

От главного редактора

Современная клиническая онкология – это наиболее быстро и успешно развивающееся направление современной медицины. Убедительное улучшение результатов лекарственной терапии вселяет обоснованный оптимизм при лечении все большего числа опухолей различного гистогенеза. Основанные на достижениях фундаментальной медицины создание, исследование и внедрение в практику инновационных противоопухолевых препаратов становятся все более стремительными и в большинстве случаев используются без данных сравнительного изучения конкурирующих лекарственных средств. Отсутствие прямых сравнительных исследований оставляет целый ряд вопросов клиницистов без ответов.

Уважаемые читатели!

Позвольте обратить ваше внимание на статью «Сравнение влияния афатиниба и осимертиниба на общую выживаемость в 1-й линии лекарственного лечения EGFR-положительного метастатического немелкоклеточного рака легкого: сетевой метаанализ». Автором проведена оценка влияния двух представителей группы ингибиторов тирозинкиназы афатиниба и осимертиниба на общую выживаемость в 1-й линии лекарственного лечения EGFR-положительного метастатического немелкоклеточного рака легкого.

В качестве основной методологии этого сравнения выбран инструмент статистического анализа – сетевой метаанализ. Я акцентирую на этом ваше внимание, поскольку большинство работающих в клинической медицине онкологов редко сталкиваются с сетевым метаанализом как формой статистически корректного анализа лекарственных препаратов/методов лечения при наличии большого числа рандомизированных клинических исследований, однако отсутствии прямого сравнения двух конкурирующих препаратов. Я думаю, что особенности данного статистического подхода должны быть представлены широкому кругу клиницистов-онкологов, а публикуемая статья является великолепным примером успешной реализации нового статистического подхода к сравнению эффективности лекарственных средств при отсутствии их изучения в прямых сравнительных исследованиях. Мы планируем продолжить обсуждение такого статисти-

ческого подхода к оценке эффективных инновационных лекарственных средств.

Рассматривая более внимательно методологию исследования, важно отметить, что выбор показателя общей выживаемости в качестве основного критерия эффективности полностью оправдан. Применение базового анализа и двух анализов чувствительности в ходе исследования повышает уровень доказательности результатов. Не менее важно использование модели случайного, а не фиксированного эффекта, ведь, несмотря на увеличение доверительного интервала показателя отношения шансов и снижения вероятности получения статистической значимости, является более приемлемым, так как учитывает допущение о том, что величина эффекта вмешательства в различных исследованиях, включенных в метаанализ, неодинакова. Дифференцированный анализ в отдельных подгруппах, согласно типу EGFR-мутации, баллу по шкале ECOG и наличию метастазов в центральной нервной системе, позволяет более объективно оценить результаты, так как данные кофакторы могли бы оказать существенное влияние на конечный результат при недифференцированном подходе.

Положительные рецензии с подробным анализом и предложением акцентировать внимание читателей на этой статье и статистическом методе оценки даны доктором медицинских наук В.К. Лядовым и доктором медицинских наук М.С. Застрожиным.

Академик РАН И.В. Поддубная



ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Сравнение влияния афатиниба и осимертиниба на общую выживаемость в 1-й линии лекарственного лечения EGFR-положительного метастатического немелкоклеточного рака легкого: сетевой метаанализ

С.В. Горайнов✉

000 «Берингер Ингельхайм», Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Ингибиторы тирозинкиназы (ИТК) являются стандартом лечения EGFR-положительного метастатического немелкоклеточного рака легкого (мНМРЛ). Разные поколения ИТК отличаются по своим свойствам. Сейчас отсутствуют результаты прямых сравнительных клинических испытаний ИТК II поколения афатиниба и ИТК III поколения осимертиниба. В этой ситуации получить необходимые доказательства можно при помощи сетевого метаанализа.

Цель. Сравнить афатиниб и осимертиниб по влиянию на общую выживаемость (ОВ) в 1-й линии лекарственного лечения EGFR-положительного мНМРЛ.

Информация об авторе / Information about the author

✉Горайнов Сергей Вадимович – 000 «Берингер Ингельхайм», ст. менеджер по доступу на рынок. E-mail: sergey.goryaynov@gmail.com; ORCID: 0000-0002-6884-3499

✉Sergey V. Goryaynov – Boehringer Ingelheim LLC, senior market access manager. E-mail: sergey.goryaynov@gmail.com; ORCID: 0000-0002-6884-3499

Материалы и методы. Поиск исследований для построения сети доказательств проводился в базах Medline, CT.gov и EU-CTR. Конечной точкой являлась ОВ, представленная в виде относительного риска (ОР) смерти от всех причин. Исследование состояло из базового анализа и двух анализов чувствительности, выделенных на основании строгости критериев соблюдения допущения транзитивности. Сетевой метаанализ выполнен с использованием модели случайного эффекта. Результаты рассчитывались в общей популяции и подгруппах согласно типу EGFR-мутации, наличию метастазов в центральной нервной системе и баллу по шкале ECOG. Статистический анализ проводился в приложении R с использованием пакета netmeta.

Результаты. Всего для анализа отобрано 14 исследований. В общей популяции не имелось статистически значимой разницы между афатинибом и осимертинибом по влиянию на ОВ ни в основном анализе, ни в 1-м анализе чувствительности: ОР 1,06 [0,79; 1,41], $p=0,697$ и 1,08 [0,83; 1,41], $p=0,561$ соответственно. С ними согласовывались результаты сравнения ИТК II поколения в целом с осимертинибом во 2-м анализе чувствительности: ОР 1,03 [0,81; 1,31], $p=0,834$. Результаты анализа во всех подгруппах полностью согласовывались друг с другом и с анализом в общей популяции. Ни в одном из анализов в сети не было статистически значимой гетерогенности/рассогласованности.

Закключение. Афатиниб и осимертиниб обладают схожей эффективностью по влиянию на ОВ в 1-й линии лекарственного лечения EGFR-положительного мНМРЛ.

Ключевые слова: рак легкого, ингибиторы тирозинкиназы, выживаемость, афатиниб, осимертиниб

Для цитирования: Горяйнов С.В. Сравнение влияния афатиниба и осимертиниба на общую выживаемость в 1-й линии лекарственного лечения EGFR-положительного метастатического немелкоклеточного рака легкого: сетевой метаанализ. Современная Онкология. 2021; 23 (3): 408–417. DOI: 10.26442/18151434.2021.3.201111

ORIGINAL ARTICLE

Comparison of afatinib and osimertinib effect on overall survival in first-line drug treatment of EGFR-positive metastatic non-small cell lung cancer: network meta-analysis

Sergey V. Goryaynov✉

Boehringer Ingelheim LLC, Moscow, Russia

Abstract

Background. Tyrosine kinase inhibitors (TKIs) are the standard of treatment of EGFR-positive metastatic non-small cell lung cancer (mNSCLC). Different TKI generations have different properties. Currently there are no results of head-to-head clinical trials of II generation TKI afatinib against III generation TKI osimertinib. In such case network meta-analysis (NMA) can be used for evidence synthesis.

Aim. To compare afatinib and osimertinib effect on overall survival (OS) in first-line drug treatment of EGFR-positive mNSCLC.

Materials and methods. Search of trials to build evidence network was done in Medline, CT.gov, and EU-CTR. Endpoint was OS measured as hazard ratio (HR) of all-cause death. Analysis was split into base case analysis and two sensitivity analyses depending on criteria of transitivity. Random effect model was used for NMA. Results were analyzed in overall population and subgroups according to the type of EGFR-mutation, ECOG score, and presence of CNS metastases. Statistical analysis was done in R with netmeta package.

Results. Fourteen trials were included in the study. There was no statistically significant difference regarding OS between afatinib and osimertinib in overall population neither in base case nor in first sensitivity analysis: HR 1.06 [0.79; 1.41], $p=0.697$ and 1.08 [0.83; 1.41], $p=0.561$, respectively. Results of comparison of II generation TKIs against osimertinib in second sensitivity analysis were consistent: HR 1.03 [0.81; 1.31], $p=0.834$. Results in all subgroups were consistent with each other and overall population. There was no statistically significant heterogeneity/inconsistency in the network in any of the analyses.

Conclusion. Afatinib and osimertinib have similar efficacy regarding OS in first-line drug treatment of EGFR-positive mNSCLC.

Keywords: lung cancer, tyrosine kinase inhibitors, survival, afatinib, osimertinib

For citation: Goryaynov SV. Comparison of afatinib and osimertinib effect on overall survival in first-line drug treatment of EGFR-positive metastatic non-small cell lung cancer: network meta-analysis. Journal of Modern Oncology. 2021; 23 (3): 408–417. DOI: 10.26442/18151434.2021.3.201111

Введение

Первичный рак легкого является лидирующей причиной смерти от онкологических заболеваний во всем мире [1]. Его основной морфологической формой считается немелкоклеточный рак легкого, на долю которого приходится 80–90% всех случаев, при этом у большинства пациентов заболевание протекает с метастазированием (мНМРЛ). Выявлено несколько молекулярных онкогенных механизмов мНМРЛ, одним из которых являются активирующие (сенситизирующие) мутации гена рецептора эпидермального фактора роста (EGFR). Они приводят к лиганднезависимой активации тирозинкиназы EGFR и последующего сигнального пути, что инициирует опухолевый процесс [2, 3]. Около 90% всех

EGFR-мутаций приходится на делецию в экзоне 19 (del 19) и точечную мутацию в экзоне 21, ведущую к замене лейцина на аргинин в кодоне 858 (L858R) [1]. Распространенность EGFR-мутаций различается между этническими группами: в азиатской популяции она значительно выше, чем в европейской, – в среднем 39 и 17% соответственно [1, 4].

Стандартом лечения EGFR-положительного мНМРЛ являются ингибиторы тирозинкиназы (ИТК) [1]. Каждое новое поколение ИТК по свойствам отличается от предыдущего, что теоретически обещает больший потенциал замедления EGFR-опосредованного опухолевого роста и, следовательно, улучшение результатов лечения мНМРЛ. Gefitinib и erlotinib – представители ИТК I поколе-

ния (1G) и обеспечивают обратимую блокаду передачи сигнала с EGFR. Афатиниб – наиболее распространенный представитель ИТК II поколения (2G) и по сравнению с ИТК IG обеспечивает необратимый характер блокады передачи сигнала с EGFR и эффективен в отношении большего количества его разновидностей. Афатиниб продемонстрировал большую длительность выживаемости без прогрессирования (ВБП) по сравнению с gefитинибом [5]. Осимертиниб относится к ИТК III поколения (3G) и по сравнению с афатинибом обладает большей селективностью к мутантным вариантам EGFR и меньшей – к рецепторам дикого типа. Таким образом, сравнение клинической эффективности афатиниба и осимертиниба представляет клинический интерес. На текущий момент нет прямых сравнительных клинических испытаний этих препаратов. В такой ситуации выходом является синтез доказательств при помощи сетевого метаанализа (СМА).

Цель СМА – сравнение влияния афатиниба и осимертиниба на общую выживаемость (ОВ) в 1-й линии медикаментозного лечения EGFR-положительного мНМРЛ.

Материалы и методы

Поиск исследований. Поиск исследований для построения сети доказательств проводился в базах Medline, ClinicalTrials.gov и EU-CTR в пошагово повторяющейся манере. Начиная с препаратов, являвшихся объектом сравнения, анализировались контрольные группы отобранных исследований и определялись препараты следующего порядка, подходящие для использования в качестве промежуточных звеньев в сети. Для них поиск повторялся. Он продолжался до замыкания сети или обрыва отдельного пути сравнения в ней. Поиск в Medline был ограничен по типу публикации, рандомизированными и контролируемые испытаниями, поиск в ClinicalTrials.gov – интервенционными исследованиями. Каких-либо других ограничений при поиске (язык, год, формат публикации и т.д.) не имелось. Разные записи и публикации, относящиеся к одному и тому же исследованию, учитывались как одно исследование. В случае необходимости для отобранных исследований проводился дополнительный бессистемный поиск необходимых данных, если они отсутствовали в первично найденных публикациях/записях. Формальной оценки риска систематических ошибок в отобранных исследованиях не проводилось.

Отбор исследований. Критериями отбора исследований являлись: дизайн параллельного рандомизированного контролируемого испытания (РКИ), участие пациентов только с подтвержденным EGFR-положительным мНМРЛ, отсутствие предшествующей лекарственной терапии по поводу заболевания, для исследуемых препаратов – использование только в виде монотерапии в одобренных режимах и дозировках (афатиниб 40 мг 1 раз в день, осимертиниб 80 мг 1 раз в день). Исследования исключались, если они не изучали необходимую конечную точку или соответствующие результаты отсутствовали.

Транзитивность. Соблюдение допущения транзитивности оценивалось на основании сравнения распределения в сети доказательств переменных, являвшихся прогностическими и/или модификаторами эффекта лечения (прогностическая составляющая), и оценки идентичности контрольного лечения, через которое соединялись соседние звенья сети (контрольная составляющая)¹. К прогностическим переменным относились: гистологический тип опухоли, тип EGFR-мутации, балл по шкале ECOG и наличие метастазов в центральной нервной системе (мЦНС). Модификаторы эффекта определялись на основании оценки результатов

отобранных исследований. Их признаками являлись значимая гетерогенность результатов в зависимости от категории переменной² и/или результаты тестирования на статистическое взаимодействие. Распределение переменных оценивалось на основании их исходных значений. Идентичность контрольного лечения оценивалась на основании сравнения вида используемых препаратов и режимов их дозирования.

Конечная точка. Единственной конечной точкой исследования была ОВ, выраженная в виде относительного риска (ОР)³ смерти от любой причины.

Извлечение данных. Использовались только публично доступные источники информации, запросов информации напрямую у исследователей не было. Для статистического анализа из отобранных исследований извлекались соответствующие точечная оценка ОР и доверительный интервал (ДИ), полученные в анализе выживания. Учитывались только результаты анализа «по намерению лечить». При наличии у исследования результатов нескольких анализов, сделанных в разное время, использовался наиболее поздний из них.

Статистический анализ. Исследование состояло из базового анализа и двух анализов чувствительности, которые различались выборкой исследований, составлявших сеть доказательств. Разделение на анализы сделано по результатам поиска и оценки транзитивности и основывалось на строгости критериев ее соблюдения и количестве сделанных при этом допущений. Результаты рассчитывались в общей популяции и подгруппах в зависимости от типа EGFR-мутации, наличия мЦНС и балла по шкале ECOG. Значения исходных характеристик рассчитывались как средние взвешенные значения для исследований, составлявших выборку для конкретной пары сравнения. Взвешивание исследований осуществлялось исходя из доли их выборки в общей. При расчете ОР афатиниб находился в числителе, осимертиниб – в знаменателе.

Результаты СМА получены при помощи модели случайного эффекта и представлены в виде точечной оценки и 95% ДИ. Тестирование гипотезы проводилось при помощи z-теста. Гетерогенность и несогласованность в сети доказательств оценивались при помощи I² и Q-теста. Статистический анализ выполнен в приложении R (версия 4.0.5) с использованием пакета netmeta (версия 1.3-0). Данные для анализа подготовлены в Microsoft Excel.

Результаты

Результаты поиска. Всего для СМА отобраны 14 исследований, в которых суммарно участвовали 3704 пациента (рис. 1). Они включали в себя 3 исследования афатиниба (LUX Lung-3, LUX Lung-6, LUX Lung-7), 2 исследования осимертиниба (FLAURA, FLAURA China), 4 исследования gefитиниба (First-SIGNAL, IPASS, NEJ002, WJTOG3405), 3 исследования эрлотиниба (ENSURE, EORTAC, OPTIMAL), 1 исследование икотиниба (CONVINCE) и 1 исследование дакомитиниба (ARCHER 1050) [5–28]. В исследованиях First-SIGNAL и IPASS только часть пациентов имели EGFR-положительный статус, поэтому использовались только соответствующие подгруппы из них. Средний возраст участников в отобранных исследованиях составил 60 лет, участниками были преимущественно женщины (68%), которые относились к азиатской этнической группе (83%). Подавляющее большинство имели мНМРЛ в форме аденокарциномы (96%) и функциональный статус по ECOG 0 или 1 балл (32 и 64% соответственно). Подавляющее большинство EGFR-мутаций представлено основными вариантами del 19 и L858R (55 и 41% соответственно). Редкие EGFR-мутации и мЦНС имелись у 6 и 12% соответственно⁴.

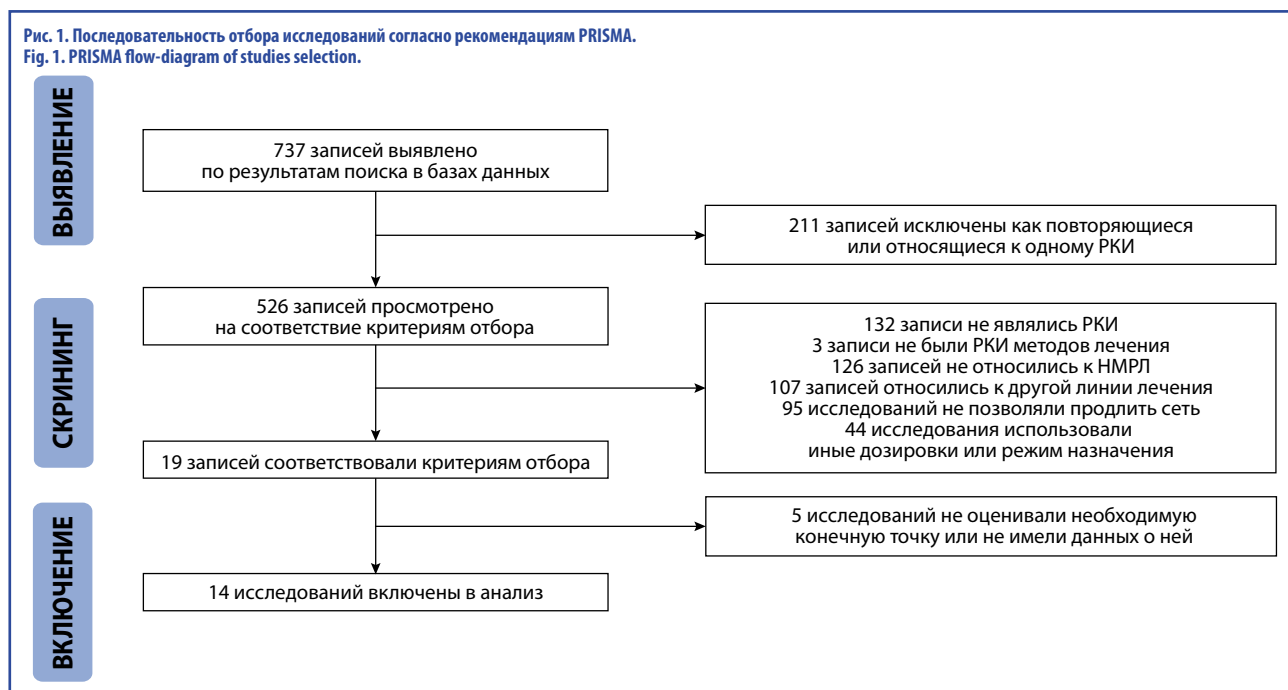
¹Разделение транзитивности на составляющие части условно и используется только здесь для упрощения представления и оценки этого допущения. Такой подход не является общепризнанным.

²Частичное перекрытие ДИ категорий переменной с выпадением точечной оценки одной категории из ДИ другой.

³Здесь и далее подразумевается отношение мгновенных рисков (англ. hazard ratio), являющееся мерой связи между переменными в анализе выживания.

⁴Оценка на основе наблюдаемых значений, так как соответствующие данные были представлены не во всех исследованиях.

Рис. 1. Последовательность отбора исследований согласно рекомендациям PRISMA.
Fig. 1. PRISMA flow-diagram of studies selection.



Все исследования обладали схожим дизайном с двумя группами (табл. 1). Исследование FLAURA отличалось от остальных смешанным лечением, применяемым в контрольной группе: 34% пациентов получали эрлотиниб, 66% – гефитиниб. Большинство исследований являлись открытыми, а наступление клинических событий в них подтверждалось независимым ослепленным комитетом. Основные критерии включения участников также были схожими. Во всех исследованиях в том или ином виде было возможным участие пациентов с редкими EGFR-мутациями: в LUX Lung-3, LUX Lung-6 и NEJ002 наличие редких мутаций допускалось независимо от их сочетания с основными типами; в ARCHER 1050, FLAURA и FLAURA China наличие редких мутаций допускалось только в сочетании с основными; в остальных исследованиях наличие редких мутаций не учитывалось критериями включения/исключения, следовательно, никак не ограничивалось, но в большинстве случаев было возможным только в сочетании с основными видами, наличие которых являлось обязательным. За исключением ARCHER 1050, все исследования допускали участие пациентов с бессимптомными или стабильными мЧНС. Участники с симптоматическими или требующими лечения мЧНС исключались. Основной характеристикой, по которой отобранные исследования различались, являлся этнический состав их выборок: в исследовании EURTAC участвовала выборка с исключительно европейской этнической принадлежностью; в исследованиях CONVINCe, ENSURE, First-SIGNAL, FLAURA China, IPASS, LUX Lung-6, NEJ002, OPTIMAL и WJTOG3405 участвовали выборки с исключительно азиатской этнической принадлежностью; в исследованиях ARCHER 1050, FLAURA, LUX Lung-3 и LUX Lung-7 выборки были этнически смешанными.

Признаки модификации эффекта лечения в отношении ОБ обнаружены в исследованиях ARCHER 1050, FLAURA, LUX Lung-3, LUX Lung-6 и LUX Lung-7. Полный список переменных, распределение которых учитывалось при оценке транзитивности, включал: возраст, этническую принадлежность, гистологический тип опухоли, тип EGFR-мутации, балл по шкале ECOG и наличие мЧНС.

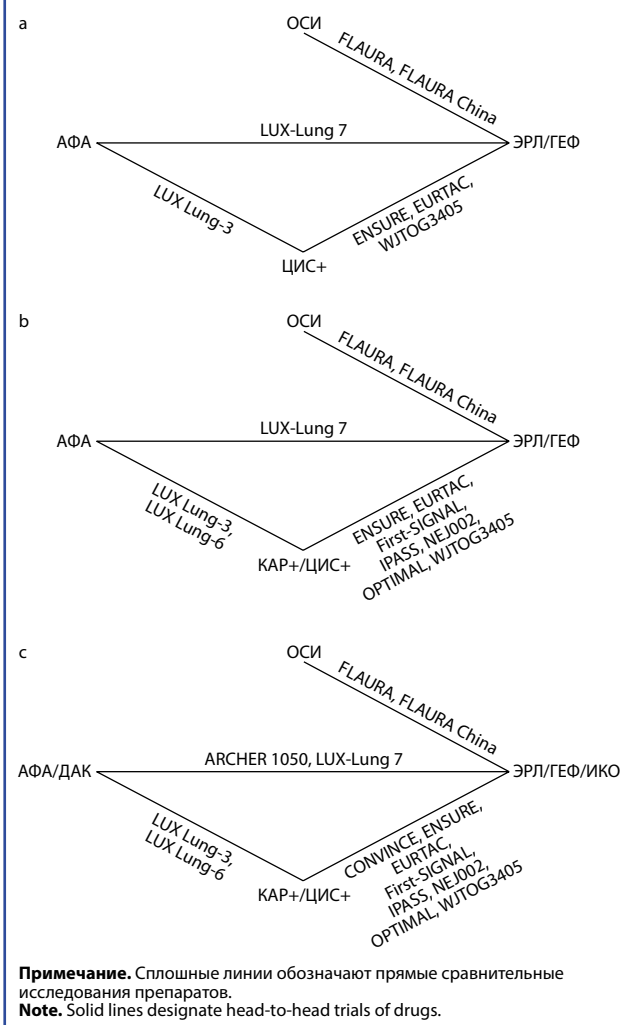
Сеть доказательств и транзитивность. Схема сети доказательств, сформированная по результатам поиска, представлена на рис. 2. Она позволяла выполнить сравнение афатиниба и осимертиниба двумя путями: в первом случае они сравнивались через общий контроль в виде ИТК IG, во вто-

ром использовалось дополнительное промежуточное звено в виде химиотерапии (ХТ). Характеристики исследования FLAURA были ведущими при построении сети. Смешанный характер контрольного лечения в нем являлся источником неопределенности в отношении контрольной составляющей транзитивности: требовалось наличие аналогичного смешанного контроля в исследованиях для соответствующего примыкающего звена сети, однако в них контролем был какой-либо один препарат – только эрлотиниб или только гефитиниб. Для построения сети доказательств сделано допущение, что эрлотиниб и гефитиниб обладают схожей эффективностью. Обоснованность этого допущения подтверждена двумя способами. Результаты прямого сравнительного РКИ гефитиниба и эрлотиниба CTONG 0901 показали отсутствие между ними статистически значимой разницы по влиянию на ОБ при EGFR-положительном мНМРЛ: ОР 0,84 [ДИ 0,63; 1,13], $p=0,250$ [29]. СМА гефитиниба и эрлотиниба с использованием отобранных в результате поиска исследований также показал отсутствие статистически значимой разницы по влиянию на ОБ: ОР 1,02 [0,78; 1,35], $p=0,874$. Схожая эффективность эрлотиниба и гефитиниба была единственным допущением в отношении транзитивности в базовом анализе.

Этническая группа являлась модификатором эффекта во FLAURA, что влияло на прогностическую составляющую транзитивности. Вместе с тем именно по этой характеристике отобранные исследования значительно различались между собой. Из-за этого исследования в базовом анализе подобраны таким образом, чтобы обеспечивать схожее распределение этнической принадлежности в сети. В базовый анализ вошли исследования ENSURE, EURTAC, FLAURA, FLAURA China, LUX Lung-3, LUX Lung-7 и WJTOG3405. Итоговое распределение исходных характеристик в сети было сопоставимым (табл. 2). Несмотря на возможность участия пациентов со стабильными мЧНС практически во всех исследованиях, во многих из них информация о доле пациентов с ними не представлена. То же самое касалось редких мутаций: информация о доле пациентов с ними отсутствовала в большинстве случаев. Оценка распределения этих переменных затруднена, однако принципиальная схожесть критериев отбора пациентов по таким переменным в исследованиях позволяет допускать, что их отсутствие является полностью случайным и не ведет к систематическим различиям по сравнению с исследованиями, представившими соответствующие значения.

Таблица 1. Характеристики отобранных исследований Table 1. Characteristics of the included studies							
	ARCHER 1050	CONVINCE	ENSURE	EURTAC	First-SIGNAL	FLAURA	FLAURA China
Группа (n)	ДАК (227) ГЕФ (225)	ИКО (148) ЦИС+ (137)	ЭРП (110) ЦИС+ (107)	ЭРП (86) ЦИС+ (87)	ГЕФ (26) ЦИС+ (16)	ОСИ (279) ЭРП/ГЕФ (277)	ОСИ (71) ГЕФ (65)
Лечение	Да	Да	Да	Да	Да	Да	Да
Контроль	Открытое	Открытое	Открытое	Открытое	Открытое	Открытое	Двойное
Стратифицированная рандомизация	Да	Да	Да	Да	Да	Да	Да
Ослепление	Открытое	Открытое	Открытое	Открытое	Открытое	Открытое	Двойное
Независимый комитет для подтверждения событий	Да	Да	Да	Да	Да	Да	Да
Основные критерии включения	≥ 20, оба Смешанная Аденокарцинома	> 18, оба Азиатская Аденокарцинома	≥ 18, оба Азиатская Не ограничивалось	> 18, оба Европейская Не ограничивалось	18–75, оба Азиатская Аденокарцинома	≥ 18, оба Смешанная Аденокарцинома или смешанная с преобладанием аденокарциномы	≥ 18, оба Азиатская Аденокарцинома или смешанная с преобладанием аденокарциномы
Этническая группа	Да	Да	Да	Да	Да	Да	Да
Гистологический тип	III/IV 0–1	III/IV 0–2	III/IV 0–2	III/IV 0–1	III/IV 0–2	III/IV 0–1	III/IV 0–1
Гистологическое подтверждение	Да	Да	Да	Да	Да	Да	Да
Стадия	III/IV 0–1	III/IV 0–2	III/IV 0–2	III/IV 0–1	III/IV 0–2	III/IV 0–1	III/IV 0–1
Редкие EGFR-мутации	Да, в сочетании с основными	Не ограничивалось	Не ограничивалось	Не ограничивалось	Не ограничивалось	Да, в сочетании с основными	Да, в сочетании с основными
мЦНС	Нет	Да, стабильные	Да, стабильные	Да, стабильные	Да, стабильные	Да, стабильные	Да, стабильные
Модификаторы эффекта лечения	Возраст	–	–	–	–	Этническая группа Тип EGFR-мутации	–
	IPASS	LUX Lung-3	LUX Lung-6	LUX Lung-7	NEJ002	OPTIMAL	WJTOG3405
Группа (n)	ГЕФ (132) КАР+ (129)	АФА (230) ЦИС+ (115)	АФА (242) ЦИС+ (122)	АФА (160) ГЕФ (159)	ГЕФ (114) КАР+ (114)	ЭРП (82) КАР+ (72)	ГЕФ (86) ЦИС+ (86)
Лечение	Да	Да	Да	Да	Да	Да	Да
Контроль	Открытое	Открытое	Открытое	Открытое	Открытое	Открытое	Открытое
Стратифицированная рандомизация	Да	Да	Да	Да	Да	Да	Да
Ослепление	Открытое	Открытое	Открытое	Открытое	Открытое	Открытое	Открытое
Независимый комитет для подтверждения событий	Нет	Да	Да	Да	Да	Нет	Нет
Основные критерии включения	≥ 18, оба Азиатская Аденокарцинома	≥ 18, оба Смешанная Аденокарцинома или смешанная с преобладанием аденокарциномы	≥ 18, оба Азиатская Аденокарцинома или смешанная с преобладанием аденокарциномы	≥ 18, оба Смешанная Аденокарцинома или смешанная с преобладанием аденокарциномы	20–75, оба Азиатская Не ограничивалось	≥ 18, оба Азиатская Не ограничивалось	< 75, оба Азиатская Не ограничивалось
Возраст, пол	Да	Да	Да	Да	Да	Да	Да
Популяция	III/IV 0–2	III/IV 0–1	III/IV 0–1	III/IV 0–1	III/IV 0–1	III/IV 0–2	III/IV 0–1
Гистологический тип	Да, независимо от основных Да, стабильные	Да, независимо от основных Да, стабильные	Да, независимо от основных Да, стабильные	Да, независимо от основных Да, стабильные	Да, независимо от основных Да, стабильные	Да, независимо от основных Да, стабильные	Да, независимо от основных Да, стабильные
Морфологическое подтверждение	Да	Да	Да	Да	Да	Да	Да
Стадия	III/IV 0–2	III/IV 0–1	III/IV 0–1	III/IV 0–1	III/IV 0–1	III/IV 0–2	III/IV 0–1
Редкие EGFR-мутации	Да, независимо от основных	Да, независимо от основных	Да, независимо от основных	Да, независимо от основных	Да, независимо от основных	Да, независимо от основных	Да, независимо от основных
мЦНС	Да, стабильные	Да, стабильные	Да, стабильные	Да, стабильные	Да, стабильные	Да, стабильные	Да, стабильные
Модификаторы эффекта лечения	–	Тип EGFR-мутации	Тип EGFR-мутации	Возраст Балл по ECOG	–	–	–
Примечание. Здесь и далее на рис. 2, 3, в табл. 2: АФА – афатиниб, ДАК – дакомитиниб, ГЕФ – гефитиниб, ИКО – иконтиниб, КАР – карболатин, ОСИ – осимертиниб, ЦИС – цисплатин, ЭРП – эрлотиниб.							

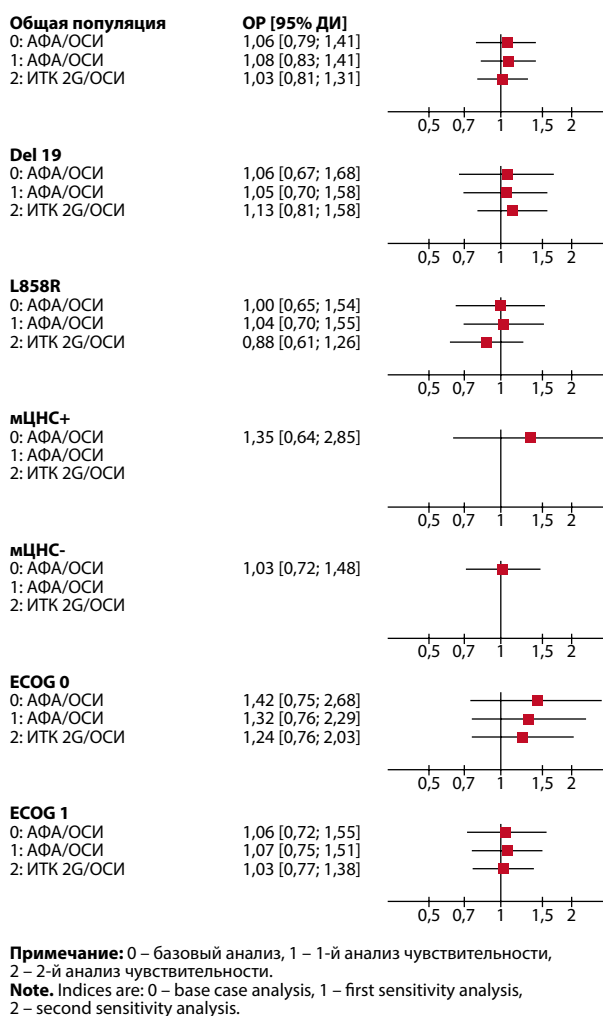
Рис. 2. Сеть доказательств в базовом анализе (a), 1-м анализе чувствительности (b) и 2-м анализе чувствительности (c).
Fig. 2. Evidence network in the base case analysis (a), first sensitivity analysis (b), and second sensitivity analysis (c).



Влияние этнической принадлежности на результаты СМА изучалось в 1-м анализе чувствительности. В нем любые различия в распределении этой переменной игнорировались, что по сравнению с базовым анализом позволило добавить в сеть исследования First-SIGNAL, IPASS, LUX Lung-6, NEJ002 и OPTIMAL. Для этого дополнительно потребовалось ослабление контрольной части транзитивности в паре сравнения ИТК 1G с ХТ: в базовом анализе использовались только исследования с ХТ на основе цисплатина, тогда как в добавленных исследованиях в качестве контроля также использовалась ХТ на основе карбоплатина, что приводило к появлению еще одного смешанного контрольного лечения. Как и в базовом анализе, для преодоления этой проблемы сделано допущение о схожей эффективности ХТ на основе цисплатина и карбоплатина. Обоснованность этого допущения подтверждается результатами двух метаанализов, выполненных Кокрановским сообществом, которые продемонстрировали отсутствие статистически значимой разницы между этими режимами ХТ по влиянию на ОВ при мНМРЛ: ОР 1,08 [0,96; 1,21] и 0,99 [0,82; 1,20] [30, 31]. Распределение исходных характеристик в 1-м анализе чувствительности было сравнимым, за исключением этнической принадлежности.

Влияние допущения о схожей эффективности ИТК 1G на результаты СМА дополнительно изучалось во 2-м анализе чувствительности. Допущение было расширено и предполагало, что все препараты, относящиеся к какому-либо одному поколению ИТК, обладают схожей эффективностью. Это позволило добавить в сеть исследования икотиниба и дако-

Рис. 3. Форест-диаграмма результатов СМА.
Fig. 3. Forest-plot of the network meta-analysis results.



митиниба, относящихся к ИТК 1G и 2G соответственно, но не соответствовавших критериям транзитивности в базовом анализе. По сравнению с 1-м анализом чувствительности, во 2-м добавлены исследования CONVINCENCE и ARCHER 1050. В обоих случаях допущение о равенстве представителей одного поколения ИТК было обоснованным. СМА с использованием отобранных в результате поиска исследований показал отсутствие статистически значимой разницы по влиянию на ОВ при сравнении икотиниба как с эрлотинибом, так и с гефитинибом: ОР 0,97 [0,67; 1,39], $p=0,850$ и 0,94 [ДИ 0,67; 1,34], $p=0,746$ соответственно. Аналогичным образом СМА показал отсутствие статистически значимой разницы между дакомитинибом и афатинибом по влиянию на ОВ: ОР 0,87 [0,61; 1,24], $p=0,440$. Картина распределения исходных характеристик во 2-м анализе чувствительности повторяла 1-й с дополнительными различиями в распределении мЦНС. Из-за допущения, лежавшего в основе 2-го анализа чувствительности, речь в нем шла не о сравнении афатиниба и осимертиниба, а о сравнении ИТК 2G в целом с осимертинибом.

ОВ в общей популяции. Результаты СМА представлены на рис. 3. В базовом анализе в общей популяции между афатинибом и осимертинибом не было статистически значимой разницы по влиянию на ОВ: ОР 1,06 [0,79; 1,41], $p=0,697$. При этом не было статистически значимой гетерогенности/рассогласованности: $I^2=0\%$, $p=0,737$. Схожие результаты получены в ходе 1-го анализа чувствительности: ОР 1,08 [0,83; 1,41], $p=0,561$ ($I^2=0\%$, $p=0,941$). В ходе 2-го анализа

Таблица 2. Распределение исходных характеристик в сети доказательств
Table 2. Distribution of baseline characteristics in the evidence network

	Базовый анализ				Анализ чувствительности 1				Анализ чувствительности 2			
Пара сравнения (звено сети)	ОСИ	АФА	АФА	ЭРЛ/ГЕФ	ОСИ	АФА	АФА	ЭРЛ/ГЕФ	ОСИ	АФА/ДАК	АФА	ЭРЛ/ГЕФ/ИКО
Лечение	ЭРЛ/ГЕФ	ГЕФ	ЦИС+	ЦИС+	ЭРЛ/ГЕФ	ГЕФ	ЦИС+	КАР+/ЦИС+	ЭРЛ/ГЕФ	ГЕФ	ЦИС+	КАР+/ЦИС+
Контроль	ЭРЛ/ГЕФ	ГЕФ	ЦИС+	ЦИС+	ЭРЛ/ГЕФ	ГЕФ	ЦИС+	КАР+/ЦИС+	ЭРЛ/ГЕФ	ГЕФ	ЦИС+	КАР+/ЦИС+
Число исследованных пациентов	2 692	1 319	1 345	3 562	2 692	1 319	2 709	7 1247	2 692	2 771	2 709	8 1532
Средний возраст, лет	63	63	61	61	63	63	60	60	63	62	60	59
Мужчины, %	36	38	35	33	36	38	35	31	36	39	35	31
Никогда не курили, %	66	66	68	69	66	66	73	74	66	65	73	75
Этническая группа, %												
Европейская	29	32	26	31	29	32	13	14	29	27	13	11
Азиатская	69	57	72	69	69	57	86	86	69	68	86	89
ECOG, балл, %												
0	36	31	39	35	36	31	31	35	36	31	31	–
1	64	69	61	58	64	69	69	59	64	69	69	–
Аденокарцинома, %	99	99	100	95	99	99	100	94	99	100	100	95
Тип EGFR-мутации, %												
Del 19	55	58	49	57	55	58	50	55	55	59	50	55
L858R	37	42	40	43	37	42	39	43	37	41	39	44
мЦНС, %	22	16	13	–	22	16	13	–	22	7	13	–

чувствительности между ИТК 2G и осимертинибом также не было статистически значимой разницы по влиянию на ОВ: ОР 1,03 [0,81; 1,31], $p=0,834$ ($I^2=0\%$, $p=0,940$).

ОВ в зависимости от типа EGFR-мутации. Результаты анализа в подгруппах согласно типу EGFR-мутации согласовывались с результатами в общей популяции. Среди пациентов с del 19 между афатинибом и осимертинибом не было статистически значимой разницы по влиянию на ОВ: ОР 1,06 [0,67; 1,68], $p=0,788$ в базовом анализе ($I^2=18\%$, $p=0,303$) и 1,05 [0,70; 1,58], $p=0,822$ в 1-м анализе чувствительности ($I^2=16\%$, $p=0,304$). При сравнении ИТК 2G с осимертинибом во 2-м анализе чувствительности также не выявлено статистически значимой разницы по влиянию на ОВ: ОР 1,13 [0,81; 1,58], $p=0,471$ ($I^2=5\%$, $p=0,400$).

Схожим образом, среди пациентов с L858R между афатинибом и осимертинибом не было статистически значимой разницы по влиянию на ОВ: ОР 1,00 [0,65; 1,54], $p=0,997$ в базовом анализе ($I^2=0\%$, $p=0,934$) и 1,04 [0,70; 1,55], $p=0,837$ в 1-м анализе чувствительности ($I^2=0\%$, $p=0,863$). Результаты сравнения ИТК 2G с осимертинибом во 2-м анализе чувствительности также показали отсутствие между ними статистически значимой разницы по влиянию на ОВ: ОР 0,88 [0,61; 1,26], $p=0,475$ ($I^2=0\%$, $p=0,627$).

ОВ в зависимости от наличия мЦНС. В подгруппах согласно наличию мЦНС был возможен только базовый анализ, а сеть позволяла только один путь сравнения препаратов. Ни среди пациентов с мЦНС, ни среди пациентов без них не выявлено статистически значимой разницы между афатинибом и осимертинибом по влиянию на ОВ: ОР 1,35 [0,64; 2,85], $p=0,435$ и 1,03 [0,72; 1,48], $p=0,870$ соответственно.

ОВ в зависимости от балла ECOG. В подгруппе с ECOG 0 в базовом анализе сеть позволяла только один способ сравнения. В нем между афатинибом и осимертинибом не было статистически значимой разницы по влиянию на ОВ: ОР 1,42 [0,75; 2,68], $p=0,279$. С ним согласовывались результаты обоих анализов чувствительности: ОР 1,32 [0,76; 2,29], $p=0,328$ ($I^2=0\%$, $p=0,823$) и 1,24 [0,76; 2,03], $p=0,388$ ($I^2=0\%$, $p=0,900$) соответственно.

Результаты в подгруппе с ECOG 1 были схожими: ОР 1,06 [0,72; 1,55], $p=0,765$ в базовом анализе ($I^2=0\%$, $p=0,874$), 1,07 [0,75; 1,51], $p=0,709$ в 1-м анализе чувствительности ($I^2=0\%$, $p=0,937$) и 1,03 [0,77; 1,38], $p=0,842$ – во 2-м анализе чувствительности ($I^2=0\%$, $p=0,967$).

Обсуждение

Целью проведенного СМА было получение доказательств для оценки сравнительной эффективности афатиниба и осимертиниба в отношении ОВ в 1-й линии лекарственного лечения EGFR-положительного мНМРЛ. Его результаты показали отсутствие статистически значимых различий между афатинибом и осимертинибом по этому показателю, что свидетельствует об их схожей эффективности. Этот вывод применим к сравнению афатиниба и осимертиниба как в общей популяции пациентов, так и в подгруппах, выделенных на основании типа EGFR-мутации, наличия бессимптомных мЦНС и функционального статуса по ECOG.

СМА является основным способом сравнения методов лечения при отсутствии прямых сравнительных клинических испытаний прежде всего из-за способности обеспечить низкий уровень систематической ошибки отбора и конфаундинга, но при условии соблюдения допущения транзитивности [32]. Транзитивность требует выполнения двух главных условий: распределение переменных, являющихся прогностическими и/или модификаторами эффекта лечения в сети доказательств, должно быть схожим, а контрольное лечение, соединяющее отдельные звенья сети, должно быть идентичным в соответствующих исследованиях. Главным источником неопределенности вокруг транзитивности была этническая принадлежность, которая одновременно считалась и модификатором эффекта во FLAURA, и переменной, по которой отобранные исследования различались между собой. В остальном исследования обладали принципиально схожими критериями включения/исключения пациентов, что позволяло предполагать отсутствие иных систематических различий между выборками в них. В пользу этого говорит сравнимое распределение всех наблюдаемых исходных характеристик в базовом анализе, полученное, несмотря на ограничение по исследованиям, которые составляли выборку в нем. Схожесть критериев отбора пациентов в исследованиях и сравнимое распределение исходных характеристик в сети доказательств в базовом анализе позволяли считать, что допущение транзитивности в нем соблюдено. Это подтверждалось отсутствием значимой гетерогенности и рассогласованности.

В отличие от базового анализа в 1-м анализе чувствительности распределение этнической принадлежности было неравномерным. Несмотря на это, его результаты пол-

ностью согласовывались с базовым анализом, при этом в сети также не имелось значимой гетерогенности/рассогласованности. Это дает основания предположить, что этническая принадлежность не имеет самостоятельного прогностического значения, а модификация эффекта лечения за счет нее, наблюдавшаяся во FLAURA, является ложноположительной из-за случайной ошибки и может быть проигнорирована. Влияние этнической принадлежности могло бы объясняться связанными с ней различиями в распределении типа EGFR-мутаций, но оно оставалось сравнимым. Таким образом, можно считать, что транзитивность в базовом и 1-м анализе чувствительности соблюдена в равной мере, и их результаты являются в равной мере достоверными. С учетом этого результаты 1-го анализа чувствительности обладают преимуществом в виде большей статистической точности, так как он включал большее количество исследований. Об этом свидетельствует меньшая ширина полученных ДИ. Результаты 2-го анализа чувствительности полностью согласовывались с базовым и 1-м анализом чувствительности, что валидировало справедливость допущений в отношении контрольной составляющей транзитивности. Одновременно это показало, что выводы о схожей эффективности афатиниба и осимертиниба по влиянию на ОВ справедливы в отношении всей группы ИТК 2G, применяемых при мНМРЛ в настоящее время. Согласованность 2-го анализа чувствительности с другими означает, что различия в распределении мЦНС в нем не оказали влияния на результаты. Это может объясняться, с одной стороны, недостаточной выраженностью этих различий, а с другой – возможной небольшой прогностической ценностью бессимптомных/стабильных мЦНС, отличающейся от симптоматических/активных. В поддержку последнего говорят результаты ретроспективного когортного исследования А. Steindl и соавт., в котором медиана ОВ у пациентов с бессимптомными мЦНС была больше, чем при симптоматических (11 и 7 мес соответственно; $p < 0,001$), а наличие неврологической симптоматики являлось независимой прогностической характеристикой, связанной с ОВ (ОР 1,39 [95% ДИ 1,23; 1,57], $p < 0,001$) [33].

Особенности подхода к контрольной составляющей транзитивности отражались в том, что структура сети доказательств в данном исследовании отличалась от того, что можно встретить в других СМА, посвященных теме EGFR-положительного мНМРЛ. В частности, упомянутое ранее исследование CTONG 0901, сравнивавшее гефи- и эрлотиниб, часто встраивается в сеть в качестве промежуточного звена [34–36]. Это ошибочный подход, поскольку данные препараты составляют единую группу во FLAURA и не могут быть разделены. В этом случае встраивание CTONG 0901 в сеть приводит к фактическому созданию дополнительного ложного и дублирующего пути непрямого сравнения. Еще одним отличием представленного СМА от других является использование окончательных результатов анализа ОВ отобранных исследований. Из-за большего числа анализируемых событий результаты последнего анализа могут значительно отличаться от первоначального, что, в свою очередь, может кардинально повлиять на результаты самого СМА. Например, в исследовании FLAURA окончательный анализ ОВ включал в себя в 2 раза больше событий, чем в 1-м анализе, а его результаты значительно отличались как по размеру эффекта от лечения, так и по выводам, сделанным на их основе. Использование наиболее поздних данных отобранных исследований обеспечивает большую статистическую точность и меньший риск случайной ошибки в результатах СМА. Количество подгрупп, проанализированных в данном СМА, также является преимуществом. В других исследованиях можно встретить результаты СМА в подгруппах согласно типу EGFR-мутации, однако подгруппы, согласно баллу ECOG и наличию мЦНС в них, не рассматривались [35, 37].

Представленный СМА фокусировался исключительно на изучении ОВ. Этот показатель обладает наибольшей клиниче-

ской значимостью, и влияние на него считается основной целью лечения мНМРЛ. Другие показатели, такие как ВБП и вероятность объективного ответа, являются суррогатными по отношению к ОВ. В мНМРЛ существует проблема с валидацией суррогатных конечных точек. В частности, ВБП, которая чаще всего используется в исследованиях, не является валидированной для этой цели в случае лечения с помощью ИТК [38–41]. Проблема валидации ВБП актуальна и для других областей онкологии, например почечно-клеточного рака [42–44]. В отсутствие надежных суррогатных показателей следует оценивать эффективность лечения по прямому влиянию на ОВ. Тем не менее отсутствие разницы между афатинибом и осимертинибом в отношении ОВ не означает отсутствия между ними различий по другим показателям, например той же ВБП. Это относится и к нежелательным явлениям, которые в представленном исследовании не анализировались.

Основными ограничениями проведенного исследования стали присущие СМА недостаток статистической чувствительности и обсервационный характер. Первая проблема усугубляется тем, что в большинстве отобранных исследований ОВ являлась второстепенной конечной точкой и они планировались без учета статистической чувствительности, достаточной для выявления эффекта препаратов в отношении этого показателя. Такая проблема еще более выражена в случае анализа в подгруппах из-за их меньшего размера по сравнению с общей выборкой. Преодолеть возможный дефицит статистической чувствительности можно за счет обновления результатов СМА при появлении новых исследований или проведения прямого сравнительного исследования афатиниба и осимертиниба с заложенной в него необходимой статистической чувствительностью. Риск систематической ошибки отбора и конфаундинга из-за обсервационного характера СМА является низким, поскольку соблюдено допущение транзитивности. Отдельного внимания заслуживает анализ в подгруппах, который традиционно связан с риском систематической ошибки отбора непосредственно в первичных исследованиях из-за природы выделения подгрупп из общей выборки, что может привести к искажению соответствующих результатов СМА. В этом исследовании оценить такой риск сложно из-за недостатка данных. С одной стороны, во всех отобранных исследованиях использовалась стратифицированная рандомизация, обеспечивающая сравнимость препаратов в их подгруппах, о чем косвенно свидетельствовали сопоставимые размеры групп внутри соответствующих категорий переменных в отобранных исследованиях. В частности, в 10 из 14 отобранных исследований тип EGFR-мутации являлся одним из стратифицирующих параметров. С другой стороны, одного этого недостаточно для оценки риска систематической ошибки отбора в подгруппах, и требуются развернутые исходные характеристики групп для каждой категории, которые не представлены. Риск систематической ошибки выявления и выбывания в результатах отобранных исследований был низким: в первом случае из-за природы использовавшейся конечной точки и наличия в большинстве исследований независимого комитета по оценке клинических событий, во втором – из-за использования анализа «по намерению лечить».

Обобщаемость результатов проведенного СМА ограничена аденокарциномой, основными типами EGFR-мутаций, ECOG 0–1 и бессимптомными/стабильными мЦНС. Это обусловлено тем, что в отобранных для него исследованиях не участвовали пациенты с иными гистологическими вариантами мНМРЛ и активными мЦНС, а доля пациентов с ECOG 2 и редкими мутациями была незначительной. При этом важно отметить, что влияние редких EGFR-мутаций на прогноз при мНМРЛ в сравнении с основными вариантами недостаточно изучено и остается неясным [45]. Также полученные результаты применимы исключительно к 1-й линии лечения и дозировкам афатиниба и осимертиниба, одобренным к использованию в настоящее время.

Раскрытие информации

Авторство. Сергей Горайнов спланировал и выполнил исследование, является единственным автором рукописи статьи и соответствует критериям авторства ICMJE. Он имеет доступ ко всем данным, использованным для анализа, и несет полную ответственность за точность и целостность анализа, одобрение всех версий текста рукописи, также является ответственным автором. В процессе проведения исследования и подготовки рукописи не получено какой-либо помощи ни от третьих лиц, ни от организаций.

Конфликт интересов и финансирование. Автор является сотрудником ООО «Берингер Ингельхайм» (Москва, Россия). Он не получал гонорара от ООО «Берингер Ингельхайм» или какого-либо другого финансирования, связанного с планированием и проведением исследования, а также подготовкой рукописи статьи.

Дополнительная информация. Компания «Берингер Ингельхайм ГмбХ» провела рецензирование статьи на предмет научной и медицинской точности, а также вопросов, касающихся соблюдения прав на интеллектуальную собственность.

Disclosure

Authorship. Sergey Goryaynov planned and conducted the study, is the only author of the manuscript and meets the ICMJE criteria for authorship. He has access to all data used for the analysis and is responsible for its accuracy and integrity, approval of all versions of the manuscript, and is also the corresponding author. No assistance was received from either third parties or organizations during conduction of the study or preparation of the manuscript.

Conflict of interest and funding. The author is an employee of Boehringer Ingelheim LLC (Russia, Moscow). He received no royalties from the employer, or any other funding related to the planning and conduct of the study, or preparation of the manuscript.

Additional Information. Boehringer Ingelheim GmbH reviewed the manuscript for medical and scientific accuracy as well as intellectual property considerations.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Planchard D, Popat S, Kerr K, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018;29(Suppl. 4):iv192-iv237.
- Ripamonti F, Albano L, Rossini A, et al. EGFR Through STAT3 Modulates Δ N63 α Expression to Sustain Tumor-Initiating Cell Proliferation in Squamous Cell Carcinomas. *J Cell Physiol.* 2013;228(4):871-8.
- Rosell R, Moran T, Queralt C, et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2009;361(10):958-67.
- Zhang YL, Yuan JQ, Wan KF, et al. The prevalence of EGFR mutation in patients with non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget.* 2016;7(48):78985-93.
- Park K, Tan EH, O'Byrne K, et al. Afatinib Versus Gefitinib as First-Line Treatment of Patients With EGFR Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer (LUX-Lung 7): A Phase 2B, Open-Label, Randomised Controlled Trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(5):577-89.
- Sequist LV, Yang JCH, Yamamoto N, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol.* 2013;31(27):3327-34.
- Wu YL, Zhou C, Hu CP, et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(2):213-22.
- Yang JCH, Wu YL, Schuler M, et al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol.* 2015;16(2):141-51.
- Paz-Ares L, Tan EH, O'Byrne K, et al. Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: overall survival data from the phase IIb LUX-Lung 7 trial. *Ann Oncol.* 2017;28(2):270-7.
- Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(2):113-25.
- Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med.* 2020;382(1):41-50.
- Cheng Y, He Y, Li W, et al. Osimertinib Versus Comparator EGFR TKI as First-Line Treatment for EGFR-Mutated Advanced NSCLC: FLAURA China, A Randomized Study. *Target Oncol.* 2021;16(2):165-76.
- Han JY, Park K, Kim SW, et al. First-SIGNAL: first-line single-agent ibrutinib versus gemcitabine and cisplatin trial in never-smokers with adenocarcinoma of the lung. *J Clin Oncol.* 2012;30(10):1122-8.
- Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 2009;361(10):947-57.
- Satouchi M, Ichinose Y, Nishiwaki Y, et al. Final Analysis of Overall Survival (OS) in the IPASS, an International Multicenter Phase III Study on Gefitinib and Carboplatin Paclitaxel for Treatment-naïve NSCLC Patients. *J JLC.* 2012;52:153-60.
- Yang J, Wu YL, Saijo N, et al. Efficacy Outcomes in First-line Treatment of Advanced NSCLC With Gefitinib (G) vs Carboplatin/paclitaxel (C/P) by Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Gene-copy Number Score and by Most Common EGFR Mutation Subtypes — Exploratory Data From IPASS. *Eur J Cancer.* 2011;47(Suppl. 1):S633.
- Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med.* 2010;362(25):2380-8.
- Inoue A, Kobayashi K, Maemondo M, et al. Updated overall survival results from a randomized phase III trial comparing gefitinib with carboplatin-paclitaxel for chemo-naïve non-small cell lung cancer with sensitive EGFR gene mutations (NEJ002). *Ann Oncol.* 2013;24(1):54-9.
- Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2010;11(2):121-8.
- Yoshioka H, Shimokawa M, Seto T, et al. Final overall survival results of WJTOG3405, a randomized phase III trial comparing gefitinib versus cisplatin with docetaxel as the first-line treatment for patients with stage IIIB/IV or postoperative recurrent EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2019;30(12):1978-84.
- Wu YL, Zhou C, Liang CK, et al. First-line erlotinib versus gemcitabine/cisplatin in patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: analyses from the phase III, randomized, open-label, ENSURE study. *Ann Oncol.* 2015;26(9):1883-9.
- Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(3):239-46.
- Khoozin S, Blumenthal GM, Jiang X, et al. U.S. Food and Drug Administration Approval Summary: Erlotinib for the First-Line Treatment of Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer With Epidermal Growth Factor Receptor Exon 19 Deletions or Exon 21 (L858R) Substitution Mutations. *Oncologist.* 2014;19(7):774-9.
- Zhou C, Wu YL, Chen G, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2011;12(8):735-42.
- Zhou C, Wu YL, Chen G, et al. Final overall survival results from a randomised, phase III study of erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment of EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802). *Ann Oncol.* 2015;26:1877-83.
- Shi YK, Wang L, Han BH, et al. First-line icotinib versus cisplatin/pemetrexed plus pemetrexed maintenance therapy for patients with advanced EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (CONVINCE): a phase 3, open-label, randomized study. *Ann Oncol.* 2017;28(10):2443-50.
- Wu YL, Cheng Y, Zhou X, et al. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(11):1454-66.
- Mok TS, Cheng Y, Zhou X, et al. Updated Overall Survival in a Randomized Study Comparing Dacomitinib with Gefitinib as First-Line Treatment in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer and EGFR-Activating Mutations. *Drugs.* 2021;81(2):257-66.

29. Yang JJ, Zhou Q, Yan HH, et al. A phase III randomised controlled trial of erlotinib vs gefitinib in advanced non-small cell lung cancer with EGFR mutations. *Br J Cancer*. 2017;116(5):568-74.
30. Griesinger F, Korol EE, Kayaniyl S, et al. Efficacy and safety of first-line carboplatin-versus cisplatin-based chemotherapy for non-small cell lung cancer: A meta-analysis. *Lung Cancer*. 2019;135:196-204.
31. Vasconcellos VF, Marta GN, da Silva EM, et al. Cisplatin Versus Carboplatin in Combination With Third-Generation Drugs for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;1(1):CD009256.
32. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. 2nd Edition. Chichester (UK): John Wiley & Sons, 2019; p. 285-320.
33. Steindl A, Yadavalli S, Gruber KA, et al. Neurological symptom burden impacts survival prognosis in patients with newly diagnosed non-small cell lung cancer brain metastases. *Cancer*. 2020;126(19):4341-52.
34. Holleman MS, Tinteren HV, Groen HJ, et al. First-line tyrosine kinase inhibitors in EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: a network meta-analysis. *Onco Targets Ther*. 2019;12:1413-21.
35. Zhao Y, Liu J, Cai X, et al. Efficacy and safety of first line treatments for patients with advanced epidermal growth factor receptor mutated, non-small cell lung cancer: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2019;367:15460.
36. Alanazi A, Yunusa I, Elenizi K, et al. Efficacy and safety of tyrosine kinase inhibitors in advanced non-small-cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutation: a network meta-analysis. *Lung Cancer Manag*. 2020;10(1):LMT43.
37. Kuan FC, Kuo LT, Che MC, et al. Overall survival benefits of first-line EGFR tyrosine kinase inhibitors in EGFR-mutated non-small-cell lung cancers: a systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer*. 2015;113(10):1519-28.
38. Shinno Y, Goto Y, Watanabe S, et al. Evaluation of time to failure of strategy as an alternative surrogate endpoint in patients with lung cancer with EGFR mutations. *ESMO Open*. 2018;3(7):e000399.
39. Lee CK, Davies L, Wu YL, et al. Gefitinib or Erlotinib vs Chemotherapy for EGFR Mutation-Positive Lung Cancer: Individual Patient Data Meta-Analysis of Overall Survival. *J Natl Cancer Inst*. 2017;109(6).
40. Hotta K, Suzuki E, Maio MD, et al. Progression-free survival and overall survival in phase III trials of molecular-targeted agents in advanced non-small-cell Lung Cancer. *Lung Cancer*. 2013;79(1):20-6.
41. Soria JC, Massard C, Le Chevalier T. Should progression-free survival be the primary measure of efficacy for advanced NSCLC therapy? *Ann Oncol*. 2010;21(12):2324-32.
42. Belin L, Tan A, De Rycke Y, et al. Progression-free survival as a surrogate for overall survival in oncology trials: a methodological systematic review. *Br J Cancer*. 2020;122(11):1707-14.
43. Hotte SJ, Bjarnason GA, Heng DY, et al. Progression-free survival as a clinical trial endpoint in advanced renal cell carcinoma. *Curr Oncol*. 2011;18(Suppl. 2):S11-S19.
44. Johnson KR, Liaw W, Lassere MND. Evaluating surrogacy metrics and investigating approval decisions of progression-free survival (PFS) in metastatic renal cell cancer: a systematic review. *Ann Oncol*. 2015;26(3):485-96.
45. Yoon HY, Ryu JS, Sim YS, et al. Clinical significance of EGFR mutation types in lung adenocarcinoma: A multi-centre Korean study. *PLoS One*. 2020;15(2):e0228925.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Результаты отобранных исследований, использованные для статистического анализа Results of the included trials used for statistical analysis							
	ARCHER 1050	CONVINCE	ENSURE	EURTAC	First-SIGNAL	FLAURA	FLAURA China
Общая популяция	0,75 [0,59; 0,95]	0,97 [0,72; 1,31]	0,91 [0,63; 1,31]	0,93 [0,64; 1,35]	1,04 [0,50; 2,18]	0,80 [0,64; 1,00]	0,85 [0,56; 1,29]
Del 19	0,85 [0,62; 1,16]	0,83 [0,55; 1,27]	0,79 [0,48; 1,30]	0,94 [0,57; 1,54]	–	0,68 [0,51; 0,90]	0,61 [0,32; 1,18]
L858R	0,67 [0,47; 0,94]	1,14 [0,74; 1,76]	1,05 [0,60; 1,84]	0,99 [0,56; 1,76]	–	1,00 [0,71; 1,40]	1,02 [0,59; 1,78]
мЦНС +	–	–	–	–	–	0,83 [0,53; 1,30]	0,95 [0,45; 1,97]
мЦНС -	–	–	–	–	–	0,79 [0,61; 1,01]	0,77 [0,47; 1,29]
ECOG 0	1,06 [0,67; 1,70]	–	–	–	–	0,93 [0,63; 1,37]	–
ECOG 1	0,70 [0,54; 0,92]	–	–	–	–	0,70 [0,54; 0,91]	0,73 [0,47; 1,15]
Примечание. Данные являются ОР и 95% ДИ. Note. Data are hazard ratio and 95% confidence interval.							

Результаты отобранных исследований, использованные для статистического анализа (Окончание) Results of the included trials used for statistical analysis (The ending)							
	IPASS	LUX-Lung 3	LUX-Lung 6	LUX-Lung 7	NEJ002	OPTIMAL	WJTOG3405
Общая популяция	1,00 [0,76; 1,33]	0,88 [0,66; 1,17]	0,93 [0,72; 1,22]	0,86 [0,66; 1,12]	0,89 [0,63; 1,24]	1,19 [0,83; 1,71]	1,25 [0,88; 1,78]
Del 19	0,79 [0,54; 1,15]	0,54 [0,36; 0,79]	0,64 [0,44; 0,94]	0,83 [0,58; 1,17]	0,83 [0,52; 1,34]	1,52 [0,92; 2,52]	1,41 [0,85; 2,34]
L858R	1,44 [0,90; 2,30]	1,30 [0,80; 2,11]	1,22 [0,81; 1,83]	0,91 [0,62; 1,36]	0,82 [0,49; 1,38]	0,92 [0,55; 1,54]	1,09 [0,66; 1,80]
мЦНС +	–	1,15 [0,49; 2,67]	1,13 [0,56; 2,26]	1,16 [0,61; 2,21]	–	–	–
мЦНС -	–	0,71 [0,50; 1,00]	0,75 [0,55; 1,02]	0,81 [0,61; 1,07]	–	–	–
ECOG 0	–	0,96 [0,54; 1,71]	0,82 [0,48; 1,38]	1,32 [0,80; 2,18]	0,81 [0,48; 1,32]	–	–
ECOG 1	–	0,71 [0,49; 1,01]	0,83 [0,59; 1,16]	0,75 [0,55; 1,02]	1,00 [0,64; 1,56]	–	–

Статья поступила в редакцию / The article received: 21.08.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 08.10.2021



OMNIDOCTOR.RU

SC-RU-03049 август 2021