

DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-2-1

**Цитирование:** Моисеенко Ф.В., Богданов А.А., Волков Н.М., Жабина А.С., Федянин М.Ю. Мета-анализ исследований эффективности различных поколений ингибиторов тирозинкиназы EGFR и их комбинированных режимов при EGFR ассоциированном НМРЛ. Злокачественные опухоли. 2020 ; 10 ( 2 ) 1

## МЕТА-АНАЛИЗ ИССЛЕДОВАНИЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ ПОКОЛЕНИЙ ИНГИБИТОРОВ ТИРОЗИНКИНАЗЫ EGFR И ИХ КОМБИНИРОВАННЫХ РЕЖИМОВ ПРИ EGFR-АССОЦИИРОВАННОМ НМРЛ

Ф.В. Моисеенко<sup>1,2,3</sup>, А.А. Богданов<sup>1,4</sup>, Н.М. Волков<sup>1</sup>, А.С. Жабина<sup>1,2</sup>, М.Ю. Федянин<sup>5</sup>

1. ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург, Россия

2. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

3. ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

4. ФГУП «Государственный научно исследовательский институт особо чистых биопрепаратов» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия

5. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

### Резюме:

**Введение.** На настоящий момент выбор из нескольких вариантов первой линии для больных НМРЛ, ассоциированным с мутациями EGFR основан исключительно на предпочтениях конкретного специалиста и финансовых возможностях региона. При этом с учетом ограниченности контингента с активирующими мутациями, проведение крупных исследований, направленных на решение важных клинических вопросов сопряжено с финансовыми и временными затратами. В связи с этим получение дополнительных аргументов о более высокой эффективности отдельных подходов в конкретных клинических группах, вне всякого сомнения, может быть использовано как дополнительный аргумент в пользу выбора того или иного подхода.

**Материалы и методы.** Мы провели мета-анализ исследований различных лекарственных подходов в первой линии у больных EGFR мутированным НМРЛ с целью идентификации отдельных клинических групп, получающих максимальный выигрыш от выбора того или иного метода.

**Результаты.** Проведенный мета-анализ выявил неравнозначное влияние исследованных режимов на ОВ в различных клинических группах пациентов. Для женщин (ОР 0,79, 95% ДИ 0,63–0,99;  $p=0,04$ ), более молодых пациентов (ОР 0,66, 95% ДИ 0,52–0,83;  $p=0,0004$ ), больных с мутациями в экзоне 21 (ОР 0,76, 95% ДИ 0,59–0,99;  $p=0,04$ ), а также пациентов с ECOG 1 (ОР 0,72, 95% ДИ 0,59–0,89;  $p=0,002$ ) подобное улучшение может быть достигнуто выбором в пользу ингибитора второго поколения. Для остальных же групп, в частности, мужчин, при ECOG 0, для пациентов с мутациями в экзоне 19 для увеличения выживаемости требуется более агрессивное лечение — комбинирование ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) и цитостатической терапии (ОР 0,57, 95% ДИ 0,41–0,79;  $p=0,0008$ ). По результатам мета-анализа увеличение ОВ при комбинировании ИТК и антиангиогенных препаратов не выявлено (ОР 0,89, 95% ДИ 0,70–1,13;  $p=0,33$ ). Необычным наблюдением, сделанным в результате нашего исследования, явилось то, что на фоне отсутствия статистически значимого преимущества в частоте объективных ответов (ЧОО) второго поколения ИТК и комбинированных режимов перед монотерапией ИТК первого поколения эти опции показывали значимое увеличение выживаемости без прогрессирования (ВБП) относительно монотерапии ИТК первого поколения.

**Выводы.** Нами показана важность дифференцированного подхода к выбору терапии первой линии больных НМРЛ, ассоциированным с мутациями EGFR. Полученные данные подчеркивают необходимость сравнения эффективности различных опций терапии с ИТК третьего поколения и комбинации анти-PD (L) 1 антител с химиотерапией первой линии в рамках сетевого мета-анализа.

**Ключевые слова:** рак легкого, EGFR, таргетная терапия, мета-анализ, общая выживаемость.

## ВВЕДЕНИЕ

Наличие мутаций в гене рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) у больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) определяет отдельную форму этого вида злокачественных опухолей, характеризующуюся крайне высокой противоопухолевой активностью блокирования тирозинкиназной активности этого рецептора различными низкомолекулярными препаратами. Начиная с 2000-х годов стандартные подходы к лечению этих опухолей развивались по пути совершенствования селективности блокирования сигнального каскада EGFR, что значимо отличалось от значительно более многочисленной группы пациентов без активирующих мутаций.

Любопытно, что несмотря на явное преимущество препаратов с таргетным механизмом действия, как в вероятности ответа, так и в его длительности эффекта при применении у пациентов с активирующими мутациями относительно других видов противоопухолевой лекарственной терапии, достоверных свидетельств увеличения продолжительности жизни при их применении получено не так много. Первым подобным наблюдением, сделанным в рамках крупного, хорошо спланированного исследования, стало достоверное увеличение общей выживаемости (ОВ) при применении афатиниба относительно цитостатической терапии у больных с делецией в экзоне 19 [15]. Следующим значимым подтверждением преимущества ингибиторов ИТК EGFR второго поколения уже перед ИТК первого поколения стало исследование ARCHER 1050, выявившее увеличение ОВ на фоне более нового ингибитора независимо от мутации EGFR, однако только в ограниченной группе больных НМРЛ без метастатического поражения головного мозга [6]. Сходная тенденция об увеличении продолжительности жизни помимо прочих показателей эффективности была показана и для ИТК EGFR третьего поколения осимертиниба в первом анализе исследовании FLAURA [10].

Параллельным направлением развития тактики лечения EGFR мутированного НМРЛ стало комбинирование этих

препаратов с другими вариантами системной противоопухолевой терапии. В то время как наиболее востребованный сейчас в онкологии вариант лекарственной терапии — терапия ингибиторами контрольных точек — пока не получила подтверждения эффективности у больных с активирующими мутациями в отдельных рандомизированных исследованиях, другие варианты комбинированной с ИТК EGFR терапии были изучены. Так, исследованы комбинации ИТК с различными антиангиогенными препаратами, которые позволяли достичь крайне значительного увеличения ВБП, которое, однако, пока лишь в одном исследовании (NEJ026), не транслировалось в увеличение ОВ [5]. В тоже время комбинации ИТК и цитостатической терапии у больных с мутированным EGFR показали преимущество как в ВБП, так и в ОВ, последнее, однако по оговорке авторов, требует дополнительного подтверждения [4].

Таким образом, несмотря на однозначное увеличение общей продолжительности жизни больных с EGFR ассоциированным НМРЛ, медиана которой может при благоприятных для пациента сценариях достигать 41,3 месяцев, как в исследовании GioTag, получение прямых доказательств о преимуществе таргетного лечения или одного из его вариантов крайне затруднительно по организационным причинам [3]. Кроме того, из-за отсутствия доказательной базы для интенсификации лечения у отдельно взятых групп больных, определение тактики первой линии терапии у больных с мутацией EGFR применяется подход «one size fits all». Так, в актуальных рекомендациях не предусмотрена стратификация больных для более агрессивных и токсичных, или менее активных режимов на основании тех или иных клинических факторов.

В связи со всем сказанным выше, нами была предпринята попытка в рамках мета-анализа рандомизированных исследований ИТК EGFR определить клинические особенности больных, располагающие к более высокой эффективности того или иного варианта терапии.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами выполнен поиск статей в базе данных PubMed, в которых упоминаются препараты эрлотиниб, gefитиниб, афатиниб, дакомитиниб, осимертиниб, сочетания ТКИ EGFR первого поколения и химиотерапии, сочетания ТКИ EGFR ингибиторов первого поколения и антиангиогенных препаратов при НМРЛ. Компьютерный поиск был дополнен изучением списка литературы обзорных статей и оригинальных работ, а также тезисов, представленных на конференциях ASCO и ESMO за все время до октября 2020 года.

### Критерии включения результатов исследования

1. Проспективное рандомизированное исследование II или III фазы у пациентов с EGFR мутированным НМРЛ;
2. Первая линия терапии;
3. В качестве группы контроля выступали ТКИ первого поколения;
4. Представлены данные по сравнению ОВ и/или ВБП и/или объективных эффектов (ОЭ).

### Критерии исключения

1. Не включались в анализ работы, где пациенты с мутацией в EGFR не являлись основной популяцией исследования;
2. Исключены исследования с незарегистрированными в мире препаратами.

Диаграмма отбора исследований для анализа представлена на рис. 1.

Статистический анализ включал в себя следующее:

Различия в ОВ представляли в виде отношения рисков смерти сравниваемых групп и 95% доверительного интервала (ДИ) к данному показателю. Различия в ВБП представляли в виде отношения рисков прогрессирования или смерти сравниваемых групп и 95% доверительного интервала (ДИ) к данному показателю. Различия в частоте ОЭ представляли в виде отношения шансов достижения ОЭ сравниваемых групп и 95% доверительного интервала (ДИ) к данному показателю. Анализ проводился во всей популяции больных, а также в подгруппах, для которых были представлены данные в статьях (женский пол, мужской пол, возраст <65 лет, возраст ≥65 лет, азиатская раса, неазиатская раса, мутация в 19 экзоне, мутация в 21 экзоне, ECOG 0, ECOG 1, некурящие, курящие, прекратившие курить более 1 года назад, метастазы в ЦНС, без метастазов в ЦНС).

Стандартную ошибку вычисляли из 95% ДИ. Статистический анализ включал в себя тест  $\chi^2$  для подтверждения однородности результатов включенных в анализ исследований. В отсутствие статистически значимой гетерогенности результатов исследований ( $p > 0,1$ ) метод «generic inverse variance» с фиксированным эффектом применяли для оценки отношения рисков прогрессирования и смерти и построения 95% ДИ. В другом случае применялась модель случайных эффектов. С целью исключения систематической ошибки, связанной с публикацией, проводилось построение воронкообразных графиков (со значениями стандартной ошибки ( $\log OR$ ) по оси ординат и отношением рисков ( $OR$ )).

Метаанализ проводился с использованием программы Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Исследования, включенные в метаанализ

В метаанализ были включены данные 10 рандомизированных исследований ИТК в первой линии терапии

EGFR-ассоциированного НМРЛ (рис. 1). Характеристика представлена в табл. 1.

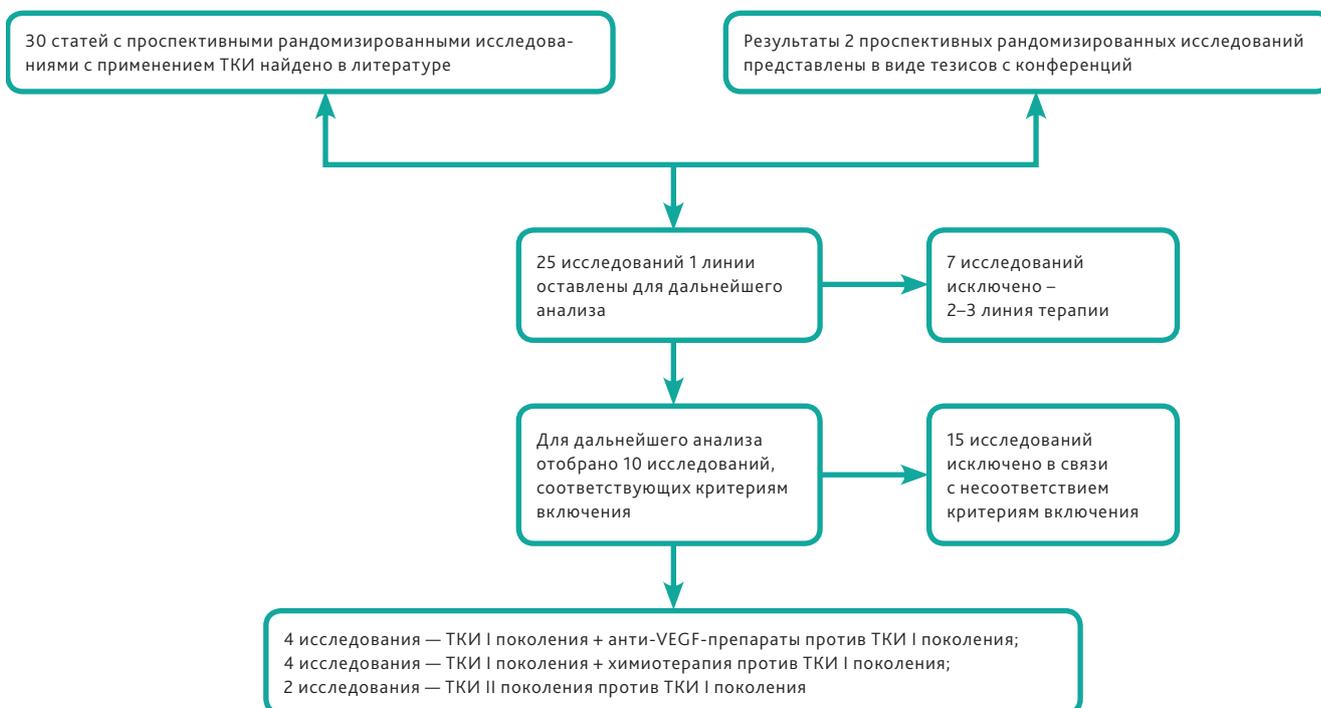


Рисунок 1. Диаграмма отбора исследований для метаанализа.

## Обзоры и аналитика

Таблица 1. Характеристика исследований, вошедших в метаанализ

Исследование [ссылка]	Дизайн исследования	Число больных	ВБП (ОР, 95% ДИ)	ОВ (ОР, 95% ДИ)
LUX-LUNG 7 [9]	Рандомизированное открытое, IIb фазы (афатиниб vs гефитиниб)	319	0,73 (0,57–0,95)	0,85 (0,66–1,09)
ARCHER 1050 [13]	Рандомизированное открытое исследование III фазы (дакомитиниб vs гефитиниб)	452	0,59 (0,47–0,74)	0,76 (0,582–0,993)
JO25567 [12]	Рандомизированное исследование II фазы (эрлотиниб vs эрлотиниб+ бевацизумаб)	154	0,54 (0,36–0,79)	0,81 (0,53–1,23)
NEJ026 [11]	Рандомизированное исследование III фазы (эрлотиниб vs эрлотиниб+ бевацизумаб)	226	0,605 (0,42–0,88)	1,00 (0,68–1,48)
RELAY [7]	Рандомизированное исследование III фазы (эрлотиниб vs эрлотиниб+ рамудиумаб)	449	0,591 (0,46–0,76)	0,83 (0,53–1,30)
ACTIVE [16]	Рандомизированное исследование III фазы (гефитиниб vs гефитиниб+ апатиниб)	313	0,71 (0,54–0,95)	NR
NEJ009 [3]	Рандомизированное исследование III фазы (гефитиниб vs гефитиниб+ пеметрексед+ карбоплатин)	345	0,49 (0,39–0,62)	0,72 (0,55–0,95)
Baohui Han et al. [2]	Рандомизированное исследование II фазы (гефитиниб vs гефитиниб+ пеметрексед+ карбоплатин vs пеметрексед+ карбоплатин)	121	0,48 (0,29–0,78)	0,36 (0,20–0,67)
ASIAN [11]	Рандомизированное исследование II фазы (гефитиниб vs гефитиниб+ пеметрексед)	195	0,68 (0,48–0,96)	0,77 (0,5–1,2)
INDIA [8]	Рандомизированное исследование III фазы (гефитиниб vs гефитиниб+ пеметрексед+ карбоплатин)	350	0,5 (0,39–0,65)	0,45 (0,31–0,66)

## Сравнение эффективности ИТК EGFR первого и второго поколений

Исследование LUX-LUNG 7 представляет собой рандомизированное открытое исследование IIb фазы, изучающее терапию афатинибом (40 мг в сутки) против гефитиниба (250 мг в сутки) в качестве терапии первой линии у пациентов с мутациями EGFR (del19/L858R) при распространенной аденокарциноме легкого. В исследование было включено 319 пациентов, рандомизация проводилась 1:1 [9]. Первичными конечными точками были ВБП, оцененная независимой центральной командой, время до прекращения терапии (TTF), ОВ. Афатиниб улучшил ВБП у пациентов с НМРЛ с мутацией EGFR по сравнению с гефитинибом (ОР = 0,73 [95% ДИ: 0,57–0,95],  $p = 0,0165$ ). TTF в группе афатиниба составило 13,7 месяца против 11,5 месяцев в группе гефитиниба (ОР = 0,73, 95% ДИ 0,58–0,92). ЧОО (по данным независимого пересмотра) в общей популяции была выше при применении афатиниба (70%) по сравнению с гефитинибом (56%,  $p = 0,0083$ ). При этом медиана продолжительности эффекта в группе афатиниба составила 10,1 месяца (95% ДИ: 7,8–11,1) по сравнению с 8,4 месяца (95% ДИ: 7,4–10,9) в группе гефитиниба.

Другой работой, сравнивающей результаты лечения ИТК второго и первого поколений, является исследование 3 фазы ARCHER 1050 [13]. В этом исследовании приняли участие 452 больных с впервые выявленным НМРЛ IIIb-IV стадии, рандомизация проводилась 1:1 в группы дакомитиниба и гефитиниба. При стратификации учитывалась раса пациента и вариант мутации EGFR (делеции в экзоне 19 против L858R). Основным критерием эффективности был показатель ВБП. Риск прогрессирования заболевания был на 41% ниже в группе больных, получавших дакомитиниб. Показатель ВБП составил 14,7 месяца в группе дакомитиниба и 9,2 месяца в группе гефитиниба. Показатель ЧОО составил 75% в группе дакомитиниба (95% ДИ 69–80) и 72% в группе гефитиниба (95% ДИ 65–77;  $p = 0,39$ ). На основании полученных результатов исследователи сделали вывод об эффективности терапии дакомитинибом. Важной особенностью этого исследования, накладывающей существенные ограничения на однозначную интерпретацию полученных результатов, было исключение из работы пациентов с метастатическим поражением головного мозга.

## Исследования эффективности комбинации ИТК EGFR первого поколения и антиангиогенных препаратов и монотерапии ИТК EGFR первого поколения

В нескольких исследованиях была предпринята попытка повышения эффективности монотерапии ИТК EGFR первого поколения за счет дополнения терапии антиангиогенными препаратами.

Исследование JO25567 представляет собой открытое, рандомизированное, многоцентровое исследование 2 фазы

со 154 участниками [12]. Рандомизация в этой работе производилась в группу комбинации эрлотиниба и бевацизумаба и группу монотерапии эрлотинибом. Первичной конечной точкой стала ВБП, оцененная независимыми наблюдателями. Установлено, что медиана ВБП составила 16,0 месяцев (95% ДИ 13,9–18,1) при терапии эрлотиниб + бевацизумаб

и 9,7 месяцев (5,7–11,1) при приеме только эрлотиниба (ОР 0,54, 95% ДИ 0,36–0,79;  $p = 0,0015$ ).

Логическим продолжением предыдущего исследования стала работа 3 фазы NEJ026, в которой сравнивались аналогичные варианты терапии [11]. Рандомизация проводилась в соотношении 1:1. Пациенты стратифицировались по полу, курительному статусу, клинической стадии и подтипу мутации EGFR. Медиана ВБП для пациентов в группе эрлотиниб + бевацизумаб составляла 16,9 месяцев (95% ДИ 14,2–21,0) по сравнению с 13,3 месяцами (11,1–15,0) для пациентов в группе эрлотиниба (ОР 0,605, 95% ДИ 0,417–0,877;  $p = 0,016$ ). Медиана ОВ составила 50,7 месяцев (95% ДИ, 37,3 месяца до недостигнутого) в группе эрлотиниб + бевацизумаб и 46,2 месяца (95% ДИ, 38,2 месяца до недостигнутого) в группе эрлотиниб (ОР 1,00; 95% ДИ, от 0,68 до 1,48).

Учитывая полученный положительный эффект при использовании ИТК и ингибиторов VEGF было решено провести рандомизированное исследование RELAY, в котором сравнивали эффективность и токсичность эрлотиниба и комбинации эрлотиниба и рамуцирумаба [7]. В исследование было включено 449 больных с EGFR ассоциированным НМРЛ, которые ранее не получали противоопухолевой

системной терапии. На этапе первичного анализа было выявлено увеличение ВБП в группе комбинации (19,4 месяца [95% ДИ 15,4–21,6]) относительно группы эрлотиниба (12,4 мес. (ОР 0,59 (95% ДИ 0,46–0,76;  $p < 0,0001$ )). Данные по общей продолжительности жизни на момент проведения мета-анализа не представлены.

Наконец, недавней попыткой улучшения результатов применения монотерапии ИТК стало исследование ACTIVE [16]. В рамках этого исследования 3 фазы больные рандомизировались в группу гефитиниба и низкомолекулярного ингибитора VEGFR2 апатиниба, а также группу гефитиниб + плацебо. К 15,8 месяцам наблюдения удалось продемонстрировать существенное преимущество комбинированного режима в отношении ВБП — 13,7 против 10,2 месяцев (ОР = 0,71, 95% ДИ 0,54–0,95;  $p = 0,0189$ ) по оценке независимых наблюдателей, что и было первичной целью работы. В исследовании наблюдалась сходная эффективность терапии — 77,1% в комбинированном режиме и 73,7% в группе монотерапии ( $p = 0,5572$ ). Важнейшим наблюдением в работе стал существенно более низкий риск прогрессирования в группе больных с наличием мутаций TP53. Данные ОВ на момент представления данных не были получены.

### Сравнение эффективности комбинации ИТК EGFR первого поколения и цитостатических препаратов и монотерапии ИТК EGFR первого поколения

Другим направлением улучшения результатов лечения больных с EGFR ассоциированным НМРЛ стали попытки комбинирования ИТК и цитостатических препаратов. В 2019 году были опубликованы результаты многоцентрового рандомизированного исследования 2 фазы, проведенного среди пациентов из Восточной Азии с распространенным неплоскоклеточным НМРЛ и мутациями EGFR — ASIAN [14]. Пациенты были рандомизированы (2:1) для терапии гефитиниб + пеметрексед (250 мг/день перорально + 500 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 3 раза в неделю) или гефитинибом. В исследование был включен 191 пациент. Медиана ОВ составила 43,4 месяца в группе комбинированной терапии по сравнению с 36,8 месяцев в группе гефитиниба (ОР 0,77 (95% ДИ 0,5–1,2);  $p = 0,105$ ). Медиана ВБП была значительно больше также в руке комбинированной терапии (16,2 месяца) по сравнению с монотерапией (11,1 мес. (ОР 0,67 (95% ДИ 0,5–0,9);  $p = 0,009$ ).

Еще в одном исследовании 2 фазы, проведенном на азиатской популяции пациентов, было запланировано три варианта терапии: пеметрексед + карбоплатин + гефитиниб, пеметрексед + карбоплатин и монотерапия гефитинибом [2]. В работу включались пациенты с аденокарциномой легкого, имевшие мутации EGFR — всего 121 пациент, рандомизация производилась в соотношении 1:1:1. Стратификация больных производилась на основании варианта мутации EGFR. ВБП у пациентов в группе комбинированной терапии (17,5 месяцев, 95% ДИ, 15,3–19,7) была больше, чем у пациентов в группе химиотерапии (5,7 месяцев, 95% ДИ, 5,2–6,3) или

гефитиниба (11,9 месяцев, 95% ДИ, 9,1–14,6). ЧОО в группе комбинированной терапии, группе химиотерапии и группе гефитиниба составила 82,5%, 32,5% и 65,9%, соответственно. Комбинированная стратегия привела к более длительной ОВ, чем химиотерапия (ОР = 0,46,  $p = 0,016$ ) или только гефитиниб (ОР 0,36,  $p = 0,001$ ). Результаты этого исследования свидетельствуют о том, что лечение пеметрексед + карбоплатин в сочетании с гефитинибом может обеспечить большую продолжительность жизни для пациентов с EGFR ассоциированной аденокарциномой легкого.

Одной из самых хорошо спланированных работ, направленной на сравнение гефитиниба в монотерапии и комбинации гефитиниба + ХТ при НМРЛ с мутацией EGFR, является исследование NEJ009 [4]. В исследование было включено 345 пациентов с впервые диагностированным метастатическим НМРЛ с мутациями EGFR, рандомизация проводилась 1:1. ВБП, время до прогрессирования на второй линии терапии (ВБП2) и ОВ были последовательно проанализированы как первичные конечные точки. ЧОО и ВБП, была выше в группе комбинированной терапии (ЧОО, 84% против 67% ( $p < 0,001$ ); ВБП, 20,9 против 11,9 месяцев; ОР смерти 0,490 ( $p < 0,001$ )). Важно отметить, что время до прогрессирования на фоне второй линии терапии существенно не отличалось между группами (20,9 против 18,0 месяцев;  $p = 0,092$ ). Медиана ОВ в группе комбинированной терапии также была значительно выше в группе комбинации, чем при монотерапии гефитинибом (50,9 против 38,8 месяцев; ОР смерти 0,722;  $p = 0,021$ ). NEJ009 было первым исследо-

## Обзоры и аналитика

ванием фазы III, в котором оценивалась эффективность комбинации EGFR-TKI и химиотерапии дублетом платины у нелеченых пациентов с распространенным EGFR ассоциированным НМРЛ.

Наконец, последней из включенных в мета-анализ работ, стало исследование 3 фазы, в котором сравнивали гефитиниб с комбинацией гефитиниб + химиотерапия (карбоплатин + пеметрексед) у пациентов с распространенным НМРЛ и мутацией EGFR [8]. Исследование включило 350 участников, было проведено в Индии. Рандомизация проводилась в соотношении 1:1. У 21% из включенных

пациентов ECOG статус соответствовал 2, а 18% имели метастатическое поражение головного мозга. ЧОО составила 75% и 63% в группе гефитиниб + ХТ по сравнению с гефитинибом ( $p=0,01$ ). ВБП также была выше в группе комбинированной терапии и составила 16 месяцев (95% ДИ 13,5–18,5 месяцев) против 8 месяцев (95% ДИ 7,0–9,0 мес.) для монотерапии. Расчетная медиана ОВ была значительно выше для комбинированной терапии, по сравнению с монотерапией (не достигнуто против 17 месяцев [95% ДИ, 13,5–20,5 месяцев]; коэффициент риска смерти 0,45 [95% ДИ от 0,31 до 0,65];  $p < 0,001$ ).

## Результаты мета-анализа ИТК EGFR первого и второго поколений: общая выживаемость

Тест на однородность результатов исследований, включенных в мета-анализ, в отношении ОВ, показал отсутствие значимых различий —  $p=0,44$  ( $I^2=0\%$ ). При

этом выявлены достоверные различия в ОВ в пользу ИТК 2 поколения (ОР 0,80, 95% ДИ 0,67–0,95;  $p=0,01$ ; 2 исследования, рис. 2).

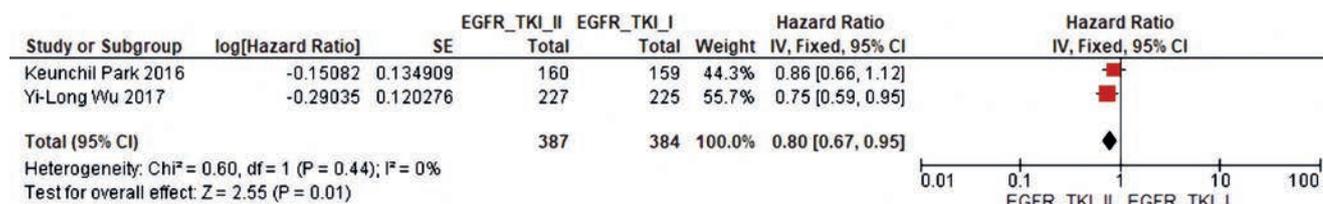
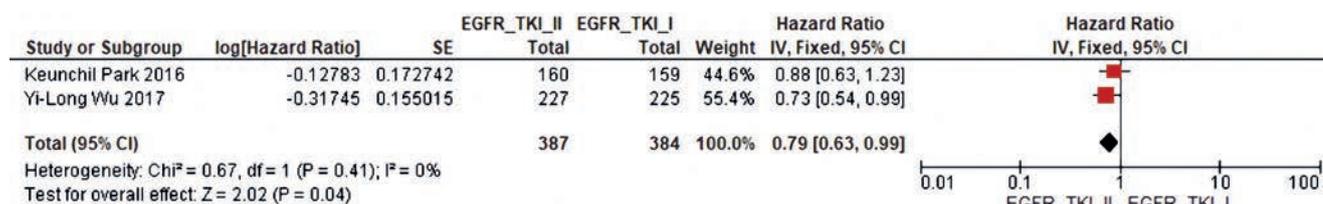


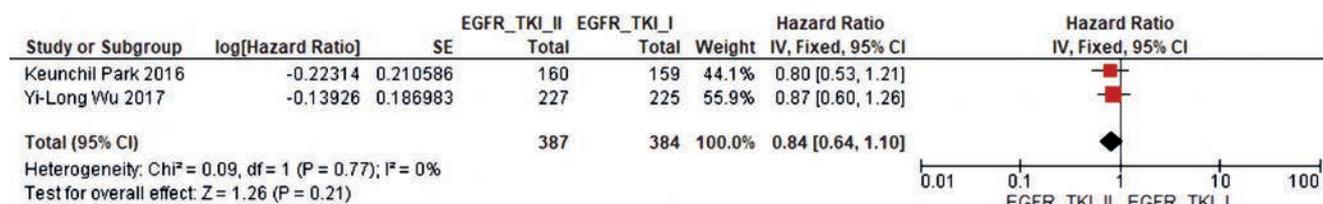
Рисунок 2. Форест-график мета-анализа исследований, в которых проводилось сравнение ОВ пациентов с тEGFR НМРЛ в зависимости поколения ИТК (2 исследования).

Важно отметить, что достоверное преимущество в ОВ имело место у женщин (отсутствие значимых различий однородности —  $p=0,41$  ( $I^2=0\%$ ); ОР 0,79, 95% ДИ 0,63–0,99;  $p=0,04$ ; 2 исследования, рис. 3 а), однако отсутствовало

у мужчин (отсутствие значимых различий однородности —  $p=0,77$  ( $I^2=0\%$ ); ОР 0,84, 95% ДИ 0,64–1,10;  $p=0,21$ ; 2 исследования, рис. 3 б).



а

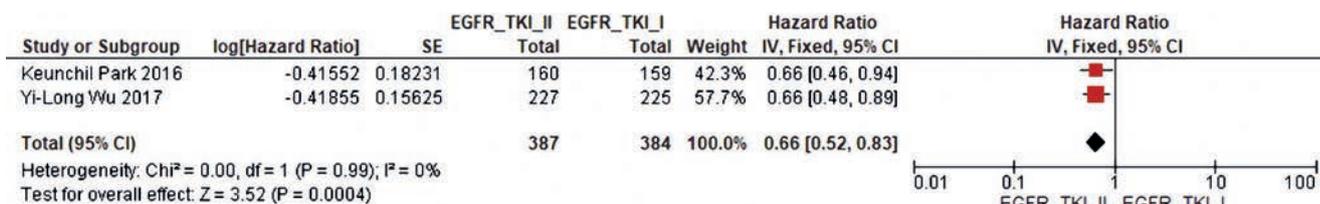


б

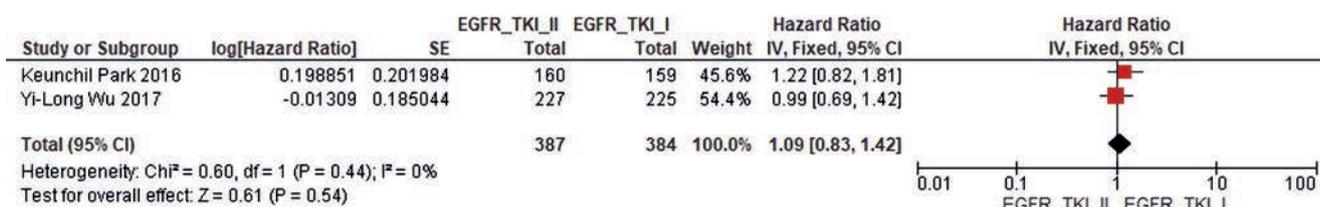
Рисунок 3. Форест-график мета-анализа исследований, в которых проводилось сравнение ОВ пациентов с тEGFR НМРЛ на фоне терапии различными поколениями ИТК (2 исследования) в зависимости от пола: для женщин (а) и мужчин (б).

Различное влияние на увеличение ОВ также наблюдалось для разных возрастных групп. Так, достоверное преимущество в ОВ имело место у пациентов моложе 65 лет (отсутствие значимых различий однородности —  $p = 0,99$  ( $I^2=0\%$ ); ОР 0,66, 95% ДИ 0,52–0,83;  $p = 0,0004$ ;

2 исследования, рис. 4 а), в то время как отсутствовало для более возрастных пациентов (отсутствие значимых различий однородности —  $p = 0,54$  ( $I^2=0\%$ ); ОР 1,09, 95% ДИ 0,83–1,42;  $p = 0,54$ ; 2 исследования, рис. 4 б).



а



б

**Рисунок 4.** Форест-график мета-анализа исследований, в которых проводилось сравнение ОВ пациентов с тEGFR НМРЛ на фоне терапии различными поколениями ИТК (2 исследования) в зависимости от возраста: <65 лет (а) и >65 лет (б).

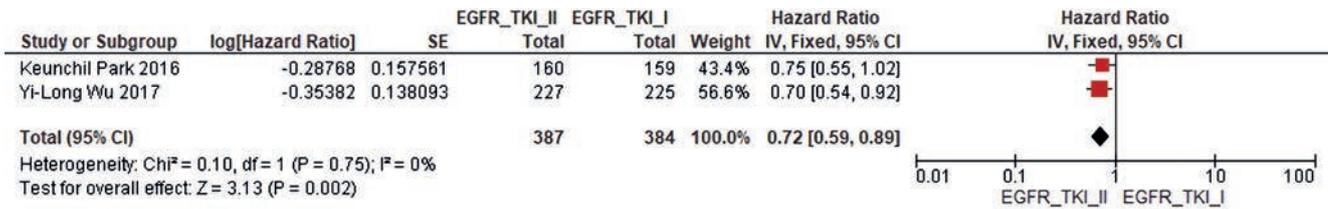
Отмечена тенденция в увеличении ОВ при применении ИТК (2 исследования) независимо от расы и статуса курения (Приложение 1, рис. 1).

Различное влияние на увеличение общей выживаемости относительно ИТК I поколения также наблюдалось для групп с различными видами наиболее частых молекулярных нарушений EGFR. Так, достоверное преимущество в общей выживаемости имело место у пациентов с мутациями в экзоне 21 (отсутствие значимых различий однородности —  $p = 0,23$  ( $I^2=27\%$ ); ОР 0,76, 95% ДИ 0,59–0,99;  $p = 0,04$ ; 2 исследования, Приложение 1, рис. 2 а), в то время как отсутствовало для пациентов с делециями в экзоне 19

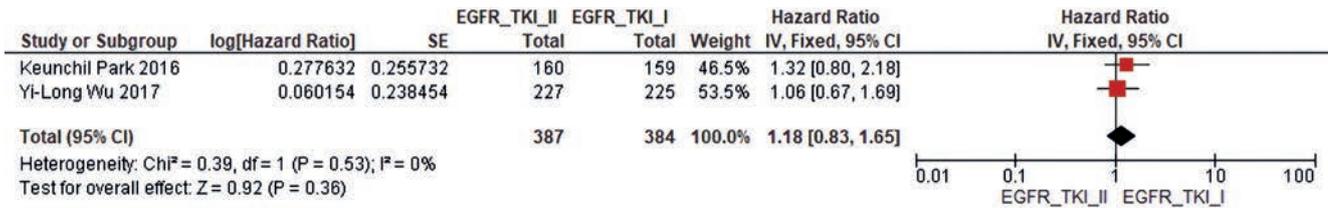
(отсутствие значимых различий однородности —  $p = 0,93$  ( $I^2=0\%$ ); ОР 0,84, 95% ДИ 0,66–1,04;  $p = 0,14$ ; 2 исследования, Приложение 1, рис. 2 б).

Различное влияние на увеличение ОВ также наблюдалось в зависимости от функционального состояния на момент начала терапии. Достоверное преимущество в общей выживаемости выявлено у больных с ECOG 1 (отсутствие значимых различий однородности —  $p = 0,75$  ( $I^2=0\%$ ); ОР 0,72, 95% ДИ 0,59–0,89;  $p = 0,002$ ; 2 исследования, рис. 5 а), и отсутствовало для пациентов с ECOG 0 (отсутствие значимых различий однородности —  $p = 0,53$  ( $I^2=0\%$ ); ОР 1,18, 95% ДИ 0,83–1,65;  $p = 0,36$ ; 2 исследования, рис. 5 б).

## Обзоры и аналитика



а



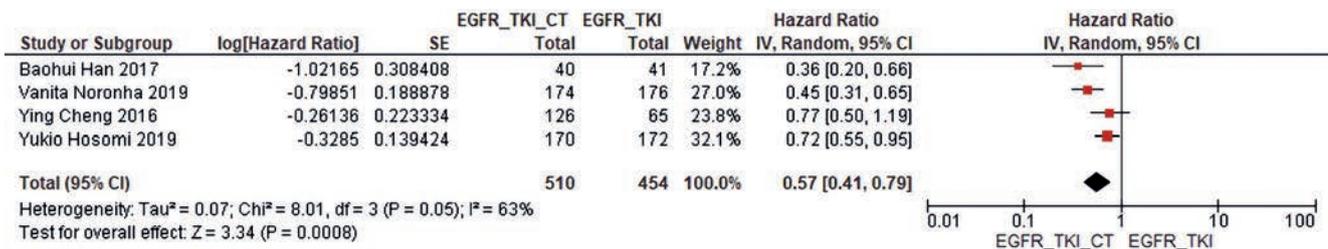
б

**Рисунок 5.** Форест-график мета-анализа исследований, в которых проводилось сравнение ОБ пациентов с тEGFR НМРЛ на фоне терапии различными поколениями ИТК (2 исследования) в зависимости от состояния на момент начала терапии: ECOG 1 (а) и ECOG 0 (б).

## ИТК EGFR в монорежиме vs. Комбинация ИТК и химиотерапия: общая выживаемость

Тест на однородность результатов исследований, включенных в метаанализ в отношении ОБ, показал наличие значимых различий —  $p = 0,05$  ( $I^2 = 63\%$ ). При этом

выявлено достоверное увеличение общей выживаемости при дополнении ИТК цитостатическими препаратами (ОР 0,57, 95% ДИ 0,41–0,79;  $p = 0,0008$ ; 4 исследования, рис. 6).



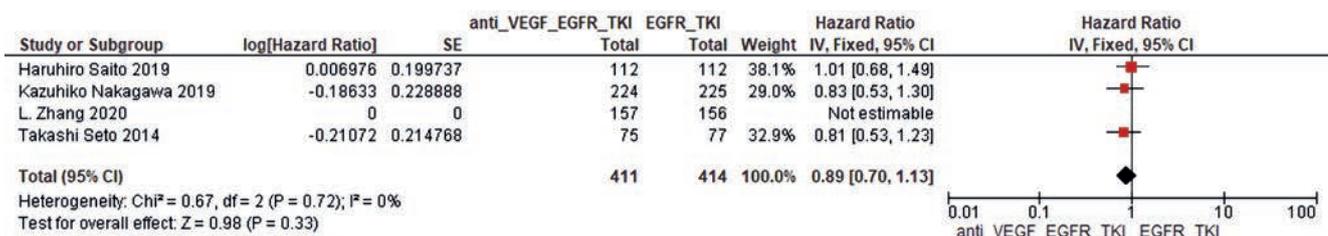
**Рисунок 6.** Форест-график мета-анализа исследований, в которых проводилось сравнение ОБ между группами пациентов с тEGFR НМРЛ, получавших монотерапию ИТК и комбинацию ИТК и цитостатической терапии (4 исследования).

Подгрупповые анализы не проводились, в связи с тем, что только в одном исследовании они были представлены.

## ИТК EGFR в монорежиме vs. комбинация ИТК и антиангиогенной терапии: общая выживаемость

Значимые различия в однородности исследований отсутствуют —  $p = 0,72$ , ( $I^2 = 0\%$ ). Достоверное снижение риска

смерти на фоне комбинации с химиотерапией отсутствует (ОР 0,89, 95% ДИ 0,70–1,13;  $p = 0,33$ ; 3 исследования, рис. 7).



**Рисунок 7.** Форест-график мета-анализа исследований, в которых проводилось сравнение ОБ между группами пациентов с тEGFR НМРЛ, получавших монотерапию ИТК и комбинацию ИТК и антиангиогенных препаратов (3 исследования).

Достоверных различий во влиянии на ОВ при дополнении ИТК антиангиогенными препаратами не было выявлено ни для женщин (значимые различия в однородности исследований отсутствуют —  $p=0,50$ ,  $I^2=0\%$ ); ОР 0,86, 95% ДИ 0,60–1,23;  $p=0,40$ ; 2 исследования, Приложение 1, рис. 3 а), ни для мужчин (тенденция к различиям в однородности результатов исследований —  $p=0,07$ ,  $I^2=70\%$ ); ОР 0,98, 95% ДИ 0,40–2,42;  $p=0,96$ ; 2 исследования, Приложение 1, рис. 3 б).

Значимых различий в ОВ на фоне ИТК и ИТК + антиангиогенного препарата не выявлено ни для делеций в экзоне 19 (значимые различия в однородности исследований отсутствуют —  $p=0,21$ ,  $I^2=36\%$ ); ОР 1,04, 95% ДИ 0,69–1,57;  $p=0,86$ ; 2 исследования, Приложение 1, рис. 4 а), ни для

замен в экзоне 21 (значимые различия в однородности исследований отсутствуют —  $p=0,90$ ,  $I^2=0\%$ ); ОР 0,81, 95% ДИ 0,54–1,20;  $p=0,29$ ; 2 исследования, Приложение 1, рис. 4 б).

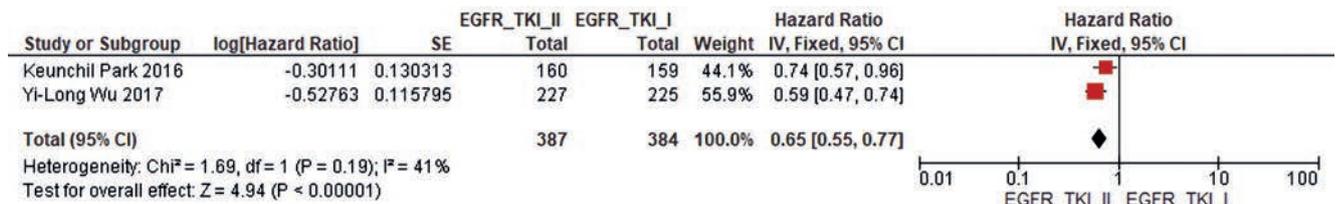
Отсутствие снижения относительного риска смерти на фоне ИТК + антиангиогенного препарата относительно монотерапии ИТК не наблюдалось ни для больных с ECOG-0 на момент начала терапии (значимые различия в однородности исследований отсутствуют —  $p=0,53$ ,  $I^2=0\%$ ); ОР 0,90, 95% ДИ 0,60–1,37;  $p=0,64$ ; 4 исследования, Приложение 1, рис. 5 а), ни при ECOG 1 (значимые различия в однородности исследований отсутствуют —  $p=0,93$ ,  $I^2=0\%$ ); ОР 0,89, 95% ДИ 0,60–1,31;  $p=0,55$ ; 4 исследования, Приложение 1, рис. 5 б).

### Мета-анализ времени без прогрессирования опухоли ИТК EGFR первого против второго поколений

В рамках сравнения первого и второго поколений ИТК у больных EGFR ассоциированным НМРЛ было также оценено время до прогрессирования опухоли.

Тест на однородность результатов исследований, включенных в мета-анализ в отношении ВБП, показал отсутствие

значимых различий —  $p=0,19$  ( $I^2=41\%$ ). При анализе всех включенных пациентов выявлены достоверные различия во времени без прогрессирования в пользу ИТК 2 поколения (ОР 0,65, 95% ДИ 0,55–0,77;  $p=0,00001$ ; 2 исследования, рис. 8).



**Рисунок 8.** Форест-график мета-анализа исследований, в которых проводилось сравнение ВБП пациентов с mEGFR НМРЛ в зависимости поколения ИТК (2 исследования).

Равно, как и в отношении общей выживаемости достоверное преимущество выявлялось у женщин (отсутствие значимых различий однородности —  $p=0,25$  ( $I^2=25\%$ ); ОР 0,56, 95% ДИ 0,45–0,70;  $p=0,00001$ ; 2 исследования, Приложение 1, рис. 6 а), однако у мужчин достоверных различий выявить не удалось (отсутствие значимых различий однородности —  $p=0,46$  ( $I^2=0\%$ ); ОР 0,78, 95% ДИ 0,60–1,02;  $p=0,07$ ; 2 исследования, Приложение 1, рис. 6 б).

Достоверно большей ВБП обладали ИТК второго поколения вне зависимости от возраста пациентов. ИТК второго поколения имели большую ВБП, как в более молодой возрастной группе — <65 лет (отсутствие значимых различий однородности —  $p=0,21$  ( $I^2=35\%$ ); ОР 0,57, 95% ДИ 0,46–0,71;  $p=0,00001$ ; 2 исследования, Приложение 1, рис. 7 а), так и в старшей — >65 лет (отсутствие значимых различий однородности —  $p=0,43$  ( $I^2=0\%$ ); ОР 0,77, 95% ДИ 0,59–0,99;  $p=0,04$ ; 2 исследования, Приложение 1, рис. 7 б).

Представляется важным, что в отличие от влияния на ОВ, большая ВБП наблюдалась в обеих подгруппах наиболее частых молекулярных нарушений EGFR при применении ИТК 2 поколения: в подгруппе делеций в экзоне 19

(отсутствие значимых различий однородности —  $p=0,16$  ( $I^2=51\%$ ); ОР 0,64, 95% ДИ 0,51–0,80;  $p=0,0001$ ; 2 исследования, Приложение 1, рис. 8 а) и точечных замен в экзоне 21 (отсутствие значимых различий однородности —  $p=0,66$  ( $I^2=0\%$ ); ОР 0,66, 95% ДИ 0,51–0,86;  $p=0,002$ ; 2 исследования, Приложение 1, рис. 8 б).

Было исследовано влияние первого и второго поколения ИТК на ВБП в зависимости от состояния на момент начала лечения. Существенное преимущество со статистической значимостью было выявлено для пациентов в ослабленном состоянии (ECOG 1): в исследованиях отсутствовали значимые различия однородности —  $p=0,25$  ( $I^2=26\%$ ); ОР 0,62, 95% ДИ 0,51–0,76;  $p=0,00001$ ; 2 исследования, Приложение 1, рис. 9 а), в то время как для больных с ECOG 0 достоверных различий в ВБП между первым и вторым поколениями ингибиторов выявлено не было (отсутствие значимых различий однородности —  $p=0,35$  ( $I^2=0\%$ ); ОР 0,74, 95% ДИ 0,54–1,02;  $p=0,07$ ; 2 исследования, Приложение 1, рис. 9 б).

Преимущество в ВБП наблюдалось независимо от статуса курения — как у курильщиков (отсутствие значимых различий однородности —  $p=0,25$  ( $I^2=25\%$ ); ОР 0,64, 95%

## Обзоры и аналитика

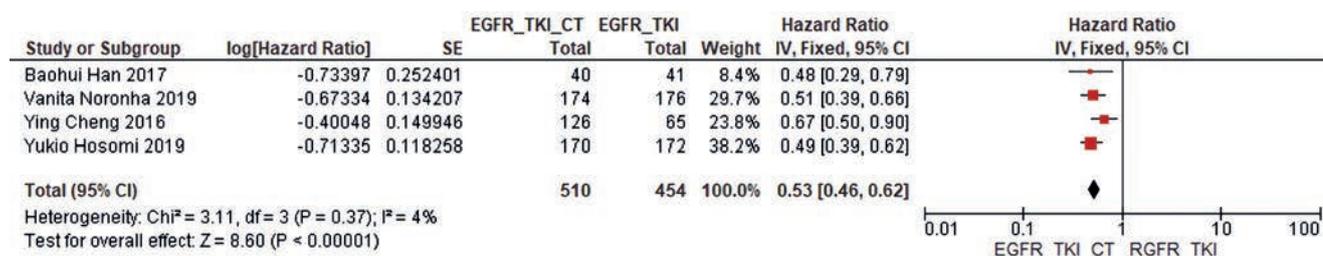
ДИ 0,46–0,87;  $p=0,005$ ; 2 исследования, Приложение 1, рис. 10 а), так и у некурящих пациентов (наличие значимых различий однородности —  $p=0,04$  ( $I^2=77\%$ ); ОР 0,63,

95% ДИ 0,41–0,99;  $p=0,04$ ; 2 исследования, Приложение 1, рис. 10 б).

## ИТК EGFR в монорежиме vs. комбинация ИТК и химиотерапия: время без прогрессирования опухоли

Исследование ВБП позволило установить значимые различия в ВБП в пользу комбинированного режима введения ИТК + цитостатическая терапия. При анализе дан-

ных 4 исследований (значимые различия в однородности исследований отсутствуют —  $p=0,37$ , ( $I^2=4\%$ ); ОР 0,53, 95% ДИ 0,46–0,62;  $p=0,0001$ ; 4 исследования, рис. 9).



**Рисунок 9.** Форест-график мета-анализа исследований, в которых проводилось сравнение ВБП между группами пациентов с mEGFR НМРЛ, получавших монотерапию ИТК и комбинацию ИТК и цитостатической терапии (4 исследования).

Преимущество в ВБП при комбинировании таргетной и цитостатической терапии сохранялось и для мужчин (выявлены значимые различия в однородности исследований —  $p=0,05$ , ( $I^2=62\%$ ), выявлено достоверное снижение риска прогрессирования на фоне комбинации с химиотерапией (ОР 0,59, 95% ДИ 0,4–0,88;  $p=0,009$ ; 4 исследования, Приложение 1, рис. 11 а), так и для женщин (значимые различия в однородности исследований отсутствуют —  $p=0,76$ , ( $I^2=0\%$ ); ОР 0,51, 95% ДИ 0,42–0,62;  $p<0,0001$ ; 4 исследования, Приложение 1, рис. 11 б)

Преимущество в ВБП при комбинировании таргетной и цитостатической терапии также сохранялось независимо от возрастной группы для пациентов младше 65 лет (выявлены значимые различия в однородности исследований —  $p=0,03$ , ( $I^2=70\%$ ), выявлено достоверное снижение риска прогрессирования на фоне комбинации с химиотерапией (ОР 0,5, 95% ДИ 0,31–0,8;  $p=0,004$ ; 3 исследования, Приложение 1, рис. 12 а) и старше 65 лет (значимые различия в однородности исследований отсутствуют —  $p=0,97$ , ( $I^2=0\%$ ); ОР 0,58, 95% ДИ 0,45–0,75;  $p<0,0001$ ; 4 исследования, Приложение 1, рис. 12 б).

Фактически равное преимущество от комбинированного режима в отношении ВБП наблюдалось и в подгруппах наиболее частых молекулярных нарушений: делеции в экзоне 19 (значимые различия в однородности исследований отсутствуют —  $p=0,59$ , ( $I^2=0\%$ ); ОР 0,52, 95% ДИ 0,43–0,63;  $p<0,0001$ ; 4 исследования, Приложение 1, рис. 12 а) и лиц

старше 65 лет (значимые различия в однородности исследований отсутствуют —  $p=0,97$ , ( $I^2=0\%$ ); ОР 0,58, 95% ДИ 0,45–0,75;  $p<0,0001$ ; 4 исследования, Приложение 1, рис. 13 б)

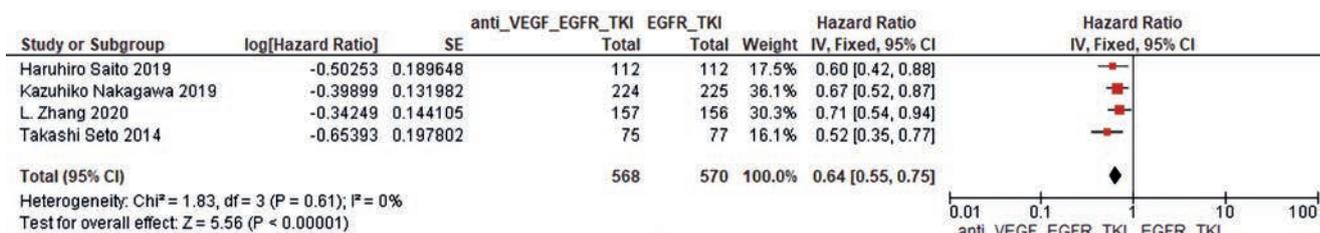
Равное снижение риска прогрессирования на фоне ИТК + ХТ наблюдалось и для группы с различным ECOG статусом на момент начала терапии: ECOG 0 (значимые различия в однородности исследований отсутствуют —  $p=0,58$ , ( $I^2=0\%$ )) достоверное снижение риска прогрессирования на фоне комбинации с химиотерапией (ОР 0,51, 95% ДИ 0,39–0,67;  $p<0,00001$ ; 3 исследования, Приложение 1, рис. 14 а) и ECOG 1 (значимые различия в однородности исследований отсутствуют —  $p=0,27$ , ( $I^2=24\%$ ); ОР 0,55, 95% ДИ 0,43–0,70;  $p<0,00001$ ; 4 исследования, Приложение 1, рис. 14 б).

Равное снижение риска прогрессирования на фоне ИТК + ХТ наблюдалось для групп с наличием метастатического поражения головного мозга на момент начала терапии (значимые различия в однородности исследований отсутствуют —  $p=0,21$ , ( $I^2=35\%$ )) достоверное снижение риска прогрессирования на фоне комбинации с химиотерапией (ОР 0,39, 95% ДИ 0,37–0,58;  $p<0,00001$ ; 2 исследования, Приложение 1, рис. 15 а) и не имевших опухолевых очагов в головном мозге (значимые различия в однородности исследований отсутствуют —  $p=0,84$ , ( $I^2=24\%$ ); ОР 0,50, 95% ДИ 0,41–0,61;  $p<0,00001$ ; 2 исследования, Приложение 1, рис. 15 б).

## ИТК EGFR в монорежиме vs. Комбинация ИТК и антиангиогенной терапии: время без прогрессирования опухоли

Увеличение ВБП в группе комбинации наблюдалось во всех исследованиях. Так, (значимые различия в однородности исследований отсутствуют —  $p=0,61$ , ( $I^2=0\%$ )) выявлено достоверное снижение риска прогрессирования на

фоне комбинации с антиангиогенным препаратом (ОР 0,64, 95% ДИ 0,55–0,75;  $p<0,00001$ ; 4 исследования, рис. 10).



**Рисунок 10.** Форест-график мета-анализа исследований, в которых проводилось сравнение ВБП между группами пациентов с mEGFR НМРЛ, получавших монотерапию ИТК и комбинацию ИТК и антиангиогенного препарата (4 исследования).

Подобный эффект комбинации сохранялся и при выделении подгруппы мужчин (отмечены различия в однородности исследований —  $p = 0,06$ , ( $I^2 = 59\%$ ); ОР 0,60, 95% ДИ 0,41–0,90;  $p = 0,01$ ; 4 исследования, Приложение 1, рис. 16 а) и женщин (значимые различия в однородности исследований отсутствуют —  $p = 0,37$ , ( $I^2 = 5\%$ ); ОР 0,67, 95% ДИ 0,55–0,81;  $p < 0,0001$ ; 4 исследования, Приложение 1, рис. 16 б).

При сравнении влияния на ВБП комбинации антиангиогенного препарата и ТКИ относительно монотерапии ИТК достоверные различия были выявлены для подгруппы пациентов моложе 65 лет (значимые различия в однородности исследований отсутствуют —  $p = 0,35$ , ( $I^2 = 0\%$ ); ОР 0,59, 95% ДИ 0,46–0,76;  $p < 0,0001$ ; 2 исследования, Приложение 1, рис. 17 а). В тоже время достоверных различий для больных старше 65 лет выявлено не было (значимые различия в однородности исследований отсутствуют —  $p = 0,67$ , ( $I^2 = 0\%$ ); ОР 0,80, 95% ДИ 0,59–1,08;  $p = 0,14$ ; 2 исследования, Приложение 1, рис. 17 б).

При сравнении ВБП в группах, достоверное увеличение ВБП при применении комбинированного режима было выявлено в обеих группах наиболее частых мутаций EGFR: делеций экзона 19 (значимые различия в однородности исследований отсутствуют —  $p = 0,46$ , ( $I^2 = 0\%$ )) (ОР 0,62,

95% ДИ 0,50–0,76;  $p < 0,00001$ ; 4 исследования, Приложение 1, рис. 18 а) и L858R (значимые различия в однородности исследований отсутствуют —  $p = 0,91$ , ( $I^2 = 0\%$ )) (ОР 0,65, 95% ДИ 0,52–0,80;  $p < 0,0001$ ; 4 исследования, Приложение 1, рис. 18 б).

Также, сходное по степени увеличение ВБП наблюдалось при комбинировании ИТК и антиангиогенного препарата в группе с ECOG 0 (значимые различия в однородности исследований отсутствуют —  $p = 0,74$ , ( $I^2 = 0\%$ ); ОР 0,62, 95% ДИ 0,50–0,78;  $p < 0,00001$ ; 4 исследования, Приложение 1, рис. 19 а) и ECOG 1 (значимые различия в однородности исследований отсутствуют —  $p = 0,99$ , ( $I^2 = 0\%$ ); ОР 0,66, 95% ДИ 0,53–0,80;  $p < 0,0001$ ; 4 исследования, Приложение 1, рис. 19 б).

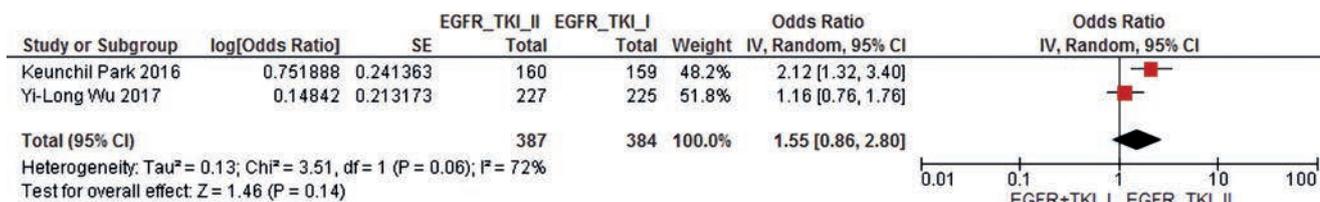
При этом преимущество в увеличение ВБП при комбинировании ИТК и антиангиогенного препарата наблюдалось лишь в группе без метастатического поражения головного мозга до начала терапии (значимые различия в однородности исследований отсутствуют —  $p = 0,62$ , ( $I^2 = 0\%$ ); ОР 0,62, 95% ДИ 0,47–0,82;  $p = 0,0007$ ; 4 исследования, Приложение 1, рис. 20 а), но не с его поражением (значимые различия в однородности исследований отсутствуют —  $p = 0,74$ , ( $I^2 = 0\%$ ); ОР 0,84, 95% ДИ 0,53–1,32;  $p = 0,44$ ; 4 исследования, Приложение 1, рис. 20 б).

#### Частота объективных ответов

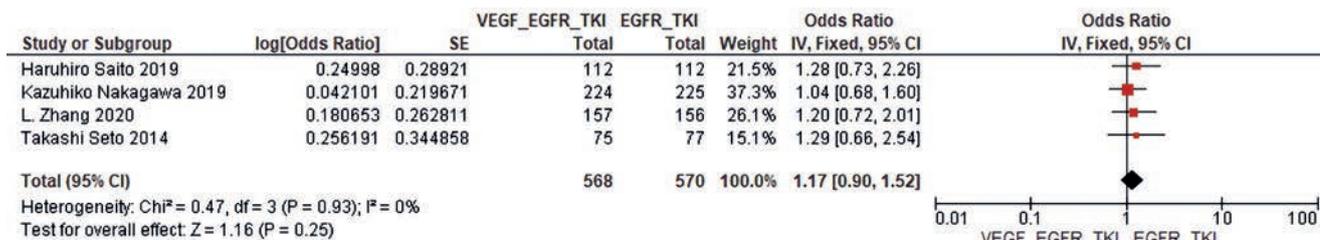
Также нами было проведено сравнение частоты объективных ответов на фоне различных вариантов терапии. Так, при сравнении ЧОО между ИТК первого и второго поколений достоверных различий выявлено не было (выявлены различия в однородности результатов исследований —  $p = 0,06$ , ( $I^2 = 72\%$ )) (ОШ 1,55, 95% ДИ 0,86–2,80;  $p = 0,14$ ; 2 исследования, рис. 11 а), хотя шанс достижения ЧОО был в 1,5 раза выше при применении ИТК 2 поколения.

Добавление антиангиогенного препарата к ИТК не влияло на шансы достижения ОЭ (значимые различия в однородности исследований отсутствуют —  $p = 0,93$ , ( $I^2 = 0\%$ ); ОШ 1,17, 95% ДИ 0,9–1,52;  $p = 0,25$ ; 4 исследования, рис. 11 в). При этом довольно ожидаемо сочетание ИТК с химиотерапией позволяло достоверно увеличить шанс достижения объективного эффекта (значимые различия в однородности исследований отсутствуют —  $p = 0,53$ , ( $I^2 = 0\%$ ); ОШ 2,02, 95% ДИ 1,50–2,71;  $p < 0,00001$ ; 4 исследования, рис. 11 б).

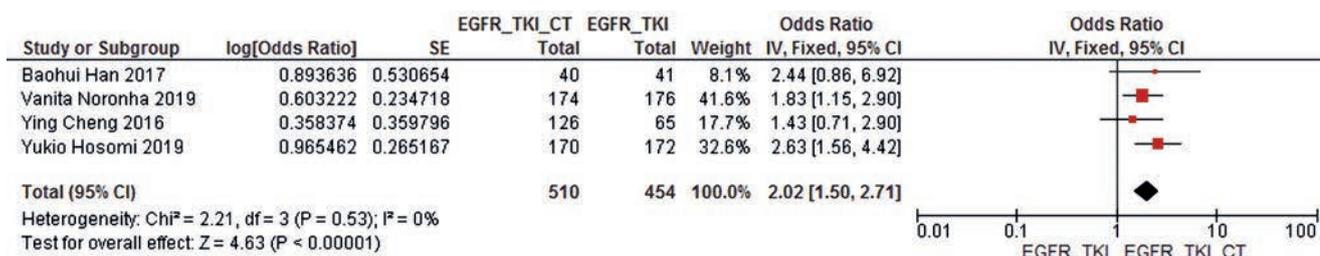
## Обзоры и аналитика



а



б



с

**Рисунок 11.** Форест-график мета-анализа исследований, в которых проводилось сравнение ЧОО: ИТК первого поколения против ИТК второго поколения (а); ИТК против ИТК +ХТ (б); ИТК против ИТК +антиангиогенная терапия (с).

## Обсуждение полученных результатов

Выбор между цитостатическим платиновым дуплетом и таргетной терапией в качестве первой линии лечения больных EGFR-ассоциированным НМРЛ в пользу последней можно считать решенным в связи с доказанным ранее увеличением общей выживаемости больных при применении направленного подхода. В рамках этого мета-анализа мы изучили вопрос оптимального выбора терапии между опциями с включением таргетных ингибиторов. Проведенное нами исследование позволяет говорить о возможности увеличения общей продолжительности жизни пациентов с EGFR ассоциированным НМРЛ при использовании ИТК второго поколения и комбинации ИТК первого поколения и цитостатического режима относительно уже ставшей стандартной таргетной терапии препаратами первого поколения. К сожалению, в отсутствие проспективных рандомизированных исследований ответ на вопрос, как соотносится снижение риска смерти на фоне ИТК второго поколения и комбинации ИТК и ХТ, может быть получен лишь по результатам сетевого мета-анализа.

Нами было рассмотрено влияние различных терапевтических подходов при неоперабельном EGFR ассоциированном НМРЛ, в частности, монотерапии ИТК первого поколения, монотерапии ИТК второго поколения, комбинации ИТК и антиангиогенной терапии, комбинации ИТК и цитостатической терапии на непосредственные и отдаленные результаты лечения.

На основании двух исследований был рассмотрен вопрос влияния ИТК EGFR 2 поколения на общую выживаемость относительно терапии ИТК 1 поколения. На фоне терапии более поздним поколением было выявлено увеличение ОВ (ОР 0,80, 95% ДИ 0,67–0,95;  $p=0,01$ ). При анализе различных подгрупп, учтенных в дизайне исследования, достоверное снижение риска смерти на фоне ингибитора второго поколения наблюдалось для женщин (ОР 0,79, 95% ДИ 0,63–0,99;  $p=0,04$ ), более молодых пациентов (ОР 0,66, 95% ДИ 0,52–0,83;  $p=0,0004$ ), ослабленных больных на момент начала терапии (ОР 0,72, 95% ДИ 0,59–0,89;  $p=0,002$ ) и больных с мутациями в экзоне 21 (ОР 0,76, 95% ДИ 0,59–0,99;  $p=0,04$ ).

При исследовании влияния на общую выживаемость по результатам четырех сравнений ИТК и ИТК и цитостатической терапии, несмотря на гетерогенность результатов ( $p=0,05$ ,  $I^2=63\%$ ), было выявлено достоверное снижение риска смерти при использовании комбинированного режима (ОР 0,57, 95% ДИ 0,41–0,79;  $p=0,0008$ ).

Крайне важно, что при анализе 4 исследований, посвященных роли антиангиогенной терапии в комбинации с ИТК, достоверного увеличения ОВ достигнуто не было (ОР 0,89, 95% ДИ 0,70–1,13;  $p=0,33$ ). Сравнительный анализ влияния комбинации на ОВ для различных подгрупп в рамках мета-анализа не проводился в связи с тем, что эти данные не были представлены в оригинальных публикациях.

В связи с риском для жизни пациента, а также практически достоверным ухудшением качества жизни, которые возникают при каждом следующем прогрессировании заболевания, далеко не последнее значение имеет длительность эффекта на фоне каждой из линий лечения. Так, в мета-анализе нам удалось выявить достоверное увеличение времени до прогрессирования заболевания относительно первого поколения ИТК при использовании второго поколения (ОР 0,65, 95% ДИ 0,55–0,77;  $p=0,00001$ ), при комбинировании ИТК первого поколения и цитостатических препаратов (ОР 0,53, 95% ДИ 0,46–0,62;  $p=0,0001$ ), а также при комбинировании ИТК с антиангиогенными препаратами (ОР 0,64, 95% ДИ 0,55–0,75;  $p<0,00001$ ). В то время как достоверное влияние на снижение риска прогрессирования на фоне терапии ИТК второго поколения и комбинации с цитостатическими препаратами было выявлено для всех изученных подгрупп, комбинация с антиангиогенными препаратами не позволяла существенно повлиять на время без прогрессирования в наиболее уязвимых группах пациентов: у больных старше 65 лет (ОР 0,80, 95% ДИ 0,59–1,08;  $p=0,14$ ) и пациентов с метастатическим поражением головного мозга на момент начала терапии (ОР 0,84, 95% ДИ 0,53–1,32;  $p=0,44$ ).

Таким образом, на настоящий момент есть уже несколько возможностей увеличить ОВ больных с EGFR-мутированным НМРЛ даже относительно монотерапии ИТК первого поколения (эрлотиниб, гефитиниб). Для отдельных категорий пациентов, например, для женщин (ОР 0,79,

95% ДИ 0,63–0,99;  $p=0,04$ ), более молодых пациентов (ОР 0,66, 95% ДИ 0,52–0,83;  $p=0,0004$ ), больных с мутациями в экзоне 21 (ОР 0,76, 95% ДИ 0,59–0,99;  $p=0,04$ ), а также пациентов с ECOG 1 (ОР 0,72, 95% ДИ 0,59–0,89;  $p=0,002$ ) подобное улучшение может быть достигнуто выбором в пользу ингибитора 2 поколения. Для некоторых других групп увеличение выживаемости требует более агрессивного лечения — комбинирование ИТК и цитостатической терапии. При этом на настоящий момент нет данных о возможности увеличения ОВ при комбинировании ИТК и антиангиогенных препаратов (ОР 0,89, 95% ДИ 0,70–1,13;  $p=0,33$ ). Если говорить о шансе достижения ОЭ, что в определенных клинических ситуациях может являться целью первого этапа терапии, наилучшие результаты демонстрирует сочетание ИТК с химиотерапией и ИТК 2 поколения.

Недостатком работы можно считать отсутствие данных по сравнению частоты развития нежелательных явлений. На данном этапе это решение было связано с тем, что препараты даже одной группы могут демонстрировать различный спектр токсичности, в то время как дополнение терапии лекарственными средствами с другим механизмом действия достоверно повысит этот показатель. Проведенный анализ не позволяет сравнить, даже косвенно, ИТК 2 поколения и комбинаций, а также ИТК 2 поколения с ИТК 3 поколения в первой линии. Именно последние не позволяют полноценно сравнить различные опции первой линии терапии больных с EGFR ассоциированным НМРЛ даже при проведении непрямых сравнений в условиях системного мета-анализа.

В настоящее время нами запущена работа по разработке математической модели системного мета-анализа по оценке общей выживаемости с учетом кроссовера в исследованиях и проведения валидации математической модели по оценке общей выживаемости с учетом кроссовера в исследованиях между следующими вариантами системной терапии: эрлотиниб, гефитиниб, икотиниб, афатиниб, дакомитиниб, осимертиниб, сочетание ингибиторов EGFR 1 поколения и химиотерапии, сочетании EGFR ингибиторов 1 поколения и антиангиогенных препаратов, атезолизумаба с химиотерапией.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Федор В. Моисеенко**, д. м. н., заведующий отделением химиотерапии ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: moiseenkofv@gmail.com

**Алексей А. Богданов**, к. ф.-м. н., заместитель директора по научной работе ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», заместитель директора по научной работе ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: aleks\_aa@mail.ru

**Никита М. Волков**, к. м. н., начальник отделений химиотерапевтического и радиотерапевтического профиля ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург, Россия, e-mail: volkovnm@gmail.com

**Альбина С. Жабина**, к. м. н., врач отделения химиотерапии ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург, Россия, e-mail: albina\_zhabina@indox.ru

**Михаил Ю. Федянин**, д. м. н., старший научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: fedianinmu@mail.ru

DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-2-1

**For citation:** Moiseenko F. V., Bogdanov A. A., Volkov N. M., Zhabina A. S., Fedyanin M. Yu. Metaanalysis of efficacy of various TKI generations either alone or in combinations in EGFR mutated NSCLC. Malignant Tumours. 2020 ; 10 ( 2 ) 1 (In Russ)

## META-ANALYSIS OF VARIOUS TKI GENERATIONS EFFICACY EITHER ALONE OR IN COMBINATIONS IN EGFR MUTATED NSCLC

F. V. Moiseenko<sup>1,2,3</sup>, A. A. Bogdanov<sup>1,4</sup>, N. M. Volkov<sup>1</sup>, A. S. Zhabina<sup>1,2</sup>, M. Yu. Fedyanin<sup>5</sup>

1. Saint Petersburg Clinical Research and Practice Centre for Specialized Care (Oncological), St. Petersburg, Russia

2. N. N. Petrov Research Institute of Oncology, St. Petersburg, Russia

3. North-Western State Medical University named after I. I Mechnikov, St. Petersburg, Russia

4. State Research Institute of Highly Pure Biological Products, St. Petersburg, Russia

5. N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

### Abstract:

**Background.** Multiple options of first line treatment in patients with EGFR mutated NSCLC are registered worldwide and, in particular, in Russia. The individual choice for every patient is still based primarily on personal preference of a particular physician and financial possibilities of the region, since no stratification factors are available. At the same time large randomized trials comparing various options are hardly possible in this narrow biomarker restricted population. The additional information on advantages in particular subgroups obtained via indirect comparison might be an important argument.

**Materials and methods.** We conducted meta-analysis of trials studying various approaches in first line EGFR mutated NSCLC cancer.

**Results.** Our meta-analysis revealed unequal influence of different treatment approaches on OS according to clinical stratification factors. In females (HR 0.79, 95 % CI 0.63–0.99; p = 0.04), patients younger than 65 y. o. (HR 0.66, 95 % CI 0.52–0.83; p = 0.0004), with exon 21 mutations (HR 0.76, 95 % CI 0.59–0.99; p = 0.04) and ECOG 1 (HR 0.72, 95 % CI 0.59–0.89; p = 0.002) OS benefit can be achieved with 2nd generation TKI. In the rest of patients (males, ECOG 0, ex19 deletions) increase in OS necessitates more aggressive treatment with TKI and chemotherapy combination (HR 0.57, 95 % CI 0.41–0.79; p = 0.0008). No influence on OS was observed for TKI and angiogenesis inhibitors. Interestingly, the observed advantage in OS and PFS was not accompanied by response that did not differ between regimens (OR 1.55, 95 % CI 0.86–2.80; p = 0.14).

**Conclusions.** We showed the importance of individualized approach in the first line EGFR mutated NSCLC selection. Our results underline the need for the new data on various approaches comparison.

**Key words:** lung cancer, EGFR, targeted therapy, meta-analysis, overall survival

### INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Fyodor V. Moiseenko**, MD, PhD, DSc, Head of Chemotherapy Department, Saint Petersburg Clinical Research and Practice Centre for Specialized Care (Oncological), Saint Petersburg, Russia, Senior Research Fellow Department of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation, N. N. Petrov Research Institute of Oncology, Professor

Department of Oncology, North-Western State Medical University named after I. I Mechnikov, St. Petersburg, Russia, e-mail: moiseenkofv@gmail.com

**Alexey A. Bogdanov**, MD, PhD of Physico-math., Deputy Director for Research, Saint Petersburg Clinical Research and Practice Centre for Specialized Care (Oncological), Deputy Director for Research, State Research Institute of Highly Pure Biological Products, St. Petersburg, Russia, e-mail: aleks\_aa@mail.ru

**Nikita M. Volkov**, MD, PhD, Head of Chemotherapy and Radiotherapy Departments Unit Saint Petersburg Clinical Research and Practice Centre for Specialized Care (Oncological), Saint Petersburg, Russia, St. Petersburg, Russia, e-mail: volkovnm@gmail.com

**Albina S. Zhabina**, MD, PhD, oncologist, Department of Chemotherapy, Saint Petersburg Clinical Research and Practice Centre for Specialized Care (Oncological), St. Petersburg, Russia, e-mail: albina\_zhabina@inbox.ru

**Mikhail Yu. Fedyanin**, MD, PhD, DSc, Senior Research Fellow, Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy, N. N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: fedianinmu@mail.ru

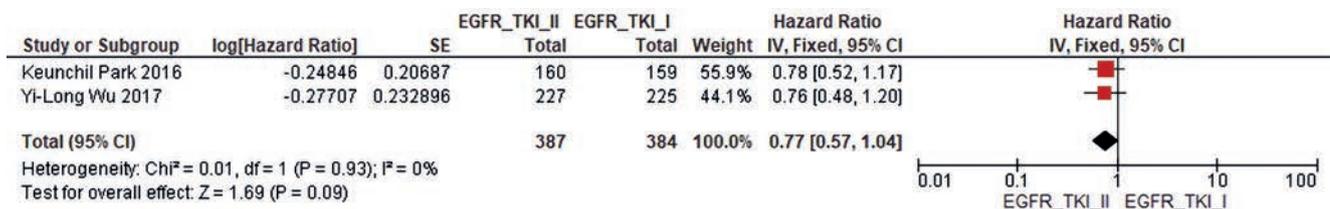
## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCE

- Cheng Y., Murakami H., Yang P.-C., He J., Nakagawa K., Kang J. H., Kim J.-H., Wang X., Enatsu S., Puri T., Orlando M., Yang J. C.-H. Randomized Phase II Trial of Gefitinib With and Without Pemetrexed as First-Line Therapy in Patients With Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer With Activating Epidermal Growth Factor Receptor Mutations // *Journal of Clinical Oncology*. — 2016. — T. 34, № 27. — С. 3258-3266.
- Han B., Jin B., Chu T., Niu Y., Dong Y., Xu J., Gu A., Zhong H., Wang H., Zhang X., Shi C., Zhang Y., Zhang W., Lou Y., Zhu L., Pei J. Combination of chemotherapy and gefitinib as first-line treatment for patients with advanced lung adenocarcinoma and sensitive EGFR mutations: A randomized controlled trial // *Int J Cancer*. — 2017. — Sep 15. — T. 141, № 6. — С. 1249-1256.
- Hochmair M. J., Morabito A., Hao D., Yang C. T., Soo R. A., Yang J. C., Gucalp R., Halmos B., Wang L., Marten A., Cufer T. Sequential afatinib and osimertinib in patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: updated analysis of the observational GioTag study // *Future Oncol*. — 2019. — Sep. — T. 15, № 25. — С. 2905-2914.
- Hosomi Y., Morita S., Sugawara S., Kato T., Fukuhara T., Gemma A., Takahashi K., Fujita Y., Harada T., Minato K., Takamura K., Hagiwara K., Kobayashi K., Nukiwa T., Inoue A., North-East Japan Study G. Gefitinib Alone Versus Gefitinib Plus Chemotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer With Mutated Epidermal Growth Factor Receptor: NEJ009 Study // *J Clin Oncol*. — 2020. — Jan 10. — T. 38, № 2. — С. 115-123.
- Maemondo M., Fukuhara T., Saito H., Furuya N., Watanabe K., Sugawara S., Iwasawa S., Tsunetsuka Y., Yamaguchi O., Okada M., Yoshimori K., Nakachi I., Gemma A., Azuma K., Hagiwara K., Nukiwa T., Morita S., Kobayashi K., Group N. E. J. S. NEJ026: Final overall survival analysis of bevacizumab plus erlotinib treatment for NSCLC patients harboring activating EGFR-mutations // *Journal of Clinical Oncology*. — 2020. — T. 38, № 15\_suppl. — С. 9506-9506.
- Mok T. S., Cheng Y., Zhou X., Lee K. H., Nakagawa K., Niho S., Lee M., Linke R., Rosell R., Corral J., Migliorino M. R., Pluzanski A., Sbar E. I., Wang T., White J. L., Wu Y. L. Improvement in Overall Survival in a Randomized Study That Compared Dacomitinib With Gefitinib in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer and EGFR-Activating Mutations // *J Clin Oncol*. — 2018. — Aug 1. — T. 36, № 22. — С. 2244-2250.
- Nakagawa K., Garon E. B., Seto T., Nishio M., Ponce Aix S., Paz-Ares L., Chiu C. H., Park K., Novello S., Nadal E., Imamura F., Yoh K., Shih J. Y., Au K. H., Moro-Sibilot D., Enatsu S., Zimmermann A., Frimodt-Moller B., Visseren-Grul C., Reck M., Investigators R. S. Ramucirumab plus erlotinib in patients with untreated, EGFR-mutated, advanced non-small-cell lung cancer (RELAY): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial // *Lancet Oncol*. — 2019. — Dec. — T. 20, № 12. — С. 1655-1669.
- Noronha V., Joshi A., Patil V. M., Chougule A., Mahajan A., Janu A., Purandare N., Kumar R., More S., Goud S., Kadam N., Daware N., Shah S., Yadav A., Dutt A., Trivedi V., Behel V., Banavali S. D., Prabhash K. Phase III randomized trial comparing gefitinib to gefitinib with pemetrexed-carboplatin chemotherapy in patients with advanced untreated EGFR mutant non-small cell lung cancer (gef vs gef+C) // *Journal of Clinical Oncology*. — 2019. — T. 37, № 15\_suppl. — С. 9001-9001.
- Paz-Ares L., Tan E. H., O'Byrne K., Zhang L., Hirsh V., Boyer M., Yang J. C., Mok T., Lee K. H., Lu S., Shi Y., Lee D. H., Laskin J., Kim D. W., Laurie S. A., Kolbeck K., Fan J., Dodd N., Marten A., Park K. Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: overall survival data from the phase IIb LUX-Lung 7 trial // *Ann Oncol*. — 2017. — Feb 1. — T. 28, № 2. — С. 270-277.

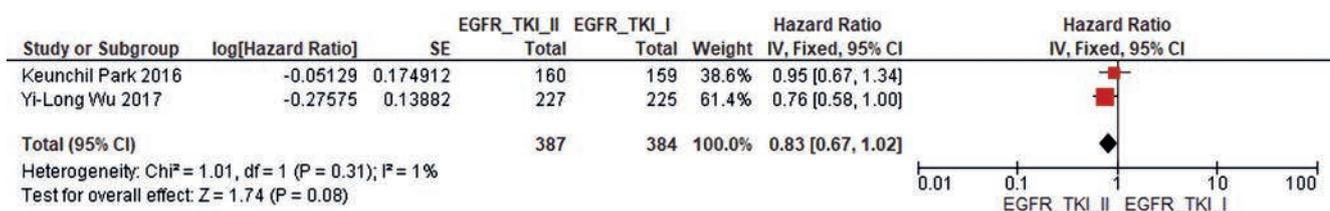
## Обзоры и аналитика

10. Ramalingam S. S., Vansteenkiste J., Planchard D., Cho B. C., Gray J. E., Ohe Y., Zhou C., Reungwetwattana T., Cheng Y., Chewaskulyong B., Shah R., Cobo M., Lee K. H., Cheema P., Tiseo M., John T., Lin M. C., Imamura F., Kurata T., Todd A., Hodge R., Saggese M., Rukazenzov Y., Soria J. C., Investigators F. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC // *N Engl J Med.* — 2020. — Jan 2. — T. 382, № 1. — С. 41-50.
11. Saito H., Fukuhara T., Furuya N., Watanabe K., Sugawara S., Iwasawa S., Tsunozuka Y., Yamaguchi O., Okada M., Yoshimori K., Nakachi I., Gemma A., Azuma K., Kurimoto F., Tsubata Y., Fujita Y., Nagashima H., Asai G., Watanabe S., Miyazaki M., Hagiwara K., Nukiwa T., Morita S., Kobayashi K., Maemondo M. Erlotinib plus bevacizumab versus erlotinib alone in patients with EGFR-positive advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (NEJ026): interim analysis of an open-label, randomised, multicentre, phase 3 trial // *Lancet Oncol.* — 2019. — May. — T. 20, № 5. — С. 625-635.
12. Seto T., Kato T., Nishio M., Goto K., Atagi S., Hosomi Y., Yamamoto N., Hida T., Maemondo M., Nakagawa K., Nagase S., Okamoto I., Yamanaka T., Tajima K., Harada R., Fukuoka M., Yamamoto N. Erlotinib alone or with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (JO25567): an open-label, randomised, multicentre, phase 2 study // *Lancet Oncol.* — 2014. — Oct. — T. 15, № 11. — С. 1236-44.
13. Wu Y. L., Cheng Y., Zhou X., Lee K. H., Nakagawa K., Niho S., Tsuji F., Linke R., Rosell R., Corral J., Migliorino M. R., Pluzanski A., Sbar E. I., Wang T., White J. L., Nadanaciva S., Sandin R., Mok T. S. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial // *Lancet Oncol.* — 2017. — Nov. — T. 18, № 11. — С. 1454-1466.
14. Yang J. C., Cheng Y., Murakami H., Yang P. C., He J., Nakagawa K., Kang J. H., Kim J. H., Hozak R. R., Nguyen T. S., Zhang W. L., Enatsu S., Puri T., Orlando M. A Randomized Phase 2 Study of Gefitinib With or Without Pemetrexed as First-line Treatment in Nonsquamous NSCLC With EGFR Mutation: Final Overall Survival and Biomarker Analysis // *J Thorac Oncol.* — 2020. — Jan. — T. 15, № 1. — С. 91-100.
15. Yang J. C., Wu Y. L., Schuler M., Sebastian M., Popat S., Yamamoto N., Zhou C., Hu C. P., O'Byrne K., Feng J., Lu S., Huang Y., Geater S. L., Lee K. Y., Tsai C. M., Gorbunova V., Hirsh V., Bennouna J., Orlov S., Mok T., Boyer M., Su W. C., Lee K. H., Kato T., Massey D., Shahidi M., Zazulina V., Sequist L. V. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials // *Lancet Oncol.* — 2015. — Feb. — T. 16, № 2. — С. 141-51.
16. Zhang L., Zhao H., Zhang Z., Yao W., Min X., Gu K., Yu G., Cheng C., Cui J., Miao L., Song X., Zhang L., Yuan X., Fang Y., Fu X., Hu C., Zhu X., Fan Y., Yu Q. ACTIVE: apatinib plus gefitinib versus placebo plus gefitinib as first-line treatment for advanced epidermal growth factor receptor-mutant (EGFRm) non-small-cell lung cancer (NSCLC): a multicentered, randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial (CTONG1706). Presented at: 2020 ESMO Congress; September 19-21, 2020; virtual. Abstract LBA50.

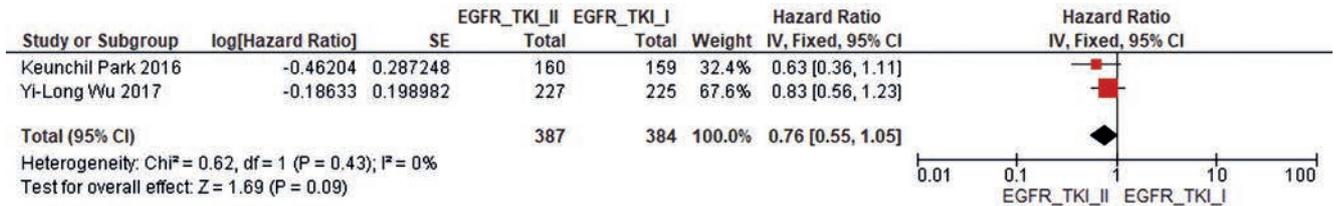
## ПРИЛОЖЕНИЕ 1



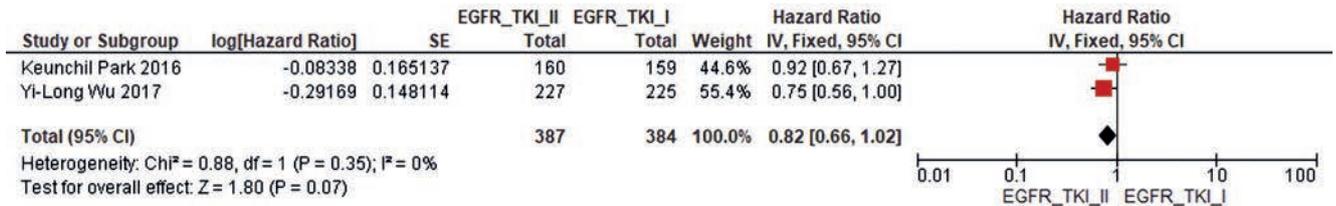
a



б

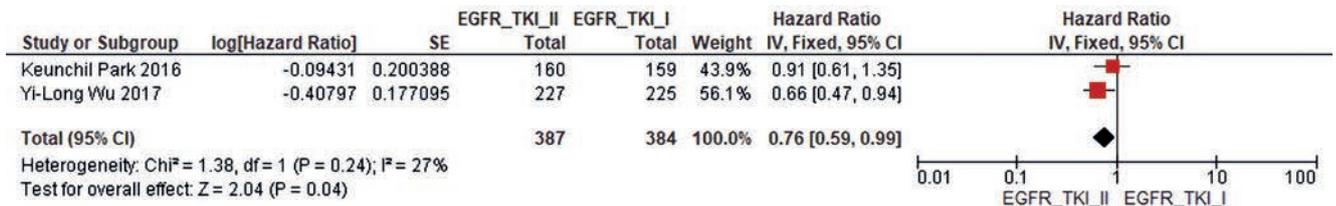


В

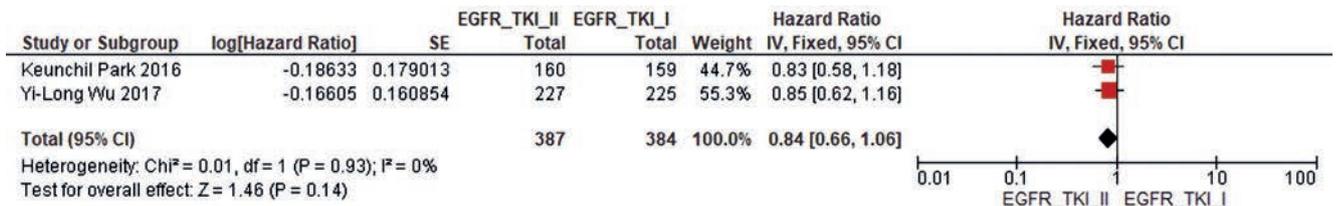


Г

**Рисунок 1.** Форест-график мета-анализа исследований, в которых проводилось сравнение ОВ пациентов с тEGFR НМРЛ на фоне терапии различными поколениями ИТК (2 исследования) в зависимости от расы: азиатская (а) и неазиатская (б), куривших (в) и некуривших пациентов (г).

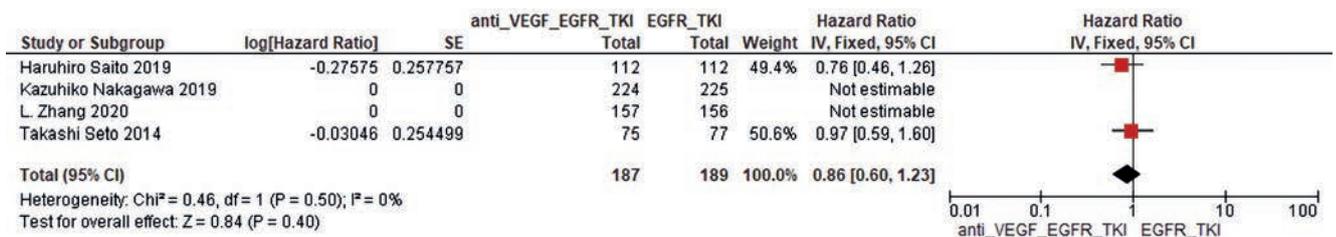


а



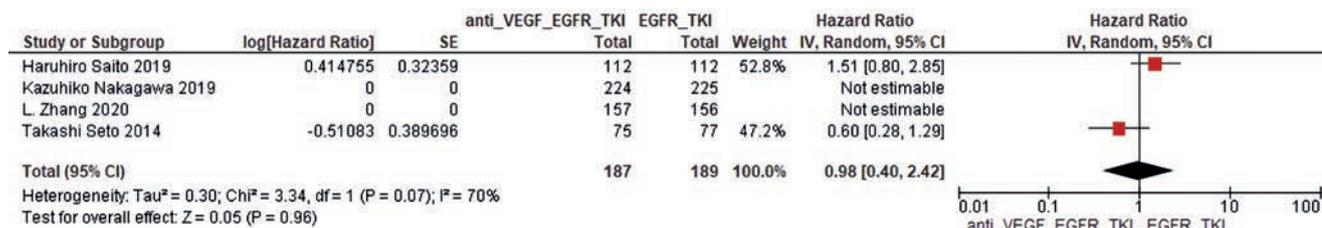
б

**Рисунок 2.** Форест-график мета-анализа исследований, в которых проводилось сравнение ОВ пациентов с тEGFR НМРЛ на фоне терапии различными поколениями ИТК (2 исследования) в зависимости от характера мутации: экзон 21 (а) и экзон 19 (б).



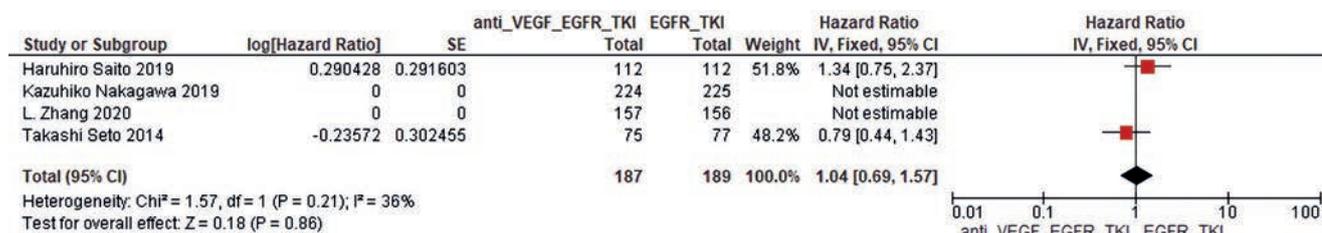
а

## Обзоры и аналитика

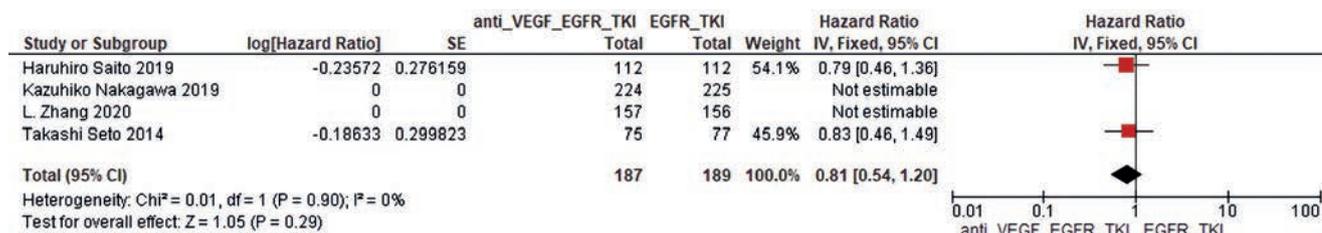


6

**Рисунок 3.** Форест-график мета-анализа исследований, в которых проводилось сравнение ОВ между группами пациентов с mEGFR НМРЛ, получавших монотерапию ИТК и комбинацию ИТК и антиангиогенного препарата (2 исследования) для мужчин (а) и женщин (б).

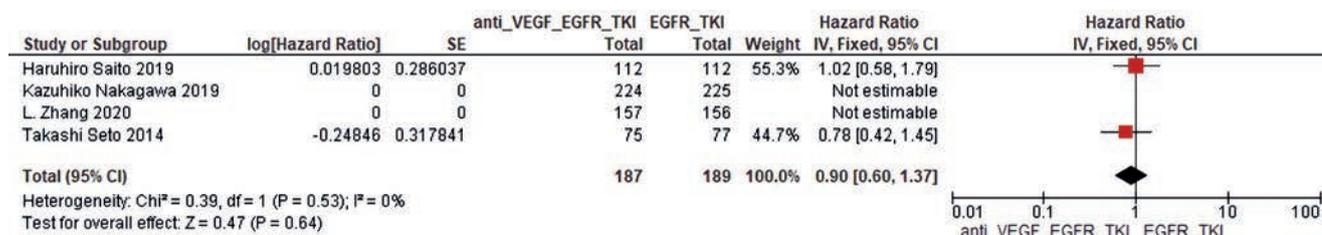


а

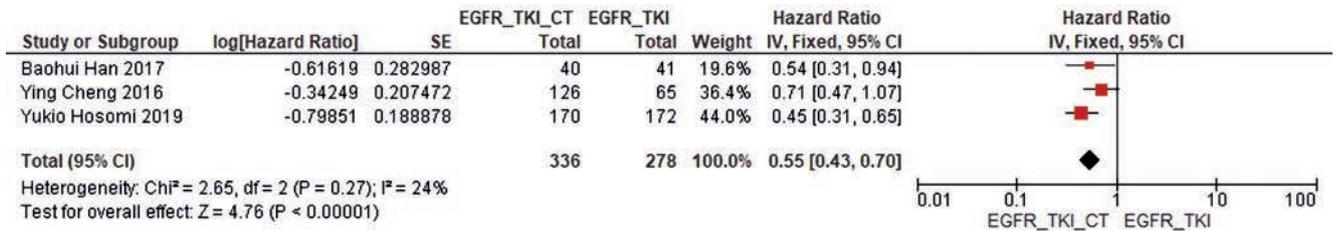


б

**Рисунок 4.** Форест-график мета-анализа исследований, в которых проводилось сравнение ОВ между группами пациентов с mEGFR НМРЛ, получавших монотерапию ИТК и комбинацию ИТК и таргетной терапии (2 исследования) для делеций в экзоне 19 (а) и L858R (б).

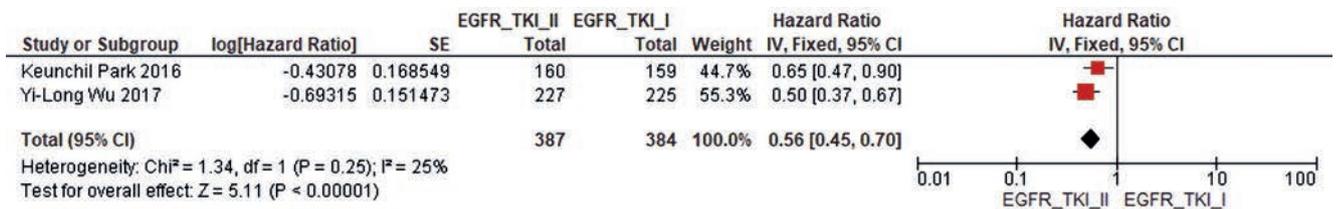


а

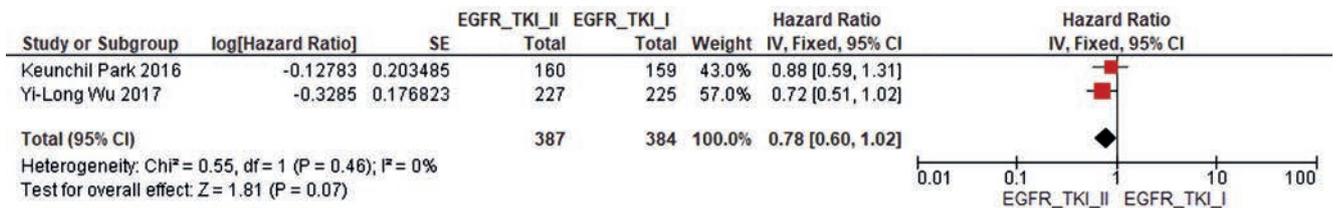


6

Рисунок 5. Форест-график мета-анализа исследований, в которых проводилось сравнение ОБ между группами пациентов с tEGFR НМРЛ, получавших монотерапию ИТК и комбинацию ИТК и антиангиогенного препарата (4 исследования) для ECOG 0 (а) и ECOG 1 (б).

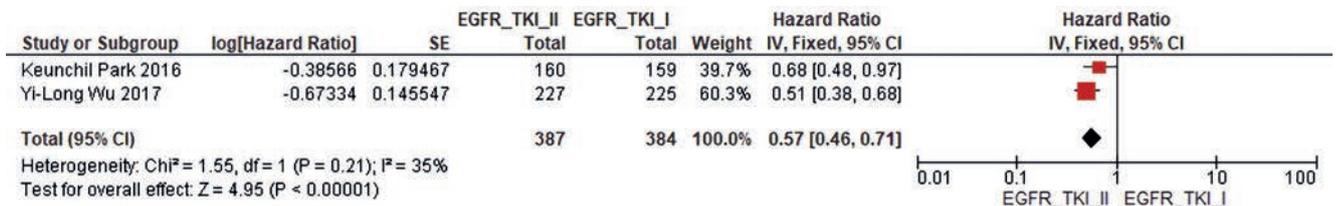


а



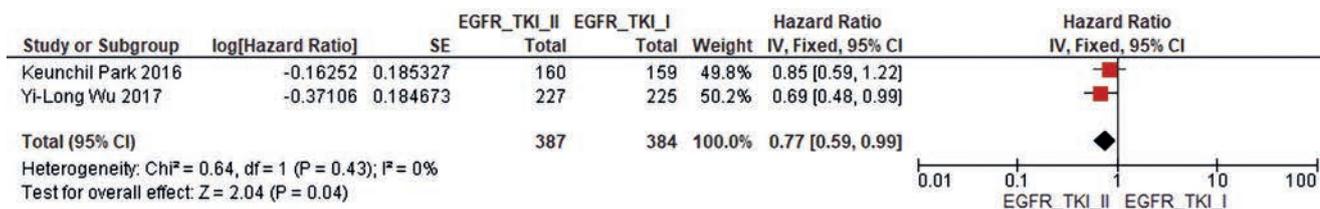
б

Рисунок 6. Форест-график мета-анализа исследований, в которых проводилось сравнение ВБП на фоне первого и второго поколения ИТК у пациентов с tEGFR НМРЛ (2 исследования) в зависимости от пола: женщины (а) и мужчины (б).



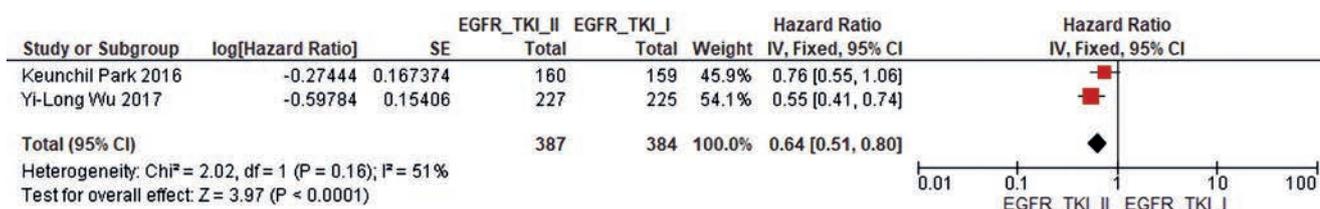
а

## Обзоры и аналитика

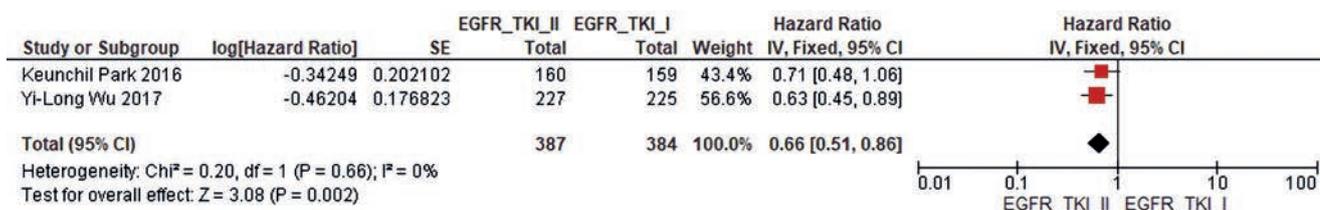


6

**Рисунок 7.** Форест-график мета-анализа исследований, в которых проводилось сравнение ВБП на фоне первого и второго поколения ИТК у пациентов с mEGFR НМРЛ (2 исследования) в зависимости возраста: <65 лет (а) и >65 лет (б).

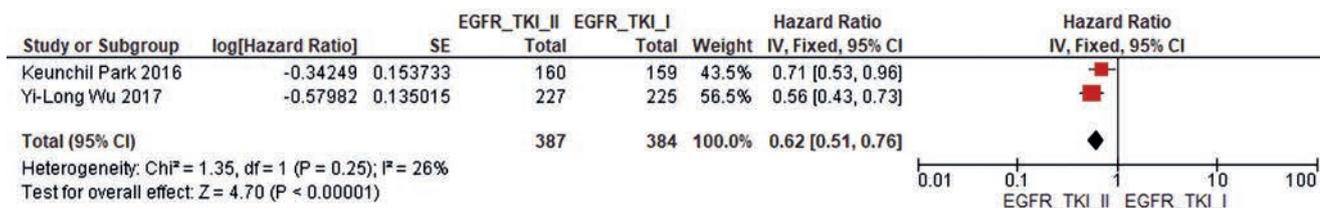


а

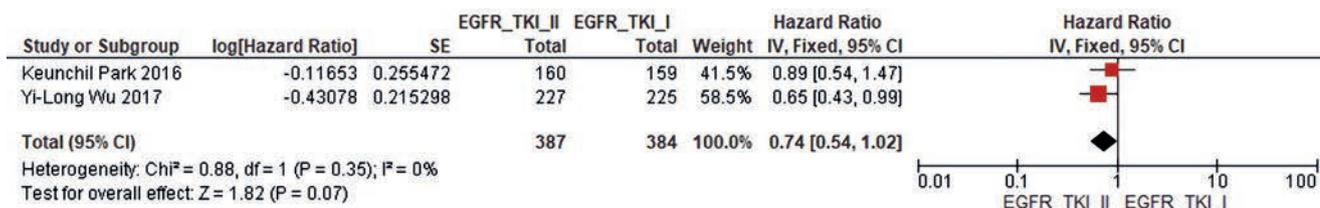


б

**Рисунок 8.** Форест-график мета-анализа исследований, в которых проводилось сравнение ВБП на фоне первого и второго поколения ИТК у пациентов с mEGFR НМРЛ (2 исследования) в зависимости первичной мутации EGFR: делеции экзона 19 (а) и мутации в экзоне 21 (б).

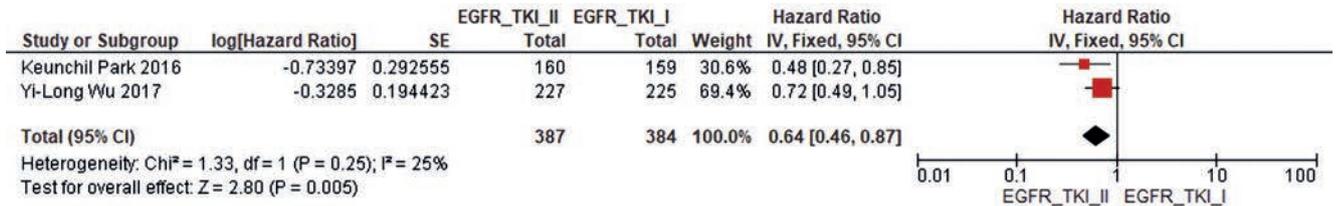


а

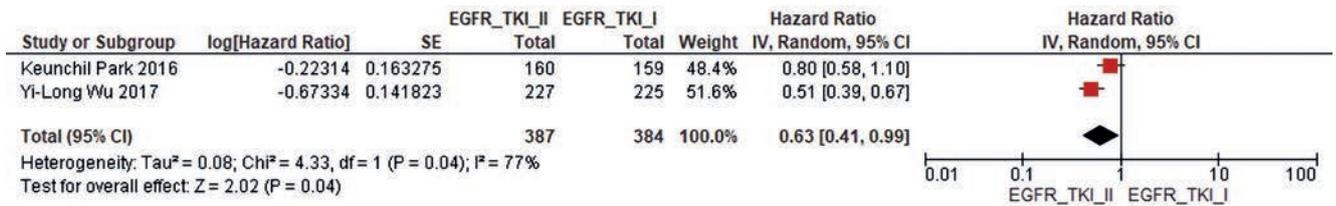


б

**Рисунок 9.** Форест-график мета-анализа исследований, в которых проводилось сравнение ВБП на фоне первого и второго поколения ИТК у пациентов с mEGFR НМРЛ (2 исследования) в зависимости от состояния на момент начала терапии: ECOG 1 (а) и ECOG 0 (б).

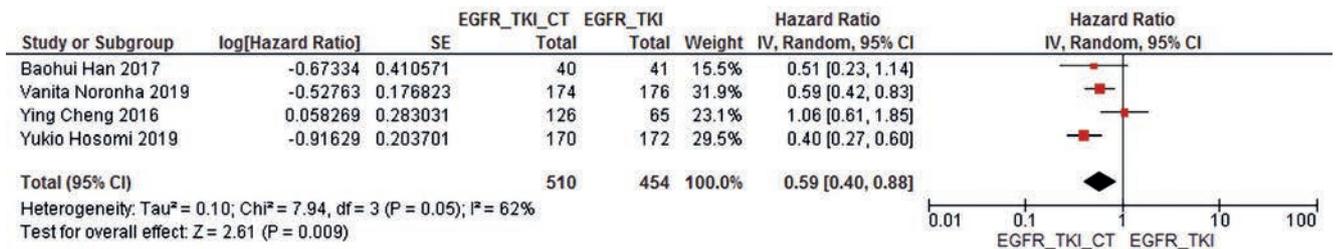


a

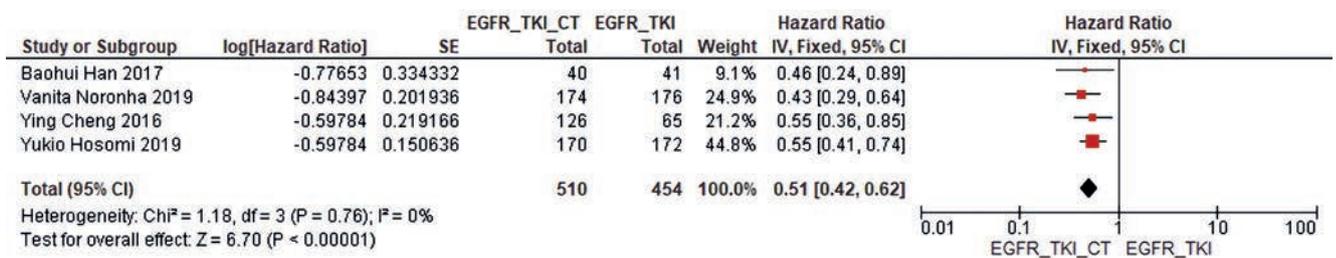


б

**Рисунок 10.** Форест-график мета-анализа исследований, в которых проводилось сравнение ВБП на фоне первого и второго поколения ИТК у пациентов с mEGFR НМРЛ (2 исследования) в зависимости от статуса курения: у курильщиков (а) и никогда не куривших или мало куривших пациентов (б).



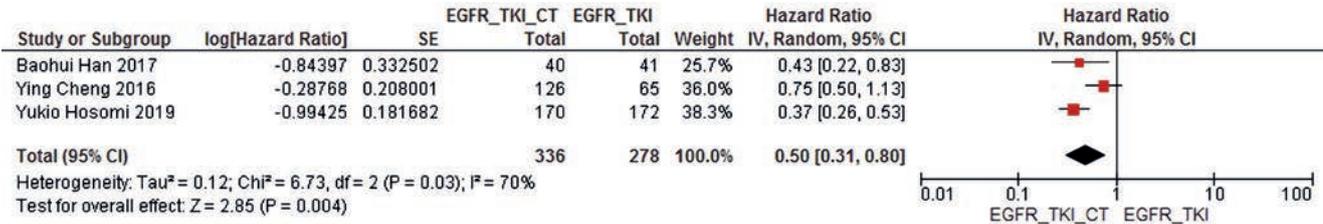
a



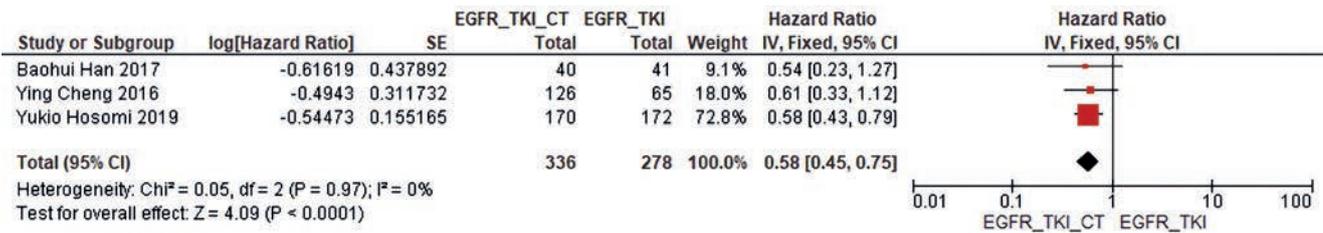
б

**Рисунок 11.** Форест-график мета-анализа исследований, в которых проводилось сравнение ВБП между группами пациентов с mEGFR НМРЛ, получавших монотерапию ИТК и комбинацию ИТК и цитостатической терапии (4 исследования) для мужчин (а) и женщин (б).

Обзоры и аналитика

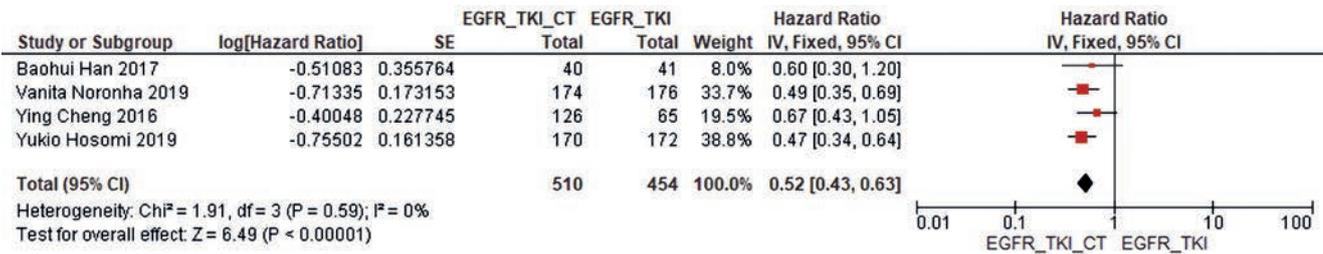


a

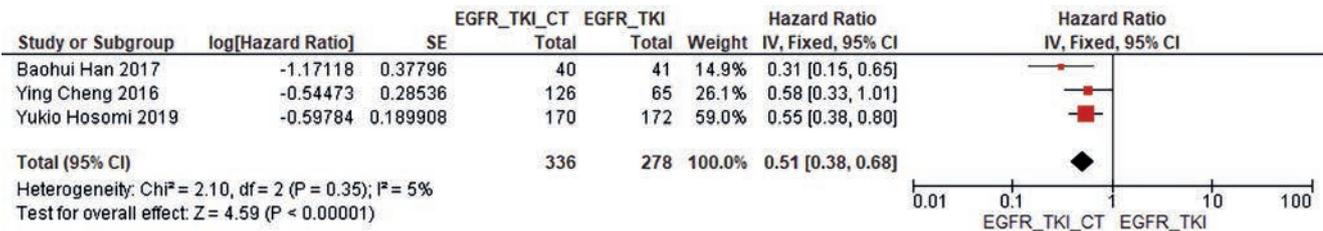


б

**Рисунок 12.** Форест-график мета-анализа исследований, в которых проводилось сравнение ВБП между группами пациентов с mEGFR НМРЛ, получавших монотерапию ИТК и комбинацию ИТК и цитостатической терапии (4 исследования) для лиц младше (а) и старше 65 лет (б).

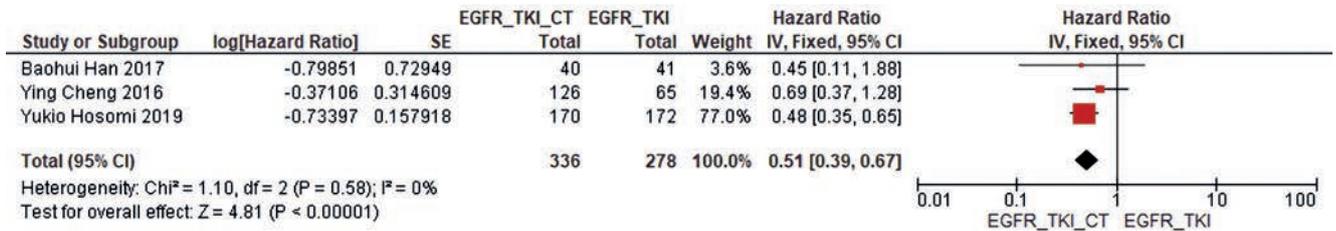


a

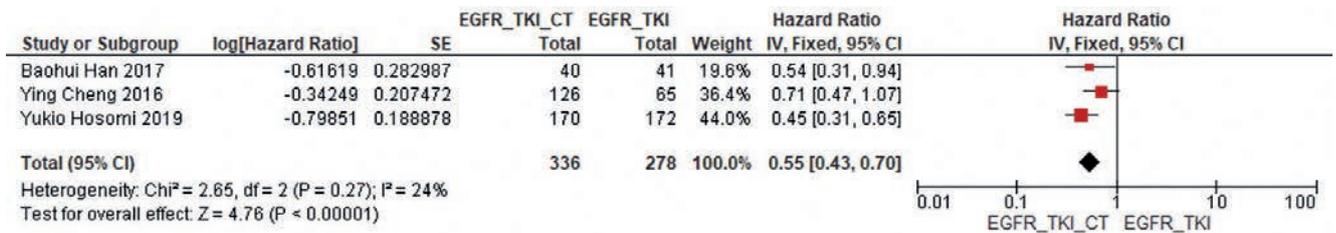


б

**Рисунок 13.** Форест-график мета-анализа исследований, в которых проводилось сравнение ВБП между группами пациентов с mEGFR НМРЛ, получавших монотерапию ИТК и комбинацию ИТК и цитостатической терапии (4 исследования) для делеций в экзоне 19 (а) и L858R (б).

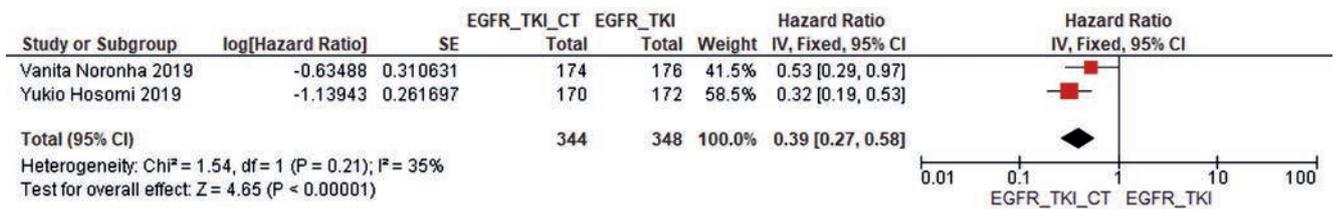


a

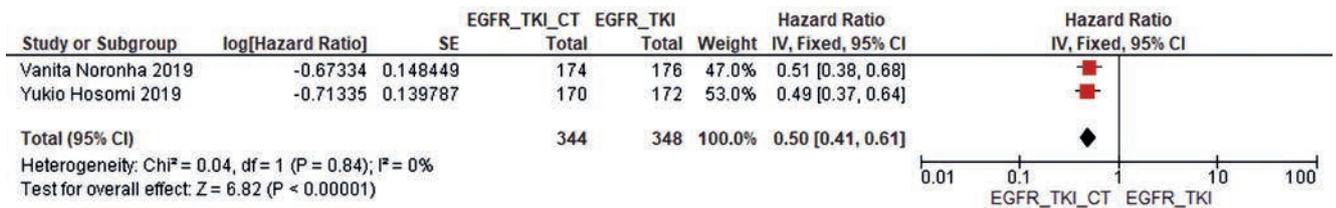


б

**Рисунок 14.** Форест-график мета-анализа исследований, в которых проводилось сравнение ВБП между группами пациентов с tEGFR НМРЛ, получавших монотерапию ИТК и комбинацию ИТК и цитостатической терапии (4 исследования) для ECOG 0 (а) и ECOG 1 (б).



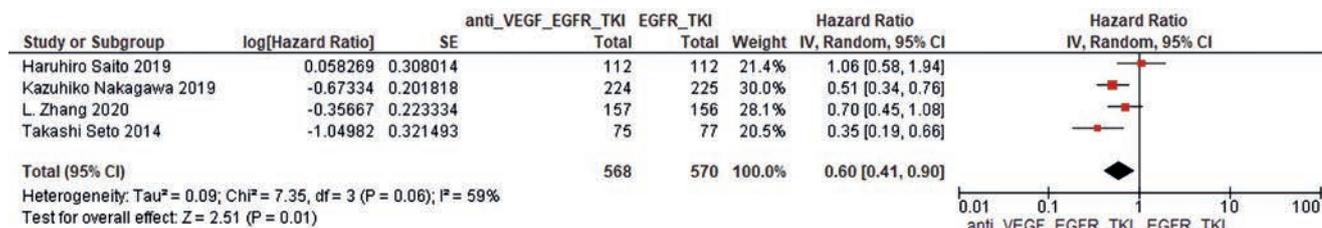
a



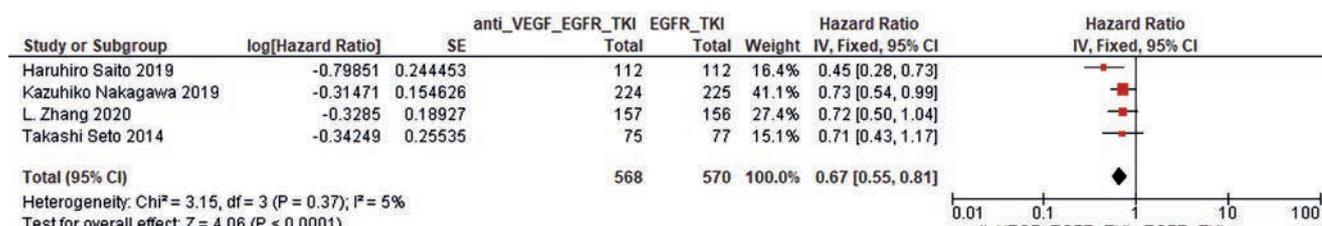
б

**Рисунок 15.** Форест-график мета-анализа исследований, в которых проводилось сравнение ВБП между группами пациентов с tEGFR НМРЛ, получавших монотерапию ИТК и комбинацию ИТК и цитостатической терапии (4 исследования) и имевших поражение головного мозга до начала терапии (а) и не имевших метастазов в головном мозге (б).

## Обзоры и аналитика

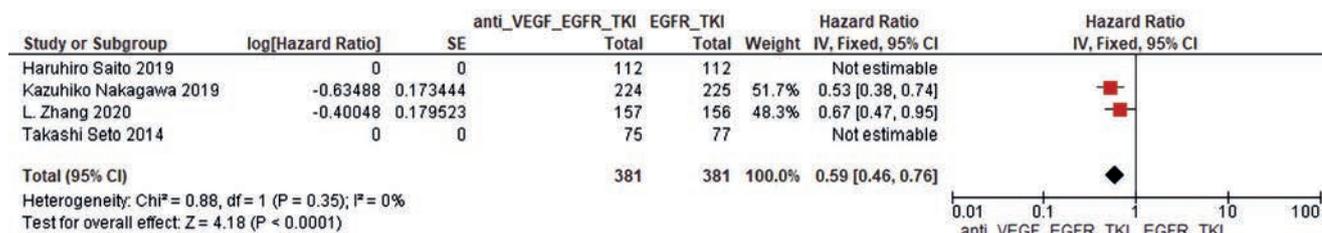


а

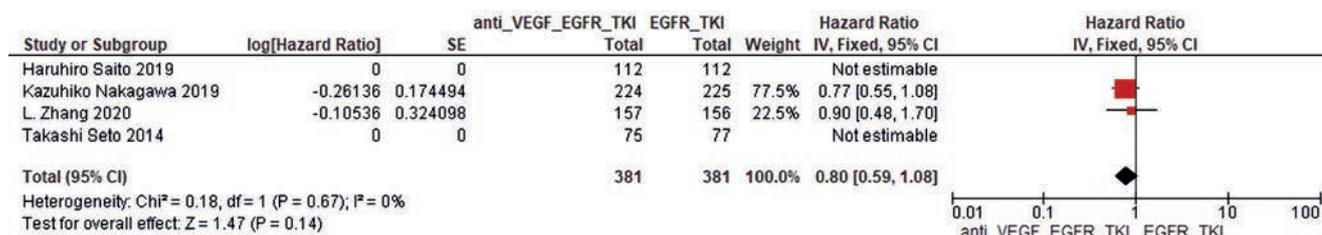


б

**Рисунок 16.** Форест-график мета-анализа исследований, в которых проводилось сравнение ВБП между группами пациентов с mEGFR НМРЛ, получавших монотерапию ИТК и комбинацию ИТК и антиангиогенного препарата (4 исследования) для мужчин (а) и женщин (б).

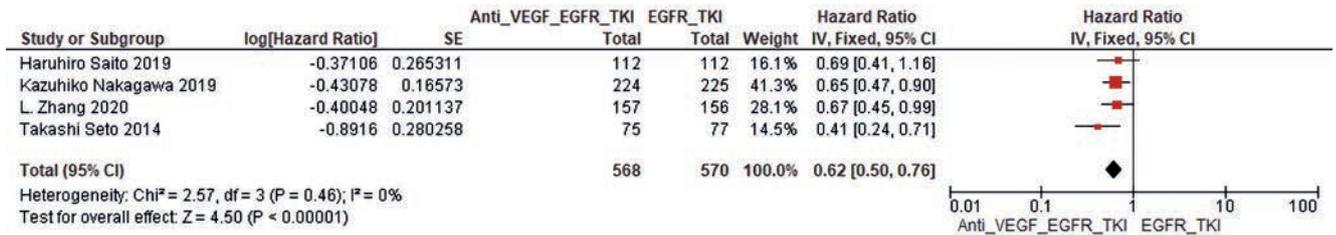


а

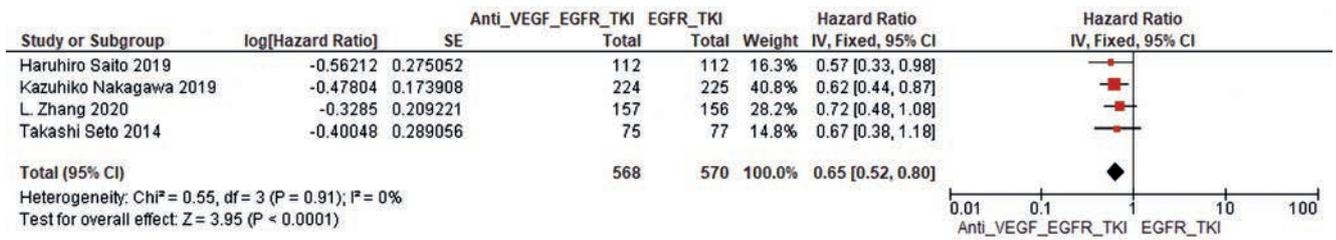


б

**Рисунок 17.** Форест-график мета-анализа исследований, в которых проводилось сравнение ВБП между группами пациентов с mEGFR НМРЛ, получавших монотерапию ИТК и комбинацию ИТК и антиангиогенного препарата (4 исследования) для больных моложе 65 лет (а) и старше 65 лет (б).

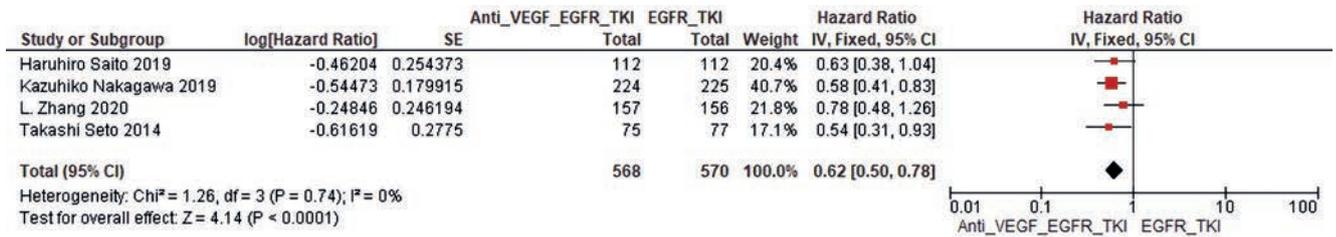


a

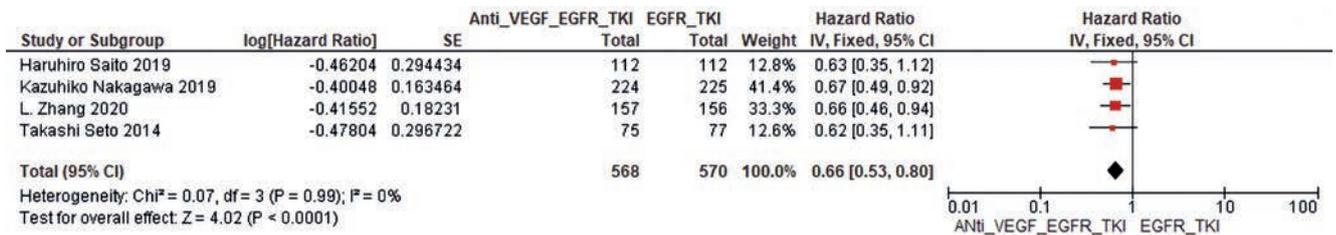


б

**Рисунок 18.** Форест-график мета-анализа исследований, в которых проводилось сравнение ВБП между группами пациентов с tEGFR НМРЛ, получавших монотерапию ИТК и комбинацию ИТК и антиангиогенного препарата (4 исследования) для больных с делецией экзона 19 (а) и L858R (б).



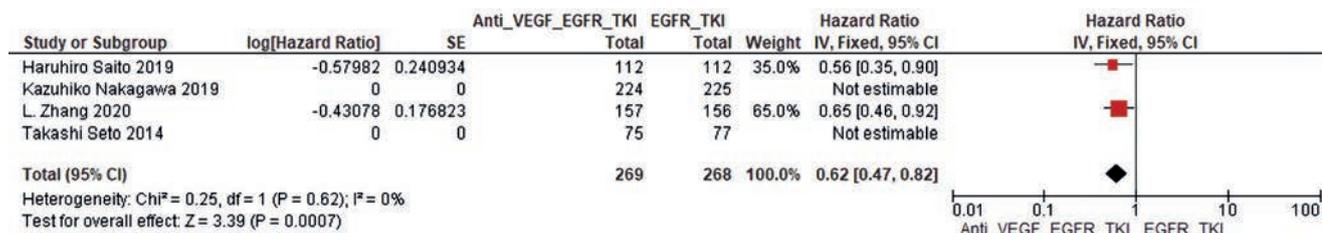
a



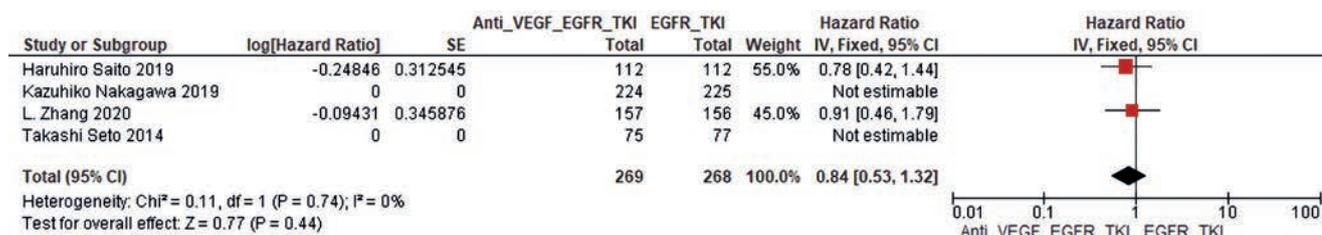
б

**Рисунок 19.** Форест-график мета-анализа исследований, в которых проводилось сравнение ВБП между группами пациентов с tEGFR НМРЛ, получавших монотерапию ИТК и комбинацию ИТК и антиангиогенного препарата (4 исследования) для больных с ECOG - 0 (а) и ECOG - 1 (б).

## Обзоры и аналитика



a



б

**Рисунок 20.** Форест-график мета-анализа исследований, в которых проводилось сравнение ВБП между группами пациентов с mEGFR НМРЛ, получавших монотерапию ИТК и комбинацию ИТК и антиангиогенного препарата (4 исследования) для больных без метастатического поражения головного мозга (а) и с поражением (б).