrent or Progressive Non-Small Cell Lung Cancer: A Clinical Practice Guideline, Evidence-based Series #7-19: Section 1, Report Date: March 27, 2006
  89. **NHMRC 2004** - Clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis and management of lung cancer NHMRC on 18 march 2004 ebruary 2005
  90. **GCS 2010** - Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms Interdisziplinäre S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft Prevention, Diagnosis, Therapy, and Follow-up of Lung Cancer Interdisciplinary Guideline of the German Respiratory Society and the German Cancer Society, <http://dx.doi.org/10.1055/s-0029-1243837> Pneumologie 2010; 64: Supplement 2: e1–e164 © Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart · New York
  91. **NHS/NECN 2010** – North of England Cancer Network, lung cancer clinical guidelines, Date: July 2009,
  92. **BCCA 2008** - Palliative Second-line Chemotherapy for Advanced NSCLC (<http://www.bccancer.bc.ca/HPI/CancerManagementGuidelines/Lung/6ManagementPolicies/641NonSmallCellLungCancer/15Palliative2ndLineChemoForAdvNSCLC.htm>). Page printed:2011/2/24. Unofficial document if printed. Please refer to SOURCE for latest information. Copyright ©2011 BC Cancer Agency. All Rights Reserved.
  93. **ACCC 2011** - Non-small cell lung cancer Nation-wide guideline, Version: 1.0 Date of approval: 15-10-2004 Method: Evidence based Justification: Dutch Lung Cancer Study Group

## 6. Załączniki

- Załącznik 1. Strategia wyszukiwania,
- Załącznik 2. Analiza kliniczna przedstawiona przez podmiot odpowiedzialny prod. lecz. Taxotere®
- Załącznik 3. Analiza problemu decyzyjnego przedstawiona przez podmiot odpowiedzialny prod. lecz. Taxotere®