



Instytut Arcana  
ul. Płk S. Dąbka 8  
30-732 Kraków  
tel./fax. +48 12 263 60 38



Instytut  
Arcana



**Analiza efektywności klinicznej sunitynibu  
(Sutent®) w leczeniu nieoperacyjnych, wysoko  
zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych  
trzustki (w stadium miejscowo zaawansowanym  
lub z przerzutami) u dorosłych,  
u których doszło do progresji choroby**



Kraków 2012



© Copyright by Instytut Arcana Sp. z o.o.

Instytut Arcana Sp. z o.o.  
30-732 Kraków, ul. Płk S. Dąbka 8  
<http://www.inar.pl/>

Raport wykonano na zlecenie firmy *Pfizer Polska Sp. z o.o.*

## SPIS TREŚCI

1.	LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE RAPORTU HTA .....	7
2.	INDEKS SKRÓTÓW.....	9
3.	STRESZCZENIE .....	14
4.	METODYKA .....	19
4.1.	Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej .....	19
4.2.	Pytanie kliniczne .....	21
4.3.	Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu .....	21
4.4.	Metody identyfikacji badań.....	23
4.4.1.	Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych .....	23
4.4.2.	Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych .....	25
4.4.3.	Wyszukiwanie badań nieopublikowanych .....	27
4.5.	Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych .....	29
4.6.	Ocena jakości danych .....	29
4.6.1.	Wiarygodność wewnętrzna.....	29
4.6.2.	Wiarygodność zewnętrzna .....	31
4.7.	Analiza ilościowa .....	31
4.7.1.	Parametry efektywności klinicznej .....	31
4.7.2.	Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych .....	32
4.7.2.1.	Analiza wyników dla zdarzeń rzadkich .....	32
4.7.3.	Wyniki typu „czas do wystąpienia” ( <i>time-to-event</i> ) .....	33
5.	ANALIZA PORÓWNAWCZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ SUN+BSC Z PL+BSC W LECZENIU NIEOPERACYJNYCH, WYSOKO ZRÓŻNICOWANYCH NOWOTWORÓW NEUROENDOKRYNNYCH TRZUSTKI (W STADIUM MIEJSCOWO ZAAWANSOWANYM LUB Z PRZERZUTAMI) U DOROSŁYCH, U KTÓRYCH DOSZŁO DO PROGRESJI CHOROBY .....	34
5.1.	Wyniki wyszukiwania publikacji .....	34
5.2.	Charakterystyka wyjściowa pacjentów.....	36
5.3.	Opis interwencji .....	40
5.4.	Skuteczność kliniczna.....	43
5.4.1.	Przeżycie wolne od progresji choroby ( <i>progression-free survival</i> ) .....	45
5.4.1.1.	Analiza wrażliwości .....	46
5.4.1.2.	Wskaźnik 6-miesięczny .....	47
5.4.1.3.	Analiza w podgrupach .....	47
5.4.2.	Całkowite przeżycie ( <i>overall survival</i> ) .....	49
5.4.3.	Obiektywna odpowiedź na leczenie ( <i>objective tumor response</i> ) .....	52
5.4.3.1.	Obiektywny wskaźnik odpowiedzi na leczenie ( <i>objective response rate</i> ) .....	52
5.4.3.2.	Najlepsza obserwowana odpowiedź na leczenie wg RECIST.....	53
5.4.4.	Czas trwania odpowiedzi na leczenie ( <i>duration of response</i> ) .....	54
5.4.5.	Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie ( <i>time to tumor response</i> ).....	55

5.4.6.	Jakość życia (EORTC QLQ-C30).....	55
5.4.7.	Stopień dyscypliny terapeutycznej ( <i>compliance</i> ).....	58
5.5.	Bezpieczeństwo.....	58
5.5.1.	Zgony.....	59
5.5.2.	Rezygnacje z leczenia.....	59
5.5.3.	Poważne działania niepożądane.....	60
5.5.4.	Pozostałe działanie niepożądane.....	63
6.	<b>ANALIZA PORÓWNAWCZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ SUN+BSC Z PL+BSC W LECZENIU NIEOPERACYJNYCH, WYSOKO ZRÓŻNICOWANYCH NOWOTWORÓW NEUROENDOKRYNNYCH TRZUSTKI (W STADIUM MIEJSCOWO ZAAWANSOWANYM LUB Z PRZERZUTAMI) U DOROSŁYCH, U KTÓRYCH DOSZŁO DO PROGRESJI CHOROBY (UPDATED DATA).....</b>	<b>68</b>
6.1.	Całkowity czas przeżycia (OS, <i>overall survival</i> ).....	69
6.2.	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).....	71
7.	<b>DODATKOWA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA.....</b>	<b>72</b>
7.1.	Cel.....	72
7.2.	Definiowanie problemu decyzyjnego i zakres analizy.....	72
7.3.	Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL Sutent® [3].....	73
7.4.	Ocena bezpieczeństwa na podstawie EMA i URPL.....	80
7.5.	Ocena bezpieczeństwa na podstawie FDA.....	80
	.....	81
7.7.	Badania włączone do dodatkowej oceny bezpieczeństwa.....	90
7.7.1.	Analiza profilu bezpieczeństwa na podstawie badań obserwacyjnych (tj. np. nierandomizowanych, bez grupy kontrolnej, retrospektywnych).....	91
7.7.1.1.	<i>Kulke 2008</i> [13, 14].....	92
7.7.1.2.	<i>Faivre 2006</i> [15].....	97
7.7.1.3.	<i>Strosberg 2012</i> [16, 17].....	98
7.7.1.4.	<i>Okusaka 2012</i> [31].....	102
7.7.1.5.	<i>Barriuso 2010</i> [18].....	104
7.7.1.6.	<i>Ewer 2008</i> [19], <i>Khakoo 2008</i> [20], <i>Vignand-Courtin 2012</i> [32].....	105
7.7.2.	Analiza profilu bezpieczeństwa na podstawie przeglądów systematycznych.....	108
7.7.3.	Analiza profilu bezpieczeństwa na podstawie badań wtórnych.....	116
7.7.3.1.	<i>Aparicio-Gallego 2011</i> [27].....	116
7.7.3.2.	<i>Maitland 2008</i> [28].....	117
7.7.3.3.	<i>Gupta 2011</i> [34].....	118
7.7.4.	Opis przypadków ( <i>Grande 2011</i> [29], <i>Lee 2011</i> [30], <i>Zugazagoita 2012</i> [35]).....	119
8.	<b>PODSUMOWANIE WYNIKÓW PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO.....</b>	<b>123</b>
9.	<b>OCENA JAKOŚCI DANYCH WEDŁUG GRADE.....</b>	<b>135</b>
9.1.	Wnioski z analizy efektywności klinicznej w oparciu o badania RCT....	141
9.2.	Wnioski z dodatkowej analizy bezpieczeństwa.....	142



<b>10. OGRANICZENIA .....</b>	<b>144</b>
<b>10.1. Ograniczenia wyników .....</b>	<b>145</b>
<b>11. DYSKUSJA .....</b>	<b>147</b>
<b>11.1. Wyszukiwanie .....</b>	<b>147</b>
<b>11.2. Wybór komparatora .....</b>	<b>148</b>
<b>11.3. Subpopulacje .....</b>	<b>152</b>
<b>11.4. Wiarygodność zewnętrzna (odniesienie) .....</b>	<b>152</b>
<b>11.5. Wiarygodność wewnętrzna .....</b>	<b>155</b>
<b>11.6. Dyskusja z przeglądami .....</b>	<b>156</b>
<b>11.6.1. Pierwotna wersja raportu (wyszukiwanie do 25-03-2011 r.) .....</b>	<b>157</b>
<b>11.6.2. I aktualizacja raportu (wyszukiwanie do 05-03-2012 r.) .....</b>	<b>159</b>
<b>11.6.3. II aktualizacja raportu (wyszukiwanie do 06-11-2012 r.) .....</b>	<b>160</b>
<b>11.7. Dodatkowe dane dotyczące efektywności klinicznej .....</b>	<b>162</b>
<b>11.7.1. Kulke 2008 [26] .....</b>	<b>162</b>
<b>11.7.2. Barriuso 2010 [27] .....</b>	<b>164</b>
<b>11.7.3. Castellano 2011 [28] .....</b>	<b>164</b>
<b>11.7.1. Okusaka [29] .....</b>	<b>166</b>
<b>12. ZAŁĄCZNIKI .....</b>	<b>167</b>
<b>12.1. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych .....</b>	<b>167</b>
<b>12.2. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych .....</b>	<b>168</b>
<b>12.3. Diagram wyszukiwania publikacji .....</b>	<b>171</b>
<b>12.4. Opis arkusza Jadad .....</b>	<b>172</b>
<b>12.4.1. Ocena wiarygodności badań wg Jadad .....</b>	<b>172</b>
<b>12.5. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy .....</b>	<b>173</b>
<b>12.6. Formularze ekstrakcji danych .....</b>	<b>178</b>
<b>12.7. Kwestionariusze zastosowanych w przeglądzie skal .....</b>	<b>184</b>
<b>12.7.1. Skala jakości życia według kwestionariusza EORTC QLQ-C30 European Organization for Research and Treatment of Cancer .....</b>	<b>184</b>
<b>12.7.2. Skala sprawności ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) .....</b>	<b>186</b>
<b>12.7.3. Kryteria odpowiedzi na leczenie zgodnie z zaleceniami RECIST .....</b>	<b>186</b>
<b>13. PIŚMIENNICTWO .....</b>	<b>188</b>
<b>13.1. Metodyka .....</b>	<b>188</b>
<b>13.2. Badania włączone do analizy głównej .....</b>	<b>188</b>
<b>13.3. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa .....</b>	<b>189</b>
<b>13.4. Ograniczenia i dyskusja .....</b>	<b>191</b>
<b>13.5. Badania wyłączone z analizy głównej .....</b>	<b>194</b>
<b>14. SPIS TABEL .....</b>	<b>203</b>
<b>15. SPIS WYKRESÓW .....</b>	<b>206</b>

## 1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE RAPORTU HTA

Lista osób zaangażowanych w tworzenie pierwotnej wersji raportu HTA (czerwiec 2011 r.)

Imię i nazwisko	Funkcja	Zadania
[REDACTED]	[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Opracowanie strategii wyszukiwania</li> <li>✓ Przeszukiwanie baz danych</li> <li>✓ Selekcja badań do analizy</li> <li>✓ Metodyka</li> <li>✓ Analiza statystyczna</li> <li>✓ Dodatkowa ocena bezpieczeństwa</li> <li>✓ Podsumowanie</li> <li>✓ Ocena siły dowodów według GRADE</li> <li>✓ Wnioski i streszczenie</li> <li>✓ Dyskusja i ograniczenia</li> </ul>
[REDACTED]	[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Opracowanie strategii wyszukiwania</li> <li>✓ Przeszukiwanie baz danych</li> <li>✓ Selekcja badań do analizy</li> <li>✓ Metodyka</li> <li>✓ Analiza statystyczna</li> <li>✓ Dodatkowa ocena bezpieczeństwa</li> <li>✓ Podsumowanie</li> <li>✓ Ocena siły dowodów według GRADE</li> <li>✓ Wnioski i streszczenie</li> <li>✓ Dyskusja i ograniczenia</li> </ul>
[REDACTED]	[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Nadzór merytoryczny</li> </ul>

Lista osób zaangażowanych w tworzenie i aktualizacji raportu HTA (data zakończenia analizy marzec 2012 r.)

Imię i nazwisko	Funkcja	Zadania
[REDACTED]	[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Aktualizacja strategii wyszukiwania</li> <li>✓ Przeszukiwanie baz danych</li> <li>✓ Selekcja badań do analizy</li> <li>✓ Metodyka</li> <li>✓ Analiza statystyczna</li> <li>✓ Dodatkowa ocena bezpieczeństwa</li> <li>✓ Podsumowanie</li> <li>✓ Ocena siły dowodów według GRADE</li> <li>✓ Wnioski i streszczenie</li> <li>✓ Dyskusja i ograniczenia</li> </ul>

Imię i nazwisko	Funkcja	Zadania
[REDACTED]	[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Aktualizacja strategii wyszukiwania</li> <li>✓ Przeszukiwanie baz danych</li> <li>✓ Selekcja badań do analizy</li> <li>✓ Metodyka</li> <li>✓ Analiza statystyczna</li> <li>✓ Dodatkowa ocena bezpieczeństwa</li> <li>✓ Podsumowanie</li> <li>✓ Ocena siły dowodów według GRADE</li> <li>✓ Wnioski i streszczenie</li> <li>✓ Dyskusja i ograniczenia</li> </ul>
[REDACTED]	[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Nadzór merytoryczny</li> </ul>

Lista osób zaangażowanych w przeprowadzenie II aktualizacji problemu decyzyjnego w 2012 roku (data zakończenia analizy grudzień 2012 r.)

Imię i nazwisko	Funkcja	Zadania
[REDACTED]	[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Aktualizacja strategii wyszukiwania</li> <li>✓ Przeszukiwanie baz danych</li> <li>✓ Selekcja badań do analizy</li> <li>✓ Metodyka</li> <li>✓ Analiza statystyczna</li> <li>✓ Dodatkowa ocena bezpieczeństwa</li> <li>✓ Podsumowanie</li> <li>✓ Ocena siły dowodów według GRADE</li> <li>✓ Wnioski i streszczenie</li> <li>✓ Dyskusja i ograniczenia</li> </ul>
[REDACTED]	[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Aktualizacja strategii wyszukiwania</li> <li>✓ Przeszukiwanie baz danych</li> <li>✓ Selekcja badań do analizy</li> <li>✓ Metodyka</li> <li>✓ Analiza statystyczna</li> <li>✓ Dodatkowa ocena bezpieczeństwa</li> <li>✓ Podsumowanie</li> <li>✓ Ocena siły dowodów według GRADE</li> <li>✓ Wnioski i streszczenie</li> <li>✓ Dyskusja i ograniczenia</li> </ul>

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana  
ul. Płk S. Dąbka 8  
30-732 Kraków



## 2. INDEKS SKRÓTÓW

<b>AEs</b>	działania niepożądane ( <i>adverse events</i> )
<b>ALT</b>	aminotransferaza alaninowa
<b>AOTM</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>ASCO</b>	<i>The American Society Of Clinical Oncology</i>
<b>AST</b>	aminotransferaza asparaginianowa
<b>bd</b>	brak danych
<b>BICR</b>	<i>Blinded independent central review</i>
<b>BSC</b>	najlepsze leczenie wspomagające ( <i>best supportive care</i> )
<b>CADTH</b>	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
<b>CCDS</b>	<i>Company Core Data Sheet</i>
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności ( <i>confidence interval</i> )
<b>CR</b>	całkowita odpowiedź na leczenie ( <i>complete response</i> )
<b>CRD</b>	<i>Center for Reviews and Dissemination</i>
<b>CT</b>	tomografia komputerowa ( <i>Computer Tomography</i> )
<b>dADRs</b>	dermatologiczne działania niepożądane
<b>DARE</b>	<i>Database of Abstracts of Reviews of Effects</i>
<b>DLT</b>	toksyczność ograniczająca dawkę ( <i>dose-limiting toxicity</i> )
<b>DOR</b>	czas trwania odpowiedzi ( <i>duration of response</i> )
<b>EAP</b>	programy rozszerzonego dostępu ( <i>Expanded Access Programmes</i> )
<b>EBM</b>	medycyna oparta na dowodach naukowych ( <i>Evidence Based Medicine</i> )
<b>ECHO</b>	echokardiogram

<b>ECOG</b>	skala sprawności ECOG ( <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> )
<b>EED</b>	<i>Economic Evaluation Database</i>
<b>EKG</b>	elektrokardiogram
<b>EMA</b>	Europejska Agencja ds. Oceny Produktów Leczniczych ( <i>The European Medicines Agency</i> )
<b>EMTREE</b>	<i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i>
<b>EORTC QLQ-C30</b>	kwestionariusz oceniający jakość życia ( <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i> )
<b>EQ-SD</b>	kwestionariusz oceniający jakości życia ( <i>Euro Qol 5D</i> )
<b>ESMO</b>	Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej ( <i>European Society for Medical Oncology</i> )
<b>FACIT-Fatigue</b>	kwestionariusz oceniający jakość życia dotyczący zmęczenia ( <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue</i> )
<b>FDA</b>	<i>Food and Drug Administration</i>
<b>GEM</b>	gemcytabina
<b>GEP NET</b>	guzy neuroendokrynnego przewodu pokarmowego (ang. <i>gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors</i> )
<b>GIST</b>	nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego ( <i>Gastrointestinal Stromal Tumor</i> )
<b>HA</b>	organ regulujący ( <i>health authority</i> )
<b>HCP</b>	specjaliści służby zdrowia ( <i>healthcare professionals</i> )
<b>HFS</b>	zespół ręka-stopa ( <i>hand-foot syndrome</i> )
<b>HR</b>	hazard względny ( <i>hazard ratio</i> )
<b>HTA</b>	<i>Health Technology Assessment</i>
<b>INAHTA</b>	<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>
<b>IPP</b>	inhibitory pompy protonowej
<b>ITT</b>	analiza zgodna z intencją leczenia ( <i>intention-to-treat</i> )
<b>JADAD</b>	skala oceny wiarygodności badań klinicznych
<b>Ki-67</b>	indeks proliferacyjny znaczący przeciwciałami (MIB1) przeciwko białku Ki-67
<b>LVEF</b>	frakcja wyrzutowa lewej komory ( <i>left-ventricular ejection fraction</i> )

<b>m-c</b>	miesiąc
<b>MD</b>	różnica średniej zmiany ( <i>mean difference</i> )
<b>MedDRA</b>	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
<b>MeSH</b>	<i>Medical Subject Headings</i>
<b>MRCC</b>	rak nerki z przerzutami ( <i>Metastatic Renal Cell Carcinoma</i> )
<b>MRI</b>	obrazowanie magnetycznym rezonansem
<b>MUGA</b>	<i>multiple-gated acquisition</i>
<b>N</b>	liczba pacjentów w grupie
<b>n</b>	liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy
<b>NA</b>	nie osiągalne ( <i>not available</i> )
<b>NCI-CTCAE</b>	<i>National Cancer Institute Common Toxicity Criteria Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
<b>NCCHTA</b>	<i>The National Coordinating Centre for Health Technology Assessment</i>
<b>NET</b>	guzy neuroendokrynnie ( <i>Neuroendocrine Tumors</i> )
<b>NHS</b>	<i>National Health Service</i>
<b>NICE</b>	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
<b>NLPZ</b>	niesteroidowe leki przeciwzapalne
<b>NNH</b>	liczba pacjentów, których leczenie doprowadza do wystąpienia 1 niekorzystnego punktu końcowego ( <i>number needed to harm</i> )
<b>NNT</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie zapobiega 1 dodatkowemu niekorzystnemu punktowi końcowemu ( <i>number needed to treat</i> )
<b>OR</b>	iloraz szans ( <i>odds ratio</i> )
<b>ORR</b>	całkowity wskaźnik odpowiedzi na leczenie ( <i>overall response rate</i> )
<b>OS</b>	przeżycie całkowite ( <i>overall survival</i> )
<b>p</b>	poziom istotności
<b>PD</b>	progresja choroby ( <i>progressive disease</i> )
<b>PFS</b>	przeżycie wolne od progresji choroby ( <i>progression-free survival</i> )

<b>PICOS (T)</b>	populacja, interwencja, komparatory, wyniki efektów zdrowotnych, typ badania, okres obserwacji
<b>pkt.</b>	punkty
<b>PL</b>	placebo
<b>pNET</b>	nowotwory neuroendokryne trzustki ( <i>Pancreatic Neuroendocrine Tumors</i> )
<b>PR</b>	częściowa odpowiedź na leczenie ( <i>partial response</i> )
<b>PSUR</b>	Okresowy Raport o Bezpieczeństwie ( <i>Periodic Safety Update Report</i> )
<b>pts</b>	pacjenci
<b>RB</b>	korzyść względna ( <i>relative benefit</i> )
<b>RCC</b>	rak nerki ( <i>Renal Cell Carcinoma</i> )
<b>RCT</b>	badanie z randomizacją i grupą kontrolną ( <i>randomized controlled trial</i> )
<b>RECIST</b>	<i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i>
<b>RPSFT</b>	<i>The rank-preserving structural failure time model</i>
<b>RR</b>	ryzyko względne ( <i>relative risk</i> )
<b>SAEs</b>	poważne działania niepożądane ( <i>severe adverse events</i> )
<b>SBU</b>	<i>Statens beredning för medicinsk utvärdering</i>
<b>SD</b>	stabilizacja choroby ( <i>stable disease</i> )
<b>SUN</b>	sunitynib ( <i>sunitinib</i> )
<b>TEAE</b>	działania niepożądane zaistniałe w okresie leczenia ( <i>treatment-emergent adverse events</i> )
<b>TTP</b>	czas do wystąpienia progresji choroby ( <i>time to progression</i> )
<b>TTR</b>	czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie ( <i>time to response</i> )
<b>ULN</b>	górną granicę normy (ang. <i>upper limit of normal</i> )
<b>USG</b>	obrazowanie ultrasonograficzne
<b>VEGF</b>	czynnik wzrostu śródbłonki naczyniowej ( <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i> )
<b>VIPoma</b>	nowotwór neuroendokryny wydzielający wazoaktywny peptyd jelitowy ( <i>Vasoactive Intestinal Peptide</i> )

<b>vs</b>	versus
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organisation</i> )
<b>ww.</b>	wyżej wymienione



### 3. STRESZCZENIE

#### Cel analizy

Celem opracowania jest ocena efektywności klinicznej sunitynybu (Sutent®) podawanego w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (ang. *best supportive care*, BSC) w porównaniu z placebo podawanym z BSC w leczeniu nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami) u dorosłych, u których doszło do progresji choroby.

Analiza problemu decyzyjnego (APD) przedstawiona

została w dokumencie stanowiącym załącznik do niniejszego przeglądu. Celem niniejszej analizy było wskazanie kierunku i zakresu analizy efektywności klinicznej, odpowiadającej na problemy decyzyjne płatnika przez sprecyzowanie pytania badawczego, wybór komparatorów oraz analizę aktualnego stanu finansowania przez płatnika publicznego technologii w omawianym wskazaniu.

Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Pfizer Polska Sp. z o.o.*

#### Metodyka

Ocenę efektywności klinicznej analizowanych preparatów przeprowadzono zgodnie z zasadami przeglądu systematycznego w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration (Cochrane Reviewer's Handbook)* oraz wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych. Wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy określona została za pomocą skali *Jadad*. Analiza i prezentacja wyników badań klinicznych dokonana została zgodnie z zasadami EBM (*evidence based medicine*). Obliczeń dokonano przy użyciu pakietu statystycznego *StatsDirect*® 2.6.8.

Pierwotna wersja niniejszego raportu HTA została zakończona w czerwcu 2011 r. (systematyczne wyszukiwanie przeprowadzono do 25 marca 2011 r.). W 2012 r. powstały dwie aktualizacje raportu (aktualizacja I oraz aktualizacja II). Systematyczne wyszukiwanie artykułów w ramach I aktualizacji raportu przeprowadzono do 5 marca 2012 r. W ramach obecnej, II aktualizacji raportu kolejne wyszukiwanie przeprowadzono do 6 listopada 2012 r. Prezentacja wyników została przedstawiona na diagramie opisującym wynik wyszukiwania publikacji, zgodnie z wytycznymi QUOROM.

#### **Analiza porównawcza efektywności klinicznej SUN+BSC z PL+BSC w leczeniu nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami) u dorosłych, u których doszło do progresji choroby**

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jedno, pierwotne, wieloośrodkowe badanie kliniczne (*Raymond 2011*) z randomizacją (podtyp II A) oraz podwójnym zaślepieniem spełniające kryteria włączenia do analizy. W eksperymencie bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną sunitynybu (SUN) + BSC z placebo (PL) + BSC w leczeniu nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych, nowotworów neuroendokrynnych trzustki (w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami) u dorosłych pacjentów, u których doszło do progresji choroby.

W obserwacji klinicznej *Raymond 2011* procesowi randomizacji poddano 171 pacjentów, z czego 86 pts przypisano do grupy SUN przyjmowanego doustnie w sposób ciągły w dawce 37,5 mg/dobę wraz z BSC, natomiast 85 pts do grupy przyjmującej PL+BSC. Z powodu wysokiej liczby zgonów oraz poważnych działań niepożądanych zaobserwowanych w grupie kontrolnej, jak również z uwagi na wysoką skuteczność sunitynybu w ocenie głównego punktu końcowego (przeżycia wolnego od progresji choroby), zgodnie z zaleceniem niezależnej Komisji ds. Monitorowania Leków eksperyment przerwano.

Za datę odcięcia (*date cut-off point*) przyjęto dzień 15 kwietnia 2009. Zastosowane leczenie trwało do wystąpienia progresji choroby, poważnego działania niepożądanego lub zgonu. W momencie stwierdzenia progresji choroby dane pacjentów odkodowano, a chorym otrzymującym PL+BSC zaproponowano możliwość zmiany leczenia na SUN+BSC.

W świetle przeprowadzonej analizy statystycznej wykazano znamienne większą skuteczność sunitynibu nad grupą kontrolną w ocenie przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) oraz czasu całkowitego przeżycia (OS). Zastosowanie terapii sunitynibem prowadzi do istotnego opóźnienia progresji choroby lub zgonu bez względu na przyczynę, jak również znacząco redukuje prawdopodobieństwo ich wystąpienia. Mediana PFS była ponad dwukrotnie dłuższa w grupie SUN+BSC (11,4 miesięcy) w porównaniu do PL+BSC (5,5 miesięcy).

Obliczona przez autorów publikacji *Raymond 2011* analiza czasu całkowitego przeżycia dla populacji *intention-to-treat* (ITT), czyli wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji, wykazała różnice znamienne statystycznie na korzyść sunitynibu: HR (95 %CI) = 0,41 (0,19; 0,89).

W przypadku analizy *per protocol* (PP = populacja, w której nie uwzględniono pacjentów z grupy placebo, którzy przeszli do grupy sunitynibu z powodu progresji choroby) uzyskany hazard względny wyniósł 0,14 (95% CI: 0,06; 0,35). A zatem, ryzyko zgonu w grupie SUN+BSC zmniejszyło się aż o 86% w porównaniu do grupy kontrolnej. Otrzymany wynik wykazuje znamienność statystyczną oraz kliniczną na korzyść ocenianej interwencji.

Istotną kwestią, którą należy w tym miejscu podkreślić jest fakt, iż wnioskowanie na podstawie wyników dla analizy ITT charakteryzuje się wysoką wiarygodnością wewnętrzną, ze względu na równomierny rozkład czynników zakłócających uzyskany dzięki procesowi randomizacji. Analizując wyniki dla populacji PP należy zwrócić uwagę na możliwość nierównomiernego rozłożenia czynników zakłócających, a zatem obniżenie wiarygodności wewnętrznej (*selection bias*). Populacje te są jednak najbardziej zbliżone do populacji docelowej, a zatem wyniki uzyskane dla populacji PP charakteryzują się wysoką wiarygodnością zewnętrzną.

W celu otrzymania wyniku, w którym będzie

zachowana istota randomizacji oraz uwzględniona korekta na *crossover*, autorzy badania przeprowadzili dodatkową analizę bazującą na modelu RPSFT. Wyniki uzyskane w oparciu o model RPSFT są zbliżone do wyników otrzymanych dla populacji PP i wynoszą: HR (95% CI) = 0,18 (0,06; 0,68). Oszacowanie czasu całkowitego przeżycia przy użyciu modelu RPSFT nie jest obarczone już błędem selekcji, a jedynym ograniczeniem jest relatywnie mała próba. Parametr OS oszacowany przy pomocy modelu RPSFT minimalizuje niedoszacowanie wyników dla SUN+BSC wynikające z efektu *crossover*.

Tylko wśród pacjentów leczonych sunitynibem wystąpiła obiektywna odpowiedź na leczenie (CR lub PR) określona według kryteriów RECIST. Znamienności statystyczne na korzyść ocenianej interwencji wykazano w szansie wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenia, jak również w szansie wystąpienia częściowej odpowiedzi na leczenie.

Należy podkreślić, iż już po trzech miesiącach terapii sunitynibem u pacjentów wystąpiła pierwsza odpowiedź na leczenie. Natomiast mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) odnotowana w grupie ocenianej interwencji wyniosła ponad 8 miesięcy.

Dodatkowo, wynik dla progresji choroby, określony przy pomocy parametru ryzyka względnego, również wykazał znaczące różnice pomiędzy analizowanymi grupami na korzyść terapii sunitynibem. Obliczone prawdopodobieństwo wystąpienia progresji choroby w grupie SUN+BSC stanowi 52% tego prawdopodobieństwa w grupie PL+BSC.

Z przeprowadzonej analizy jakości życia według kwestionariusza EORTC QLQ-C30 wynika, iż na skutek zastosowanej terapii nie wykazano różnic znamienych statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi w: ogólnej ocenie stanu zdrowia (global QoL), pięciu domenach skali funkcjonalnej (fizyczna, czynności, emocje, społeczna, funkcje poznawcze) oraz w przypadku takich objawów jak: zmęczenie, nudności/wymioty, ból, duszności, utrata apetytu, zaparcia oraz trudności finansowe. zaobserwowano pogorszenie w grupie ocenianej interwencji w przypadku objawu związanego z wystąpieniem biegunki. Otrzymany wynik wykazał znamienność statystyczną oraz

znamienną kliniczną na korzyść grupy kontrolnej ( $p < 0,001$ ). Znamienność statystyczną na korzyść grupy kontrolnej odnotowano dla objawu, jakim jest bezsenność. Powyższy wynik nie wykazuje jednak istotności klinicznej (minimalna istotna różnica nie przekroczyła 10 punktów).

Na podstawie przeprowadzonej analizy można stwierdzić, że sunitynib podawany łącznie z najlepszym leczeniem wspomagającym jest terapią bezpieczną oraz bardzo dobrze tolerowaną. Świadczą o tym znamienne statystycznie wyniki na korzyść sunitynibu w ocenie takich punktów końcowych jak: zgony ogółem, rezygnacje z leczenia z powodu progresji lub nawrotu choroby oraz poważne działania niepożądane ogółem. W przypadku poszczególnych poważnych działań niepożądanych nie wykazano istotności statystycznych uzyskanych wyników.

Przeprowadzona analiza statystyczna wykazała jedynie znamienności statystyczne na korzyść grupy kontrolnej w przypadku pozostałych działań niepożądanych tj.: biegunka (ogółem oraz stopnia

1. lub 2.), zmiana koloru włosów (ogółem oraz stopnia 1. lub 2.), neutropenia (ogółem oraz stopnia 1. lub 2. oraz 3. lub 4.), nadciśnienie (ogółem oraz stopnia 1. lub 2. oraz 3. lub 4.), erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (ogółem oraz stopnia 1. lub 2.), zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (ogółem oraz stopnia 1. lub 2.), zaburzenia smaku (ogółem oraz stopnia 1. lub 2.), krwawienia z nosa (ogółem oraz stopnia 1. lub 2.), wysypka (ogółem oraz stopnia 1. lub 2.) oraz trombocytopenia (ogółem).

W przypadku pozostałych działań niepożądanych obliczone ilorazy szans były nieistotne statystycznie.

Istotnym jest jednak fakt, że znamienności statystyczne analizowanych działań niepożądanych występujących w 3. lub 4. stopniu toksyczności określonej według NCI-CTCAE uzyskano jedynie dla neutropenii oraz nadciśnienia.

### **Analiza porównawcza efektywności klinicznej SUN+BSC z PL+BSC w leczeniu nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami) u dorosłych, u których doszło do progresji choroby (updated date)**

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania (marzec 2012 r.) odnaleziono *updated data* (faza *open-label*) do włączonego badania *Raymond 2011*. Dane dla omawianego czasu całkowitego przeżycia (OS) zostały przedstawione na czerwiec 2010 r. (*date cut-off point*) oraz zaczerpnięte głównie z posteru konferencyjnego *Valle 2011*. Omawiana aktualizacja w szerokim zakresie analizowała sytuację przechodzenia (*crossover*) pacjentów z grupy placebo do grupy sunitynibu. Należy podkreślić fakt, iż możliwość *crossover* wpływa na uzyskane wyniki, a w konsekwencji może prowadzić do niedoszacowania otrzymanego wyniku, określającego skuteczność terapii sunitynibem.

Spośród pacjentów przypisanych w procesie randomizacji do grupy placebo (85 pts), 38 pts (45%) przeszło na leczenie sunitynibem z powodu progresji choroby oraz 21 pts (25%) z powodu zamknięcia badania.

Na czerwiec 2010 r. odnotowano łącznie 73 (43%) zgony: 34 zgony w grupie SUN+BSC oraz 39 zgonów w grupie PL+BSC, w której łącznie 59 pts (69%) przeszło na sunitynib.

Mediana okresu *follow-up* wyniosła 26 miesięcy (95% CI: 23,2; 27,1). Mediana OS w grupie SUN+BSC wyniosła 30,5 miesięcy (95% CI: 20,6; NR), natomiast w grupie kontrolnej równa była 24,4 miesięcy (95% CI: 16,3; NR). Hazard względny dla omawianego okresu obserwacji wyniósł 0,737 (95% CI: 0,465; 1,168) i nie wykazuje istotności statystycznej. Brak znamienności statystycznej otrzymanego wyniku jest spowodowany faktem zmiany leczenia pacjentów z PL+BSC na SUN+BSC (*crossover*).

Celem zminimalizowania efektu *crossover*, autorzy publikacji zaproponowali 3 różne metody statystyczne. Dla omawianego okresu obserwacji wszystkie wyniki oszacowanych hazardów względnych po zastosowaniu korekty na *crossover* wykazują



różnice znamienne statystycznie na korzyść sunitynibu (np. dla modelu RPSFT uzyskany hazard względny wyniósł 0,499 (95% CI: 0,351; 0,947).

Należy podkreślić, iż możliwość przechodzenia pacjentów z grupy kontrolnej do grupy leczenia aktywnego jest sytuacją powszechną w badaniach

dotyczących chorób nowotworowych, zwłaszcza w tak zaawansowanym jej stadium. Nie zagwarantowanie chorym możliwości zmiany leczenia na terapię aktywną w momencie progresji choroby byłoby wysoce nieetyczne.

## Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Przeprowadzona dodatkowa ocena bezpieczeństwa potwierdziła, iż sunitynib stosowany doustnie w leczeniu nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami) u dorosłych, u których doszło do progresji choroby jest lekiem dobrze tolerowanym, a częstość odnotowanych działań niepożądanych związanych z leczeniem jest akceptowalna.

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL dla preparatu Sutent®, jak również informacjami pochodzącymi z badań obserwacyjnych (Kulke 2008, Faivre 2006, Strosberg 2012, Barriuso 2010, Ewer 2008, Khakoo 2008, Okusaka 2012) do najczęściej występujących działań niepożądanych zaliczono: zmęczenie, zmniejszenie apetytu, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia smaku, zaburzenia układu pokarmowego (biegunka i nudności), przebarwienia skóry, zespół ręka-stopa (erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa). Ciężkie działania niepożądane związane z ocenianą interwencją to: niewydolność nerek, niewydolność serca, zator tętnicy płucnej, perforacja jelita oraz krwotoki.

Analizę bezpieczeństwa uzupełniono także o dodatkowe źródła informacji, uzyskane po wprowadzeniu leku na rynek. W oparciu o informacje zawarte w ChPL ocenianej technologii medycznej można stwierdzić, że częstość występowania oraz charakter i natężenie zgłoszonych działań niepożądanych w porównaniu do danych zawartych w badaniach klinicznych nie przedstawiają nowego sygnału dotyczącego bezpieczeństwa stosowania preparatu Sutent®.

[REDAKTOWANE]

Dodatkowo, analiza profilu bezpieczeństwa na podstawie badań wtórnych potwierdziła akceptowalny profil bezpieczeństwa terapii sunitynibem, zwracając jednocześnie uwagę na zaburzenia związane z układem sercowo-naczyniowym (tj. nadciśnienie, w tym 1/3 epizodów o wysokim stopniu toksyczności, zaburzenia czynności lewej komory serca i problemy zakrzepowe) oraz czynniki wpływające na wystąpienie ww. działań niepożądanych (lek, wiek pacjenta, schemat dawkowania).

Większość analizowanych doniesień wtórnych, w tym również przeglądów systematycznych, zwraca szczególną uwagę na potrzebę monitorowania pacjentów pod względem wystąpienia działań niepożądanych związanych z układem sercowo-naczyniowym (nadciśnienia czy niewydolności serca) zwłaszcza u chorych z grupy wysokiego ryzyka (pacjenci z zastoinową niewydolnością serca lub chorobą wieńcową).

Należy wyraźnie podkreślić, iż w chorobach nowotworowych działania niepożądane stanowią nieodzowny element terapii, a kluczowym celem leczenia jest przedłużenie życia pacjenta oraz opóźnienie postępu choroby.

Podsumowując, w oparciu o przedstawione powyżej dane można stwierdzić, iż terapia sunitynibem jest bezpieczną formą leczenia nie tylko pacjentów z wysoko zróżnicowanymi nowotworami neuroendokrynnymi trzustki, ale również w przypadku pacjentów z zaawansowanym rakiem nerki czy nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego.

[REDAKTOWANE]

## WNIOSKI

W świetle przeprowadzonej analizy w oparciu o badanie *Raymond 2011* można stwierdzić, iż zastosowanie leczenia sunitynibem (Sutent®) wraz z towarzyszącym leczeniem wspomagającym (SUN+BSC) u chorych z nieoperacyjnym, wysoko zróżnicowanym nowotworem neuroendokrynnym trzustki (w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami), u których doszło do progresji choroby jest terapią skuteczniejszą oraz o lepszym profilu bezpieczeństwa w porównaniu do grupy placebo podawanej łącznie z najlepszym leczeniem wspomagającym (PL+BSC).

Obecnie sunitynib finansowany jest z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia w ramach programów lekowych „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST), (ICD-10 C 15, C 16, C 17, C 18, C 20, C 48)”, „Leczenie raka nerki” (ICD-10 C 64) oraz w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej w leczeniu pacjentów z pNET. Leczenie pNET sunitynibem w ramach programu lekowego począwszy od stycznia 2014r. zapewni pacjentom leczonym aktualnie w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej kontynuację aktywnego, skutecznego leczenia. Brak decyzji refundacyjnej dla sunitynibu spowoduje brak dostępu

do skutecznej metody leczenia. Terapią najczęściej stosowaną w Polsce w analizowanym wskazaniu zgodnie z opinią eksperta medycznego jest najlepsze leczenie wspomagające (BSC). Zatem brak pozytywnej decyzji dot. refundacji sunitynibu może doprowadzić do sytuacji, w której jedyną dostępną dla pacjentów opcją terapeutyczną pozostanie BSC.

Należy podkreślić, iż zwiększenie dostępności do tak skutecznego leku, jakim jest Sutent® znacząco poprawi wskaźniki efektywności leczenia w Polsce, co w ostatnim czasie jest deklarowanym celem Narodowego Programu Zwalczenia Chorób Nowotworowych. Istotnym jest również fakt, iż akceptacja finansowania ocenianej technologii medycznej ze środków publicznych stanowić będzie faktyczną realizację przyjętych celów i priorytetów zdrowotnych. Zdaniem specjalistów każdy pacjent powinien mieć taki sam dostęp do najskuteczniejszych terapii nowotworowych, a jednocześnie powinien być traktowany indywidualnie ze względu na specyficzny przebieg choroby.



## 4. METODYKA

### 4.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [1] oraz aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [7]. Tak przeprowadzona analiza spełnia kryteria merytoryczne i formalne stawiane Raportom Oceny Technologii Medycznych (tj. *Raportom HTA – z ang. Health Technology Assessment*) sporządzanych na potrzeby procesu decyzyjnego związanego z rozpatrywaniem wniosków o refundację produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce.

Celem analizy efektywności klinicznej jest dostarczenie decydentowi informacji o skuteczności i bezpieczeństwie technologii medycznej, opartej na dowodach naukowych poddanych krytycznej ocenie wiarygodności. Zgodnie z wymogami AOTM prezentowana analiza zawiera następujące elementy:

1. analizę efektywności klinicznej, tj. analizę skuteczności i bezpieczeństwa wykonaną metodą systematycznego przeglądu badań klinicznych według aktualnych standardów *Cochrane Collaboration* [2];
2. ocenę efektywności praktycznej dokonaną w oparciu o wyniki badań pragmatycznych;
3. poszerzoną ocenę bezpieczeństwa, z uwzględnieniem treści aktualnego Okresowego Raportu o Bezpieczeństwie (PSUR – z ang. *Periodic Safety Update Report*) produktu leczniczego.

Zgodnie z metodyką przeglądu systematycznego prowadzonego na potrzeby raportu HTA analizę efektywności klinicznej przeprowadzono w następujących etapach:

1. Analiza problemu decyzyjnego, zakończona sformułowaniem pytania klinicznego w schemacie PICOS, tj. zdefiniowaniem:
  - (P - *population*) populacji pacjentów, której dotyczy rozpatrywany problem decyzyjny;
  - (I - *intervention*) interwencji zdrowotnej (tj. procedury lub produktu leczniczego, z określeniem sposobu dawkowania i innych elementów definicyjnych technologii medycznej stanowiącej przedmiot procesu decyzyjnego);
  - (C - *comparison*) interwencji porównywanej, tzw. komparatora (tj. technologii, która w największym stopniu zostanie zastąpiona przez ocenianą interwencję – tzw. „aktualnej praktyki”);

- (O - *outcomes*) efektów zdrowotnych, które będą stanowić przedmiot oceny (tj. wyników istotnych klinicznie - których zmiana ma znaczenie dla pacjenta i/lub systemu ochrony zdrowia);
- (S - *study design*) typu badań, których metodyka umożliwi uzyskanie wiarygodnych danych w zakresie efektywności klinicznej ocenianej interwencji (na najlepszą ocenę skuteczności interwencji pozwalają poprawnie zaprojektowane i przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją, natomiast w ocenie bezpieczeństwa istotny jest ponadto długi okres obserwacji i duża liczebność próby, tj. warunki uzyskiwane w badaniach obserwacyjnych IV fazy oraz okresowym raporcie o bezpieczeństwie PSUR).

Analiza problemu decyzyjnego została przedstawiona w osobnym dokumencie [3].

2. Systematyczne wyszukiwanie dowodów naukowych, obejmujące następujące elementy:

- sformułowanie kryteriów włączenia/wykluczenia doniesień naukowych, jakie będą stosowane w procesie selekcji dostępnych materiałów, w oparciu o przyjętą definicję elementów schematu PICOS;
- konstrukcja strategii wyszukiwania o wysokiej czułości, w oparciu o terminologię charakterystyczną dla elementów pytania klinicznego;
- przegląd baz informacji medycznej i innych zasobów, adekwatnie do analizowanego problemu;
- systematyczna selekcja badań naukowych, na podstawie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów publikacji.

3. Ocena wiarygodności badań włączonych do przeglądu i klasyfikacja stopnia wiarygodności uzyskanych wyników.

4. Ekstrakcja danych z publikacji i innych dostępnych materiałów opisujących badania włączone do przeglądu do jednolitych formularzy.

5. Analiza heterogeniczności metodologicznej, klinicznej i statystycznej badań włączonych do przeglądu.

6. Analiza jakościowa:

- narracyjna synteza danych dotyczących metodyki, populacji, interwencji i wyników badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu;
- wykonanie zestawień tabelarycznych, umożliwiających porównanie badań włączonych do przeglądu pod względem klinicznej i demograficznej charakterystyki badanych prób, szczegółów metodyki badań i zastosowanej interwencji leczniczej, uzyskanych wyników zdrowotnych oraz wyniku oceny wiarygodności (tzw. *evidence tables*).

7. Analiza ilościowa:

- ocena kierunku, wielkości i statystycznej istotności różnic pomiędzy interwencjami w poszczególnych badaniach;
  - w uzasadnionych przypadkach: ilościowa synteza wyników badań pierwotnych (metaanaliza statystyczna);
8. Prezentacja wyników analiz zgodnie z wytycznymi QUOROM [4].
  9. Dyskusja uzyskanych wyników oraz ograniczeń interpretacyjnych.
  10. Wnioski końcowe, z zastosowaniem oceny siły dowodów zgodnie z propozycją *Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) Working Group* [5].

Wyszukiwanie i selekcję informacji zawartych w publikacjach opisujących badania włączone do przeglądu systematycznego przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do ekstrakcji danych.

## 4.2. Pytanie kliniczne

Celem raportu jest odpowiedź na pytanie: czy zastosowanie sunitynibu (Sutent®) podawanego wraz z najlepszym leczeniem wspomagającym (*best supportive care*) w leczeniu dorosłych pacjentów ( $\geq 18$  r.ż.) z nieoperacyjnym, wysoko zróżnicowanym nowotworem neuroendokrynnym trzustki (w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami), u których doszło do progresji choroby jest terapią skuteczniejszą oraz bezpieczniejszą w porównaniu z placebo podawanym w połączeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym?

Ekspertyza została wykonana na zlecenie firmy *Pfizer Polska Sp. z o.o.*

## 4.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu

Włączanie/wykluczanie badań przeprowadzono w oparciu o predefiniowane kryteria, sformułowane w schemacie PICOS:

- **populacja:** pacjenci powyżej 18 r.ż. z nieoperacyjnym, wysoko zróżnicowanym nowotworem neuroendokrynnym trzustki (w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami), u których doszło do progresji choroby;
- **interwencja:** sunitynib stosowany doustnie w dawce 37,5 mg/dobę w sposób ciągły;
- **komparator**<sup>1</sup>: najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*, BSC) w skład, którego wchodzi: terapia przeciwbólowa, inhibitory pompy protonowej (IPP), leki

<sup>1</sup> Rozpatrywane na etapie APD technologie alternatywne dla ocenianej interwencji są również: ewerolimus, analogi somatostatyny (oktreotyd i lanreotyd), analogi somatostatyny znakowane Itrem-90 i Lutetem-177, interferon alfa oraz chemioterapia w skład, której wchodzić mogą takie substancje czynne jak: dokсорubicyna, 5-fluorouracyl, cisplatyna lub karboplatyna, etopozyd, streptozotocyna. Jednak biorąc pod uwagę zarejestrowane wskazania, różne drogi podania oraz brak informacji o stosowaniu w przedmiotowym wskazaniu (dotyczy ewerolimusu i analogów somatostatyny znakowanych Itrem-90 i Lutetem-177) zdecydowano, że jedynym komparatorem dla ocenianej interwencji będzie najlepsze leczenie wspomagające (BSC). Dodatkowo, w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania publikacji nie odnaleziono prób

przeciwwymiotne i przeciwbiegunkowe, bisfosfoniany, radioterapia paliatywna, hospitalizacja;

- **punkty końcowe:** przeżycie wolne od progresji choroby (*progression-free survival*), czas całkowitego przeżycia (*overall survival*), odpowiedź na leczenie (w tym: odpowiedź całkowita, częściowa), czas trwania odpowiedzi na leczenie (*duration of response*) stabilizacja choroby, progresja choroby, jakość życia, zgony, bezpieczeństwo.
- badania *head-to-head* typu RCT.

Kryteria wykluczenia z analizy:

- nieadekwatna interwencja: dawka lub sposób podawania leku (sunitynibu) niezgodny ze wskazaniem (np.: dawka inna niż 37,5 mg/d, leczenie skojarzone, etc.);
- nieadekwatna populacja: niezgodna z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla preparatu Sutent®;
- brak adekwatnej grupy kontrolnej;
- brak RCT;
- nieadekwatne punkty końcowe: z zakresu farmakodynamiki, farmakokinetyki, ekonomiki;
- badania wtórne;
- publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktów oraz doniesień konferencyjnych.

Do analizy głównej niniejszego raportu włączono publikacje w pełnej wersji tekstowej. Dopuszcza się włączenie danych z abstraktów lub posterów konferencyjnych będących jedynie dodatkowymi informacjami do materiałów opublikowanych w pełnej wersji tekstowej.

Mając na uwadze wytyczne AOTM [1], do dodatkowej analizy bezpieczeństwa (rozdział 7.) włączono badania bez randomizacji, badania obserwacyjne, postmarketingowe, serie przypadków oraz przeglądy systematyczne dotyczące punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa.

Włączenie do przeglądu badań innych niż randomizowane próby kliniczne, ma na celu zidentyfikowanie działań niepożądanych, które mogą występować w praktyce klinicznej, a które nie zostały zidentyfikowane w ściśle wyselekcjonowanej populacji eksperymentów RCT, w tym również zdarzeń rzadkich i niebezpiecznych dla pacjenta.

Do dyskusji włączono badania wtórne będące przeglądami systematycznymi zdefiniowanymi w oparciu o kryteria Cook'a spełniające kryteria włączenia do analizowanego problemu decyzyjnego (PICOS).

---

klinicznych, w których oceniano efektywność kliniczną sunitynibu w porównaniu z wyżej wymienionymi technologiami alternatywnymi.

## 4.4. Metody identyfikacji badań

### 4.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych [1] w pierwszej kolejności poszukiwano istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie wymienionych typów opracowań wtórnych, w których oceniano sunitynib w leczeniu nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (w stadium zaawansowanym lub z przerzutami) u dorosłych, u których doszło do progresji choroby.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i Emtree (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano następujące zasoby:

- o elektroniczne bazy danych:
  - Cochrane Library – bazy *Cochrane Reviews*, *Other Reviews* oraz *Technology Assessment*;
  - CRD (*Center for Reviews and Dissemination*), złożoną z:
    - DARE (*Database of Abstracts of Reviews of Effects*);
    - NHS EED (*NHS Economic Evaluation Database*);
    - Health Technology Assessment (HTA) Database*;
  - NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*).

Wyszukiwanie w bazie *Cochrane* zostało zawężone do następujących rodzajów doniesień w ramach biblioteki *Cochrane*:

- przeglądy systematyczne *Cochrane* (*The Cochrane Database of Systematic Reviews*).

Dodatkowo, w celu identyfikacji istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego przeszukano także bazy: *Medline* (przez PubMed) oraz *EMBASE*.

Strategię wyszukiwania publikacji w bazie CRD przedstawiono w załączniku „Wyszukiwanie badań wtórnych”.

Strategię wyszukiwania w bazach *Medline* (przez PubMed), *EMBASE* oraz *Cochrane* zamieszczono w załączniku: „Wyszukiwanie badań pierwotnych”, ze względu na łączne wyszukiwanie badań wtórnych i pierwotnych.



Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych w ramach pierwotnej wersji raportu przeprowadzono pomiędzy 15-03-2011 r. a 25-03-2011 r. Natomiast wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych w ramach I aktualizacji raportu przeprowadzono pomiędzy 02-03-2012 r. a 05-03-2012 r.

W ramach obecnej, II aktualizacji raportu kolejnego wyszukiwania dokonano pomiędzy 05-11-2012 r. a 06-11-2012 r., gdzie zastosowano limit czasowy dotyczący wyników wyszukiwania: od 01-03-2012 r. – do dnia wyszukiwania („present”). W przypadku bazy Cochrane limit czasowy wyszukiwania obejmował rok 2012. Istotnym jest fakt, iż w przeprowadzonych wyszukiwaniach uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

Selekcję publikacji przeprowadzono według następującego schematu: (1) na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie (2) na podstawie pełnych tekstów publikacji wyłonionych w pierwszym etapie selekcji jako potencjalnie spełniające kryteria włączenia.

W celu odnalezienia informacji na temat badań przeszukano także piśmiennictwo doniesień naukowych. Pod tym samym kątem analizowano również opracowania wtórne (artykuły poglądowe, przeglądy systematyczne, metaanalizy, opracowania medycznych serwisów internetowych). Dodatkowo, dokonano wyszukiwania doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych. Przeszukano też rejestry badań klinicznych. Poprzez konsultacje z ekspertem klinicznym próbowano zidentyfikować dodatkowe badania, które nie zostały opublikowane.

Aktualna selekcja badań wtórnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków (■■■■■■■■■■), którzy uzgadniali wspólne stanowisko. W razie wystąpienia niezgodności rozwiązywano je na drodze konsensusu z udziałem osoby trzeciej (■■■■). Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji (na każdym etapie) wyniósł 100% (obliczony współczynnik kappa wynosi 1).

Kryteria włączenia przeglądów systematycznych analizowanych docelowo w dyskusji powinny być zbieżne z kryteriami sformułowanymi w oparciu o schemat PICO.

Natomiast przeglądy systematyczne włączone do dodatkowej oceny bezpieczeństwa mogły dotyczyć całej populacji pacjentów, w której oceniana interwencja może być stosowana (wskazania inne niż analizowane w przeglądzie). Powyższe założenie jest zgodne z wytycznymi AOTM, w których dozwolone jest rozszerzenie populacji analizowanej w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa, celem umożliwienia decydentowi pełnej oceny ryzyka stosowania preparatu Sutent®.

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej (wyszukiwanie łącznie z badaniami pierwotnymi) odnaleziono łącznie 12 przeglądów systematycznych (w tym 7 przeglądów dotyczących bezpieczeństwa). Wnioski płynące z odszukanych przeglądów systematycznych przedstawiono w dyskusji lub z uwagi na swoją specyfikę (typowe przeglądy systematyczne dotyczące bezpieczeństwa) oraz analizowane punkty końcowe (działania niepożądane) w rozdziale: „Dodatkowa ocena bezpieczeństwa”.



Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych w ramach pierwotnej wersji raportu przeprowadzono pomiędzy 15-03-2011 r. a 25-03-2011 r. Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych w ramach I aktualizacji raportu przeprowadzono pomiędzy 02-03-2012 r. a 05-03-2012 r. Natomiast w ramach obecnej, II aktualizacji raportu kolejnego wyszukiwania dokonano pomiędzy 05-11-2012 r. a 06-11-2012 r., gdzie zastosowano limit czasowy dotyczący wyników wyszukiwania: od 01-03-2012 r. – do dnia wyszukiwania („present”). W przypadku bazy Cochrane limit czasowy wyszukiwania obejmował rok 2012. Istotnym jest fakt, iż w przeprowadzonych wyszukiwaniach uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

Strategię wyszukiwania w medycznych bazach danych z uwzględnieniem haseł zmodyfikowanych na potrzeby konkretnej bazy przedstawiono w załączniku „Wyszukiwanie badań pierwotnych”.

### **Selekcja**

Selekcja odnalezionych doniesień naukowych została przeprowadzona wieloetapowo:

- wstępna analiza na podstawie tytułów i streszczeń odnalezionych publikacji;
- selekcja doniesień naukowych w oparciu o pełne teksty publikacji.

Wstępna analiza tytułów i streszczeń oraz selekcja badań na podstawie pełnych tekstów publikacji w oparciu o predefiniowane kryteria, sformułowane w schemacie PICOS, została przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków (■■■■■■■■■■), którzy uzgadniali wspólne stanowisko. Na poszczególnych etapach selekcji publikacji nie wystąpiły niezgodności między analitykami. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązano je z udziałem osoby trzeciej (■■■■) na drodze konsensusu.

Na etapie selekcji publikacji nie zastosowano ograniczeń dotyczących jednostki chorobowej, interwencji alternatywnej, okresu obserwacji oraz liczby pacjentów losowo przydzielonych do poszczególnych grup terapeutycznych. Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku angielskim, niemieckim, francuskim lub polskim (wytyczne AOTM).

Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych etapach selekcji, przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami QUOROM [4].

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania (łącznie dla pierwotnej wersji raportu i jego I aktualizacji) odnaleziono łącznie 11 052 publikacji (*Pubmed*: 2178, *Embase*: 8320, *Cochrane*: 99, *CRD*: 42, *clinicaltrials.gov*: 408, inne: 5), z których wyodrębniono 1 badanie RCT: *Raymond 2011* spełniające kryteria włączenia do analizy głównej. Dodatkowo, w ramach aktualizacji raportu w 2012 r. odnaleziono doniesienia konferencyjne (abstrakt oraz poster) będące aktualizacją wyników (*updated data*) do włączonego badania *Raymond 2011*.

W wyniku aktualnego wyszukiwania (II aktualizacja raportu) odnaleziono łącznie 2 430 publikacji (Pubmed: 409, Embase: 1578, Cochrane: 2, CRD: 13, *clinicaltrials.gov*: 428). W ramach II aktualizacji raportu w 2012 r. odnaleziono abstrakt konferencyjny (Vinik 2012) do włączonego badania Raymond 2011 (brak nowych danych w zakresie włączonego badania).

#### 4.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych

W celu odnalezienia badań niepublikowanych dla ocenianej interwencji (sunitynib) przeszukano rejestry badań klinicznych (*www.clinicaltrials.gov*, *www.cancer.gov/clinicaltrials*). Wyszukiwania przeprowadzono wg strategii ustalonej przez format bazy danych. Do okna dialogowego wpisano słowa kluczowe: „sunitinib”, „sunitinib malate” i „SU011248”.

W wyniku przeszukiwania rejestru badań klinicznych (*www.clinicaltrials.gov*) odnaleziono łącznie 428 badań: 143 otwartych i 285 zamkniętych prób klinicznych. Spośród badań otwartych, odnaleziono 134 próby kliniczne na etapie rekrutacji pacjentów (*recruiting*), 7 prób klinicznych z nierozpoczętym jeszcze procesem rekrutacji (*not yet recruiting*) oraz 2 badania dostępne (*available*). Natomiast wśród badań zamkniętych wymieniono: 138 zakończonych prób klinicznych (*completed*), 99 aktywnych prób klinicznych z ukończoną fazą rekrutacji (*active, not recruiting*), 33 próby kliniczne przerwane przedwcześnie (*terminated*), 3 próby z trwającym procesem włączania zaproszonych do badania pacjentów (*enrolling by invitation*), 7 prób przerwanych przed rozpoczęciem procesu włączania pacjentów (*withdrawn*), 3 próby zawieszono (*suspended*), 2 eksperymenty o tzw. statusie *approved for marketing*.

W ramach odnalezionych eksperymentów 63 dotyczyły badań z przedstawionymi wynikami w skład, których weszły: 43 zakończone próby kliniczne, 4 aktywne z ukończoną fazą rekrutacji i 16 przerwanych przedwcześnie. W większości odnalezione badania dotyczyły zastosowania sunitynibu w takich jednostkach chorobowych jak: rak nerki zaawansowany i/lub z przerzutami (MRCC), nowotwór podścieliskowy przewodu pokarmowego (GIST), rak piersi czy prostaty.

Szczegółowe informacje dotyczące odnalezionych prób klinicznych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 1.**  
**Zestawienie odnalezionych, niepublikowanych badań klinicznych oceniających zastosowanie sunitynibu w leczeniu nowotworów neuroendokrynnych [stan na 22-11-2012 r.]**

Identyfikator badania	Tytuł badania	Populacja	I	Metodyka	Status
<b>NCT01215578</b>	<i>Predictive Predictive Biomarkers of Response to Sunitinib in the Treatment of Poorly-differentiated NEURO-Endocrine Tumors (NET)</i>	pacjenci ≥ 18 r.ż. z nisko zróżnicowanymi zaawansowanymi/nieoperacyjnymi NET	SUN	niekontrolowane II fazy typu <i>open label</i>	na etapie rekrutacji pacjentów, nie opublikowane



Identyfikator badania	Tytuł badania	Populacja	I	Metodyka	Status
<b>NCT01121562</b>	<i>Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors</i>	pacjenci $\geq 20$ r.ż. z postępującymi, zaawansowanymi/ z przerzutami wysoko zróżnicowanymi pNET	SUN	nierandomizowane, II fazy typu <i>open label</i>	z ukończoną fazą rekrutacji pacjentów (przedstawione wyniki), nie opublikowane <sup>^</sup>
<b>NCT00428220</b>	<i>A Continuation Study Using Sunitinib Malate For Patients Leaving Treatment On A Previous Sunitinib Study</i>	pacjenci $\geq 18$ r.ż. którzy ukończyli jedno z wcześniejszych badań z użyciem SUN (A6181030, A6181064, A6181078, A6181094, A6181108, A6181110, A6181111, A6181112, A6181113, A6181120, A6181170)	SUN	nierandomizowane, typu <i>open-label</i>	na etapie rekrutacji pacjentów, nie opublikowane
<b>NCT00443534</b>	<i>A Treatment Protocol For Patients Continuing From A Prior SU011248 Protocol</i>	pacjenci nowotworowi $\geq 18$ r.ż., którzy uczestniczyli w wcześniejszym badaniu z użyciem SUN, i którzy w ocenie badacza odnieśliby korzyść z kontynuacji terapii	SUN	typu <i>open-label</i>	zakończone, nie opublikowane (brak wyników)
<b>NCT01525550</b>	<i>A Study Of The Efficacy And Safety Of Sunitinib In Patients With Advanced Well-Differentiated Pancreatic Neuroendocrine Tumors</i>	pacjenci $\geq 18$ r.ż. z histologicznie lub cytologicznie potwierdzonymi wysoko zróżnicowanymi nieoperacyjnymi pNET z progresją choroby w okresie 12 m-cy przed włączeniem do badania	SUN	wieloośrodkowe badanie fazy IV typu <i>open-label</i>	na etapie rekrutacji pacjentów, nie opublikowane
<b>NCT00444795</b>	<i>Post Marketing Surveillance Study To Observe Safety And Efficacy Of Sutene</i>	pacjenci z GIST po progresji choroby lub nietolerancji na imatinib lub pacjenci z zaawansowanym RCC lub pacjenci z nieoperacyjnym, wysoko zróżnicowanym zaawansowanym i/lub przerzutowym pNET	SUN	prospektywne, obserwacyjne fazy IV	zakończone (brak wyników na stronie <i>ClinicalTrials</i> ), nie opublikowane

SUN - sunitynib; NET - nowotwory neuroendokrynnne; pNET - nowotwory neuroendokrynnne trzustki; GIST - nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego; RCC - rak nerkowokomórkowy; I - interwencja; <sup>^</sup>Odnaleziono abstrakt konferencyjny do badania NCT01121562 (przedstawione w rozdziale: „Dodatkowa ocena bezpieczeństwa”)

W wyniku zastosowanego wyszukiwania odnaleziono 9 prób klinicznych, w których analizowano efektywność kliniczną sunitynibu w leczeniu nowotworów neuroendokrynnnych trzustki.

W przypadku zakończonych, nieopublikowanych prób klinicznych podjęto próbę odnalezienia protokołów powyższych eksperymentów na stronie Firmy Zlecającej. W wyniku zastosowanego



wyszukiwania nie udało się jednak odnaleźć wyników ww. prób klinicznych.

## 4.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych

W pierwszym etapie opracowywano dane dotyczące szczegółowej charakterystyki populacji, interwencji i metodyki badań pierwotnych. W dalszej kolejności w publikacjach naukowych poszukiwano wyników prezentowanych jako:

- dane jakościowe:
  - kryteria włączenia pacjentów do badania;
  - charakterystyka interwencji (dawkowanie, leki dozwolone/zabronione itp.);
  - przyjęta definicja punktu końcowego;
  - metoda oceny punktu końcowego;
  - okres obserwacji;
- dane ilościowe:
  - dla zmiennych dychotomicznych: liczba i/lub odsetek osób, u których w okresie obserwacji wystąpił punkt końcowy.

Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych zostało wykonane niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy ujednoczonych formularzy. Wzory wykorzystywanych formularzy ekstrakcji danych zamieszczono w załączniku.

## 4.6. Ocena jakości danych

### 4.6.1. Wiarygodność wewnętrzna

Ocena wiarygodności badań w ramach przeglądu systematycznego, rozumiana jako wiarygodność (lub trafność) wewnętrzna badania, opiera się na wskazaniu czynników mogących spowodować wypaczenie wyników – np. w postaci przeszacowania lub niedoszacowania rzeczywistego efektu leczniczego interwencji oraz wskazaniu prawdopodobnego kierunku i siły możliwych wypaczeń [2]. Wiarygodność wyników badania klinicznego zależy, więc od stopnia w jakim potencjalne źródła wypaczenia (tj. obciążenia wyników systematycznym błędem) zostały zneutralizowane, poprzez zastosowanie odpowiednich procedur, np. w postaci losowego przypisania pacjentów do grup, zaślepienia i analizy statystycznej w kompletnym, predefiniowanym zbiorze wyników.

Celem oceny wiarygodności jest (1) dostarczenie informacji co do stopnia, w jakim można ufać wynikom poszczególnych badań, jak i wynikom metaanaliz oraz (2) ograniczenie wpływu wyników obciążonych błędem na wyniki metaanaliz i wnioski, poprzez wykluczanie badań o niskiej wiarygodności i/lub przeprowadzenie analiz wrażliwości.

Metodykę badań analizowano na podstawie danych zawartych w publikacjach opisujących ich wyniki.

Wiarygodność każdego badania została oceniona niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy identycznych formularzy przedstawionych w załączniku. Wszelkie rozbieżności pomiędzy tak uzyskanymi ocenami rozstrzygano z udziałem osoby trzeciej.

Krytyczną ocenę wiarygodności dokonano zgodnie ze standardami *Cochrane Collaboration*, w oparciu o analizę ryzyka wystąpienia następujących wypaczeń:

- wypaczenie selekcji (*selection bias*) – ocena na podstawie zastosowanej reguły kolejności alokacji oraz ukrycia kolejności alokacji pacjentów do grup;
- wypaczenie przeprowadzenia badania (*performance bias*) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie związane z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (*attrition bias*) – ocena na podstawie stopnia kompletności w raportowaniu wyników oraz obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie oceny wyników, detekcji (*detection bias*) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie raportowania wyników (*reporting bias*) – ocena kompletności/selektywności publikowania wyników (np. możliwość pominięcia w opisie wyników różnic statystycznie nieistotnych);
- inne potencjalne źródła wypaczeń (np. różnice w okresach obserwacji pomiędzy grupami lub źródła błędów specyficzne dla określonych schematów badawczych np. badania typu *cross-over*).

Dodatkowo, zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych badania eksperymentalne (RCT) włączone do przeglądu oceniono z zastosowaniem skali oceny jakości wg Jadad [6].

Pytania w skali Jadad odnoszą się do następujących elementów metodyki badania:

- przeprowadzenia i poprawności randomizacji;
- zastosowania i poprawności zaślepienia;
- kompletności informacji dotyczącej utraty pacjentów z badania.

Każdy z elementów skali oceniany jest osobno, a następnie wynik oceny jakości prezentowany jest jako liczbowy współczynnik, który może przyjmować wartość z przedziału 0 – 5, gdzie 0 oznacza najniższy a 5 najwyższy poziom wiarygodności wewnętrznej badania.

Interpretując wyniki oceny wiarygodności należy mieć na uwadze, że zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration* podstawę oceny wiarygodności badań stanowi wnikliwa analiza jakościowa, pozwalająca na uwzględnienie wagi poszczególnych elementów metodyki badania w stosunku do specyfiki analizowanego problemu zdrowotnego (np. zaślepienie pacjenta może mieć zasadnicze znaczenie w stosunku do punktów końcowych subiektywnie ocenianych

przez chorych, nie ma natomiast takiego znaczenia w ocenie śmiertelności). Ocena jakościowa wiarygodności nie może zostać zastąpiona przez sumaryczny wynik liczbowy w skali oceny jakości.

Każde z badań włączonych do przeglądu systematycznego zostało sklasyfikowane zgodnie z hierarchią rodzaju doniesień naukowych, zgodnie z wymogami określonymi przez wytyczne AOTM [1].

Ocenę jakości danych dla ocenianych interwencji przeprowadzono zgodnie z systemem GRADE [5] i zamieszczono w podsumowaniu.

#### **4.6.2. Wiarygodność zewnętrzna**

Wiarygodność zewnętrzna dotyczy stopnia, w jakim wyniki badań klinicznych można uogólnić na populację, w której oceniana interwencja lecznicza ma znaleźć praktyczne zastosowanie. Wiarygodność zewnętrzną badań włączonych do przeglądu systematycznego oceniono w oparciu o następujące elementy:

- reprezentatywność badanych prób dla populacji docelowej (w zakresie charakterystyki demograficznej i klinicznej);
- identyczność interwencji badanej do stosowanej w praktyce (np. pod względem możliwości dostarczenia w warunkach polskiego systemu zdrowotnego elementów opieki medycznej podobnych do tych, które zapewniono w ramach badania klinicznego);
- prawdopodobieństwo uzyskania oczekiwanego efektu zdrowotnego w praktyce na podstawie efektu obserwowanego w badaniach (np. problem przełożenia wyników surogatowych na wyniki o znaczeniu klinicznym).

Wiarygodność zewnętrzną badań eksperymentalnych oceniono również poprzez odniesienie wyników do danych pochodzących z rzeczywistej praktyki, tj. bezpieczeństwa terapii obserwowanego w badaniach obserwacyjnych oraz w okresowym raporcie o bezpieczeństwie (PSUR).

### **4.7. Analiza ilościowa**

#### **4.7.1. Parametry efektywności klinicznej**

Zgodnie z wytycznymi AOTM wyniki badań klinicznych prezentowane są za pomocą względnych i bezwzględnych parametrów wielkości efektu interwencji [1].

Dla wartości każdego z ocenianych parametrów obliczono 95-procentowy przedział ufności (95% CI), pozwalający określić zakres, w jakim z 95% prawdopodobieństwem znajduje się w rzeczywistości szacowany parametr.

Obliczenia wykonano przy użyciu pakietu statystycznego StatsDirect®, wersja 2.6.8.

#### 4.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych

Za podstawowy parametr wielkości względnego efektu interwencji (tzw. „parametr względny”) przyjęto iloraz szans (OR – z ang. *odds ratio*). Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* w obliczaniu wartości OR zastosowano metodę Mantela-Haenszla [2], za wyjątkiem sytuacji, w których w grupie kontrolnej lub interwencyjnej odnotowana liczba zdarzeń jest bardzo mała lub bardzo duża oraz sytuacji, gdy wykazana została heterogeniczność badań.

Dla punktów końcowych z zakresu oceny skuteczności w przypadku, których 95% CI dla OR wskazywał na istotność statystyczną efektu ocenianej interwencji wyniki wyrażono również jako wartość ryzyka względnego (RR – *risk ratio, relative risk*; alternatywnie, w zależności od kierunku efektu: RB– *relative benefit*) zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration*.

Zaletę „parametrów względnych” (OR i RR) stanowi ich niewielka wrażliwość na różnice pod względem stopnia wyjściowego narażenia (prawdopodobieństwa wystąpienia punktu końcowego w przypadku pacjentów, u których nie zastosowano ocenianej interwencji – tj. w grupach kontrolnych). Z tego powodu względne miary wyników stanowią preferowaną miarę wyniku końcowego w przeglądach systematycznych. Wartości „parametrów bezwzględnych” są jednak łatwiejsze w interpretacji [2].

W związku z tym, dla punktów końcowych z zakresu efektywności klinicznej (skuteczność, bezpieczeństwo), w przypadku których 95% CI dla OR wskazywał na istotność statystyczną efektu ocenianej interwencji, wyniki wyrażono również w postaci parametru *number needed to treat* (NNT) lub *number need to harm* (NNH).

##### 4.7.2.1. Analiza wyników dla zdarzeń rzadkich

Zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration* w analizie prawdopodobieństwa zdarzeń rzadkich nie należy przeprowadzać obliczeń w modelu efektów losowych (metodą *DerSimoniana-Lairda*) ze względu na znaczne ryzyko uzyskania wyniku obciążonego błędem [2]. W związku z tym, jeżeli w przypadku badania włączonego do analizy przynajmniej w jednej z grup wystąpiły zerowe (lub bliskie 0) liczebności zdarzeń, lub liczba zdarzeń była równa (lub bliska) liczbie osób w grupie pod uwagę brane były wyłącznie metody Peto oraz Mantela-Haenszla.

Metoda Peto funkcjonuje poprawnie dla małej (dużej) liczby zdarzeń, przy niewielkim skutku interwencji. W pozostałych przypadkach wartość oczekiwana OR jest wyraźnie zaburzana (zbliżona ku wartości 1).

Metoda Mantela-Haenszla (dla niezerowych liczb zdarzeń w obu grupach) daje wiarygodną wartość oczekiwaną, jednak dla rzadkich (częstych) zdarzeń daje relatywnie zbyt wysokie odchylenie (w konsekwencji zbyt szerokie przedziały ufności). Dla zerowej liczby zdarzeń domyślnie wprowadzana jest korekta pół zerowych (dodanie wartości 0,5), co dodatkowo nieco zaburza wartość oczekiwaną OR (również zbliża ją ku wartości 1).



W przypadku, gdy w jednej z grup nie wystąpiło żadne zdarzenie (lub, analogicznie, zdarzenie wystąpiło u wszystkich pacjentów) procedura postępowania przy obliczaniu wskaźnika OR jest następująca:

Obliczano OR obiema metodami (Peto i Mantela-Haenszla z korektą pól zerowych), zaś za podstawową przyjęto:

- metodę, dla której wskaźnik OR wychodzi większy (gdy ten jest większy od 1);
- metodę, dla której wskaźnik OR wychodzi mniejszy (gdy ten jest mniejszy od 1).

W pozostałych przypadkach przyjęto następujący sposób kalkulacji OR:

- jeśli odsetek pacjentów w populacji łącznej badań, u których dany punkt końcowy wystąpił/nie wystąpił  $\leq 1\%$ , przy względnie małym efekcie interwencji, tj.  $0,5 \leq OR \leq 2$ , to za podstawową uznawano wartość obliczoną metodą Peto;
- w pozostałych przypadkach zastosowano metodę Mantela-Haenszla, bez korekty wartości zerowych.

Wartości pozostałych parametrów efektywności (tj. ryzyka względnego oraz parametrów bezwzględnych) obliczono z zastosowaniem metody Mantela-Haenszla (ponieważ metoda Peto służy wyłącznie do kalkulacji OR).

#### **4.7.3. Wyniki typu „czas do wystąpienia” (*time-to-event*)**

Dla zmiennych typu „czas do wystąpienia” (ang. *time to event*) podano wartość hazardu względnego (HR – *hazard ratio*). Wartość HR jest wynikiem analizy krzywych przeżywalności (zazwyczaj w oparciu o test *logrank*) i określa względne prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia w badanych grupach przy założeniu, że zdarzenie to do tej pory nie wystąpiło. Innymi słowy HR stanowi iloraz hazardu w grupie eksperymentalnej oraz hazardu w grupie porównywanej (kontrolnej), przy czym hazard oznacza chwilowe ryzyko (potencjał) zajścia zdarzenia (np. zgonu) pod warunkiem, że jeszcze ono nie wystąpiło. Hazard względny (HR – *hazard ratio*) jest preferowaną miarą porównawczej skuteczności dla punktów końcowych określających czas do wystąpienia zdarzenia z uwagi na częste występowanie dla tego typu danych obserwacji uciętych (tzw. cenzurowanie), uniemożliwiające przeprowadzenie wiarygodnego porównania za pomocą zwykłego ryzyka względnego (RR).

Do bezpośredniego obliczenia parametru HR wymagane są dane "z poziomu pacjenta", tj. czasy wystąpienia zdarzenia (oraz czasy dla obserwacji uciętych) dla każdego pacjenta w porównywanych grupach. W większości przypadków dane z poziomu pacjenta nie są prezentowane w publikacjach, zatem w przeglądzie prezentowane są wartości HR obliczone przez autorów badań. W przypadku braku informacji o wartości HR w publikacji opisującej badanie kliniczne, w pewnych przypadkach możliwe jest przybliżone obliczenie hazardu względnego metodami pośrednimi z wykorzystaniem dodatkowych informacji zawartych w publikacji (jak np. łączna liczba zdarzeń, wartość *p*).

Dodatkowo wyniki przedstawiono w postaci mediany „czasu do wystąpienia” analizowanego punktu końcowego.

## 5. ANALIZA PORÓWNAWCZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ SUN+BSC Z PL+BSC W LECZENIU NIEOPERACYJNYCH, WYSOKO ZRÓŻNICOWANYCH NOWOTWORÓW NEUROENDOKRYNNYCH TRZUSTKI (W STADIUM MIEJSCOWO ZAAWANSOWANYM LUB Z PRZERZUTAMI) U DOROSŁYCH, U KTÓRYCH DOSZŁO DO PROGRESJI CHOROBY

### 5.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

W procesie wyszukiwania zidentyfikowano jedno wieloośrodkowe, badanie kliniczne (*podtyp II A*) *Raymond 2011* spełniające kryteria włączenia do analizy, w którym oceniano efektywność kliniczną sunitynibu podawanego łącznie z najlepszym leczeniem wspomagającym (ang. *best supportive care*, BSC) w porównaniu z placebo podawanym również łącznie z BSC w leczeniu wysoko zróżnicowanych, zaawansowanych lub z przerzutami nowotworów neuroendokrynnych trzustki u pacjentów niekwalifikujących się do leczenia operacyjnego, u których doszło do progresji choroby.

Włączone do analizy badanie jest randomizowanym eksperymentem przeprowadzonym w schemacie grup równoległych, w którym zastosowano podwójne maskowanie próby (*double-blind*).

Szczegółowe informacje dotyczące analizowanych prób klinicznych zestawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 2.**  
Charakterystyka badania włączonego do analizy (*Raymond 2011*)

Badanie	Publikacje**	Liczba ośrodków	RCT	Maskowanie	ITT	Ocena w skali Jadad
<i>Raymond 2011 (II A)</i>	<i>Raymond 2011 [data on file]\$, NCT00428597# Ishak 2011&amp;</i>	42*	(+)	+ (2) <i>double-blind</i>	zachowana^	5 pkt.

\* 42 ośrodki rozmieszczone w 7 krajach

^ Za wyjątkiem oceny jakości życia oraz działań niepożądanych (poważnych oraz pozostałych)

\$ [data on file] - protokół metodyki badania nadesłany przez Firmę Zlecającą;

# NCT00428597 - wyniki włączonego badania przedstawione na stronie [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov): *A Study Of Sunitinib Compared To Placebo For Patients With Advanced Pancreatic Islet Cell Tumors*;

& Poster do badania *Raymond 2011* prezentowany na konferencji *the 8th Annual ENETs conference, Lisbon, Portugal, March 9-11 2011*;

\*\*Publikacje dla *updated data* do włączonego badania *Raymond 2011* zostały wymienione w [Rozdziale 6](#).

Włączone do analizy głównej badanie *Raymond 2011* oznaczone zostało zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych numerem II A. Stanowi, zatem poprawnie zaprojektowaną, kontrolowaną próbę kliniczną z randomizacją zapewniającą równowagę czynników zakłócających pomiędzy porównywanymi grupami. W procesie oceny wiarygodności badań przyporządkowano mu odpowiedni współczynnik wiarygodności EBM w skali Jadad.

Analizowana próba kliniczna *Raymond 2011* uzyskała 5 punktów w skali Jadad na 5 możliwych do zdobycia. Uzyskanie maksymalnej liczby punktów w skali Jadad świadczy o wysokiej wiarygodności

wewnętrznej omawianego badania. Autorzy włączonego badania przedstawili dokładny opis zastosowanej metody zaślepienia. Wiedza odnośnie grupy terapeutycznej, do której przydzieleni byli uczestnicy badania, była niedostępna zarówno dla pacjentów, jak i lekarzy. W omawianej próbie klinicznej została zastosowana randomizacja (1:1) centralna z zastosowaniem systemu IMPLA (system rejestracji przy pomocy internetu/telefonu). Proces randomizacji został zrównoważony pod względem kraju/regionu, w którym przeprowadzono badanie. Autorzy publikacji nie przedstawili jednak informacji, czy dokonano utajenia procesu randomizacji (*allocation concealment*). Należy mieć, zatem na uwadze, iż wyniki uzyskane w badaniu mogą być nieznacznie przeszacowane.

W obserwacji klinicznej *Raymond 2011* wzięło udział łącznie 171 osób, z czego 86 przypisano do grupy stosującej doustnie w dawce 37,5 mg/dobę sunitynib wraz z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC), natomiast 85 do grupy przyjmującej placebo, również łącznie z BSC.

Włączona próba kliniczna została zaprojektowana tak, aby testem dwustronnym ( $p = 0,05$ ) z mocą statystyczną 90% wykryć 50% wzrost w ocenie przeżycia wolnego od progresji (z medianą wynoszącą 5,1 miesiący). Wielkość próby dla zagwarantowania mocy statystycznej badania określono na poziomie 340 pacjentów (wymaganą liczbę zdarzeń PFS oszacowano na 260). W badaniu klinicznym (*Raymond 2011*) założono przeprowadzenie jednej etapowej analizy efektywności klinicznej porównywanych opcji terapeutycznych (*interim analysis*). Zaplanowana z góry etapowa analiza efektywności klinicznej w oparciu o kryteria O'Briena i Fleminga została przeprowadzona w momencie wystąpienia 130 zdarzeń PFS. Powyższe dane szacunkowe nie zostały spełnione z uwagi na decyzję niezależnej Komisji ds. Monitorowania Leków o przerwaniu badania.

Pomiędzy czerwcem 2007 r. a kwietniem 2009 do analizowanej próby klinicznej losowo zakwalifikowano 171 pacjentów: 86 pts do grupy SUN+BSC vs 85 pts do grupy PL+BSC. W lutym 2009 Komisja ds. Monitorowania Leków przeanalizowała dane dotyczące 154 pacjentów poddanych procesowi randomizacji. Komisja zarekomendowała przerwanie badania z powodu wysokiej liczby zgonów oraz poważnych działań niepożądanych w grupie placebo oraz w związku z wysoką skutecznością sunitynibu w ocenie głównego punktu końcowego, jakim było przeżycie wolne od progresji choroby. W związku z powyższym eksperyment został zakończony przedwcześnie. Po kwietniu 2009 dane pacjentów zostały odkodowane. Chorym zaoferowano leczenie sunitynibem w ramach oddzielnie prowadzonego, otwartego badania *open-label* (NCT00443534 lub NCT00428220). W sumie 44 pacjentów z grupy sunitynibu oraz 59 pacjentów z grupy placebo podjęło się uczestnictwa w ww. eksperymentach. Ze względu na przedwczesne zamknięcie badania *Raymond 2011*, 3 chorych z grupy sunitynibu oraz 2 chorych z grupy placebo nie otrzymało analizowanych interwencji. Dodatkowo, 1 pacjent z grupy placebo w związku z naruszeniem zasad protokołu również nie otrzymał dawki leku.

Wyniki dla większości punktów końcowych analizy skuteczności (PFS, OS, ORR, CR, PR, DOR, SD, PD) zostały przedstawione dla populacji ITT (*intention-to-treat*), czyli wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji biorących udział w badaniu (SUN+BSC: 86 pts vs PL+BSC: 85 pts). Jedynie w przypadku oceny jakości życia analiza ITT nie została zachowana. Dodatkowo, dla oceny OS przedstawiono również dane dla populacji *per protocol* (populacja chorych, w której



nie uwzględniono pacjentów, którzy z powodu progresji choroby zmienili leczenie z PL+BSC na SUN+BSC ) oraz wyniki analizowane w oparciu o model RPSFT.

W przypadku analizy bezpieczeństwa jedynie takie punkty końcowe jak zgony oraz rezygnacje z leczenia zostały przedstawione dla populacji ITT, natomiast wyniki dla pozostałych punktów końcowych przedstawiono dla populacji *safety*, czyli wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku (SUN+BSC: 83 pts vs PL+BSC: 82 pts).

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowy przepływ pacjentów w omawianej próbie klinicznej.

**Tabela 3.**  
**Przepływ pacjentów w badaniu wraz z wyszczególnieniem liczby oraz powodów rezygnacji z badania (Raymond 2011)**

Badanie	Przepływ pacjentów w badaniu	Skrining: N = 198 → Randomizacja: N = 171		
		SUN+BSC n (%*)	PL+BSC n (%*)	
Raymond 2011 (II A)	Liczba pacjentów, poddanych procesowi randomizacji, N	86	85	
	Liczba pacjentów uwzględniona w ocenie skuteczności	86 (100)	85 (100)	
	Liczba pacjentów uwzględniona w ocenie bezpieczeństwa <sup>^</sup>	83 (96,51)	82 (96,47)	
	Liczba pacjentów, którzy ukończyli badanie	0 (0)	0 (0)	
	Liczba pacjentów, którzy nie przyjęli żadnej dawki leku	3 (3,49)	3 (3,53)	
	Liczba pacjentów, którzy zrezygnowali z leczenia	83 (96,51)	82 (96,47)	
	Powody rezygnacji, n (%)	Przerwanie przez sponsora badania ( <i>terminated</i> )	41 (47,67)	47 (55,29)
		Progresja ( <i>objective</i> ) lub nawrót	19 (22,09)	16 (18,82)
		Działania niepożądane	15 (17,44)	7 (8,24)
		Naruszenie protokołu	2 (2,33)	5 (5,88)
		Decyzja pacjenta	2 (2,33)	3 (3,53)
		Ogólne pogorszenie stanu zdrowia	1 (0,86)	1 (1,18)
		Zgony	1 (0,86)	1 (1,18)
Ciąża		1 (0,86)	-	
Inne	1 (0,86)	1 (1,18)		
Utrata z okresu <i>follow-up</i>	-	1 (1,18)		

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych

<sup>^</sup>Populacja *safety set* – wszyscy pacjenci, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku

## 5.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów z analizowanej próby klinicznej *Raymond 2011* przedstawiono poniżej.



**Tabela 4.**  
**Kryteria włączenia oraz wyłączenia pacjentów z analizowanej próby klinicznej (Raymond 2011)**

Kryteria	Raymond 2011 (II A)
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek <math>\geq 18</math> r.ż.;</li> <li>• Obecność nieoperacyjnego, wysoko zróżnicowanego, zaawansowanego lub z przerzutami (lub jedno i drugie) nowotworu neuroendokrynego trzustki (według klasyfikacji WHO z 2000 r.) potwierdzona cytologicznie lub histologicznie;</li> <li>• Udokumentowana progresja choroby w czasie 12 miesięcy przed włączeniem do badania określona według kryteriów RECIST (<i>the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>);</li> <li>• Obecność co najmniej jednego, mierzalnego ogniska nowotworowego (target lesions);</li> <li>• Stopień 0 (sprawność prawidłowa, zdolność do samodzielnego wykonywania codziennych czynności) lub 1 (obecność objawów choroby, możliwość chodzenia i wykonywania lekkiej pracy) według skali sprawności <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>;</li> <li>• Prawidłowe funkcjonowanie hematologiczne, wątrobowe oraz nerkowe;</li> <li>• Dostępne raporty patologiczne z okresu skryningowego, w których określono indeks Ki-67 (odsetek komórek pozytywnych względem receptora Ki-67 określone metodą barwienia immunologicznego pierwotnego nowotworu);</li> <li>• Podpisanie zgody na udział w badaniu.</li> </ul>
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci z nisko zróżnicowanym nowotworem neuroendokrynnym trzustki (według klasyfikacji WHO z 2000 r.);</li> <li>• Wcześniejsze leczenie inhibitorem kinazy tyrozynowej lub VEGF (naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu; ang. <i>Vascular endothelial growth factor</i>);</li> <li>• Obecność w ciągu ostatnich 12 miesięcy incydentów związanych z układem krążenia tj.: zator tętnicy płucnej;</li> <li>• Obecność zaburzeń rytmu serca lub wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG;</li> <li>• Symptomatyczne (objawowe) przerzuty do mózgu;</li> <li>• Frakcja wyrzutowa lewej komory wynosząca 50% lub mniej.</li> </ul>

Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z próby klinicznej *Raymond 2011* zostały precyzyjnie określone. Do badania włączono dorosłych pacjentów ( $\geq 18$  r.ż.) z nieoperacyjnym, wysoko zróżnicowanym nowotworem neuroendokrynnym trzustki (zaawansowanym lub z przerzutami), u których doszło do progresji choroby. Wszyscy pacjenci podpisali pisemną zgodę na udział w badaniu. Podsumowując, należy wyraźnie zaznaczyć, iż analizowana populacja charakteryzuje się wysokim stopniem zaawansowania analizowanej jednostki chorobowej.

Poniżej przedstawiono charakterystykę wyjściową pacjentów z poszczególnych grup terapeutycznych.

**Tabela 5.**  
**Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania (Raymond 2011)**

Parametr	Raymond 2011 (II A)	
	SUN+BSC	PL+BSC
<b>Liczebność populacji, N</b>	86	85
<b>Wiek w latach, mediana (zakres)</b>	56 (25-84)	57 (26-78)
<b>Liczba pacjentów <math>\geq 65</math> r.ż., n (%)</b>	22 (26)	23 (27)

Parametr	Raymond 2011 (II A)	
	SUN+BSC	PL+BSC
Liczba mężczyzn, n (%)	42 (49)	40 (47)
Liczba kobiet, n (%)	44 (51)	45 (53)
Rasa*, n (%)	Biała	48 (56)
	Azjatycka	13 (15)
	Inna lub nieokreślona**	25 (29)
Stan sprawności ECOG^&, n (%)	0	53 (62)
	1	33 (38)
	2	0 (0)
Obecność chorób genetycznych, n (%)	Mnoga gruczolakowatość wewnątrzwydzielnicza typu I	0 (0)
	Zespół von Hippel-Lindaua	2 (2)
Czas od rozpoznania choroby w latach, mediana (zakres)^ ^	2,4 (0,1-25,6)	3,2 (0,1-21,3)
Czynność wydzielnicza guza&#, n (%)	Niefunkcjonalny	42 (49)
	Funkcjonalny:	25 (29,07)§
	Guz gastrynowy	9 (10)
	Guz glukagonowy	3 (3)
	Guz insulinowy	2 (2)
	Guz wydzielający wazoaktywny peptyd jelitowy	0
	Guz somatostatynowy	1 (1)
	Inne, wielowydzielnicze lub nieokreślone	10 (12)
Indeks proliferacyjny Ki-67##, n (%)	Nieokreślona	19 (22)
	≤ 2%	7 (19)
	> 2% - 5%	16 (44)
	> 5% - 10%	5 (14)
Liczba zajętych przez chorobę obszarów ciała&, n (%)	> 10%	8 (22)
	6	6 (17)
	1	30 (35)
	2	31 (36)
Liczba zajętych przez chorobę obszarów ciała&, n (%)	≥ 3	24 (28)
	Nieokreślona	1 (1)
		1 (1)

Parametr		Raymond 2011 (II A)	
		SUN+BSC	PL+BSC
Obecność przerzutów odległych, n (%)	Jakiegokolwiek w tym również wątrobowe	82 (95)	80 (94)
	Zewnątrzwątrobowe	21 (24)	34 (40)
	Operacyjne	76 (88)	77 (91)
	Radioterapia	9 (10)	12 (14)
Wcześniejsze leczenie, n (%)	Chemoembolizacja	7 (8)	14 (16)
	Ablacja prądem o częstotliwości radiowej	3 (3)	6 (7)
	Przezskórne wstrzyknięcia etanolu	1 (1)	2 (2)
	Analogi somatostatyny	30 (35)	32 (38)
Wcześniejsza chemioterapia systemowa, n (%)	Jakiegokolwiek	57 (66)	61 (72)
	Streptozocyna	24 (28)	28 (33)
	Antracykliny	27 (31)	35 (41)
	Fluoropirymidyny	20 (23)	25 (29)

§ Obliczone na podstawie dostępnych danych

\* Rasa była określana indywidualnie przez pacjentów;

\*\* Zgodnie z obowiązującymi przepisami, dane dotyczące rasy nie były rutynowo zbierane w jednym z uczestniczących krajów;

^ Stan sprawności ECOG oparty na ocenie czynności dnia codziennego życia, w skali od 0 (w pełni aktywny) do 5 (zgon);

& Brak różnic znamiennych statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami ( $p > 0,05$ ) w odniesieniu do: stanu sprawności ECOG (0 vs 1 lub 2), czynności wydzielniczej guza (nieczynne vs inne), liczby zajętych przez chorobę obszarów ciała ( $< 3$  vs  $\geq 3$ ), liczby zastosowanych wcześniej schematów leczenia systemowego ( $< 2$  vs  $\geq 2$ );

§ Zrandomizowanie powyższego pacjenta było naruszeniem zasad protokołu;

^^ Dane dla omawianego punktu końcowego przedstawiono dla populacji po 85 pacjentów w każdej z grup;

# Czynność wydzielnicza nowotworu przedstawiona w ocenie badacza. Na podstawie oceny badacza, pacjenta można było przydzielić do grupy o nieokreślonej czynności wydzielniczej guza (obecność objawów klinicznych, ale nie zidentyfikowano wydzielania odpowiedniego neuropeptydu);

## Ocena indeksu proliferacyjnego Ki-67 była możliwa do przeprowadzenia jedynie u 36 pts z grupy SUN+BSC oraz 36 pts z grupy PL+BSC;

&& Ta kategoria obejmuje pacjentów, którzy otrzymywali wcześniejsze leczenie analogami somatostatyny (głównie oktreotyd, octan oktreotydu, lanreotyd) przed przyjęciem pierwszej dawki badanego leku, niezależnie od tego, czy w czasie badania leczenie analogami somatostatyny będzie kontynuowane.

Na podstawie powyższej charakterystyki osób włączonych do badania *Raymond 2011* można stwierdzić, iż populacje wyjściowe w analizowanych grupach interwencyjnych są do siebie zbliżone zarówno pod względem ocenianych cech demograficznych jak i klinicznych.

Procesowi randomizacji poddano 171 pacjentów: 86 do grupy SUN+BSC oraz 85 do grupy PL+BSC. Średnia wieku pacjentów uczestniczących w ocenianej próbie klinicznej wynosiła 66,5 lat. Ponad połowa pacjentów włączona do analizowanej próby klinicznej była rasy białej. Istotnym jest fakt, iż około 95% analizowanej populacji w momencie włączania do badania miało już przerzuty do innych narządów (w tym również przerzuty wątrobowe), a czas od zdiagnozowania choroby był dłuższy niż dwa lata. U ponad 49% pacjentów otrzymujących sunitynib oraz u 52% pacjentów z grupy placebo występowały nowotwory nieczynne hormonalnie. Autorzy włączonego badania



Raymond 2011 przedstawili informacje, świadczące o braku różnic pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi w ocenie stanu sprawności ECOG (0 vs 1 lub 2), czynności wydzielniczej guza (nieczynne vs inne), liczbie zajętych przez chorobę obszarów ciała (< 3 vs ≥ 3) czy liczbie zastosowanych wcześniej schematów leczenia systemowego (< 2 vs ≥ 2).

Podsumowując możemy stwierdzić, iż charakterystyka wyjściowa porównywanych grup terapeutycznych była zbliżona.

### 5.3. Opis interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystyki interwencji zastosowanych w badaniach włączonych do analizy.

**Tabela 6.**  
**Charakterystyka interwencji (Raymond 2011)**

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	Czas interwencji
Raymond 2011 (II A)	SUN+BSC	Sunitynib (SUN) stosowany doustnie w dawce 37,5 mg/dobę w sposób ciągły. Najlepsze leczenie wspomagające (BSC) w skład, którego może wchodzić m.in: terapia przeciwbólowa, inhibitory pompy protonowej (IPP), leki przeciwwymiotne i przeciwbiegunkowe, bisfosfoniany, radioterapia paliatywna, hospitalizacja.	Do czasu wystąpienia progresji choroby wg kryteriów RECIST, poważnego (niedopuszczalnego) działania niepożądanego lub zgonu
	PL+BSC	Zamaskowane kapsułki zawierające placebo w schemacie identycznym do leczenia aktywnego sunitynibem. Najlepsze leczenie wspomagające (BSC) w skład, którego może wchodzić m.in.: terapia przeciwbólowa, inhibitory pompy protonowej (IPP), leki przeciwwymiotne i przeciwbiegunkowe, bisfosfoniany, radioterapia paliatywna, hospitalizacja.	

Pacjentów z udokumentowaną w ostatnich 12 miesiącach progresją choroby ocenianą według kryteriów RECIST (wersja 1.0) poddano procesowi randomizacji (w stosunku 1:1) do grupy otrzymującej sunitynib w dawce 37,5 mg raz na dobę w schemacie ciągłym (86 pts) lub do grupy placebo (85 pts). Ponadto wszyscy pacjenci dodatkowo otrzymywali BSC (*best supportive care* = najlepsze leczenie wspomagające). Leczenie trwało do wystąpienia udokumentowanej progresji choroby według kryteriów RECIST (wersja 1.0), poważnego (niedopuszczalnego) działania niepożądanego lub zgonu. Mediana czasu trwania leczenia była dłuższa w grupie sunitynibu i wyniosła 4,6 miesiące (zakres: 0,4; 17,5) w porównaniu do tego czasu w grupie placebo wynoszącego 3,7 miesiące (zakres: 0,03; 20,2).

W momencie stwierdzenia progresji choroby dane pacjentów odkodowano, a chorym otrzymującym placebo zaproponowano dostęp do leczenia sunitynibem.

Protokół eksperymentu dopuszczał zastosowanie przerw w leczeniu sunitynibem lub zmniejszenie dawki ocenianego leku do 25 mg na dobę celem opanowania występujących działań niepożądanych, a następnie powrót do analizowanej dawki w momencie unormowania się



zainstalowanych działań niepożądanych (u chorych nie występuje już toksyczność 2 lub wyższego stopnia według NCI CTCAE).

W czasie analizowanego eksperymentu u 30% pacjentów z grupy sunitynybu oraz u 12% pacjentów z grupy placebo odnotowano co najmniej jedną przerwę w przyjęciu dawki leku. Głównym powodem nieprzyjęcia określonych dawek leku były działania niepożądane. W grupie ocenianej interwencji do najczęstszych działań niepożądanych w wyniku, których pacjenci musieli tymczasowo przerwać leczenie były: neutropenia (12%), biegunka (10%), astenia, erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, nadciśnienie (7%) oraz trombocytopenia (6%). Natomiast w grupie kontrolnej ww. powodem była obecność takich działań niepożądanych jak: ból brzucha (3%), wymioty (3%) oraz astenia (3%).

W czasie trwania eksperymentu *Raymond 2011* u 31% chorych z grupy sunitynybu oraz u 11% z grupy placebo odnotowano co najmniej jedno zmniejszenie dawki ocenianego leku do 25 mg/dobę.

Pacjenci, którzy w czasie pierwszych 8 tygodni leczenia nie uzyskali obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) oraz, którzy wykazywali dobry profil bezpieczeństwa po przyjęciu ocenianego leku w dawce 37,5 mg/dobę (obecność niehematologicznych TEAE stopnia 1 lub niższego oraz hematologicznych TEAE stopnia 2 lub niższego), można było zwiększyć dawkę analizowanego leku do 50 mg/dobę. Należy podkreślić, iż zwiększoną dawkę leku zastosowano u 10% chorych w grupie SUN+BSC oraz u 24% z grupy PL+BSC.

W momencie stwierdzenia progresji choroby dane pacjentów odkodowano, a chorym otrzymującym placebo zaproponowano dostęp do leczenia sunitynibem w odrębnym, otwartym (*open-label*) badaniu *extension* (NCT00443534), będącym przedłużeniem omawianego badania *Raymond 2011*.

Istotnym jest także fakt, iż z uwagi na wysoki odsetek zgonów oraz działań niepożądanych w grupie placebo, jak również wysoką skuteczność sunitynybu w ocenie PFS, niezależna Komisja ds. Monitorowania Leków zdecydowała o przerwaniu badania. W wyniku przedwczesnego przerwania analizowanej próby klinicznej dane pozostałych pacjentów również odkodowano, a pacjentom tym zaproponowano dostęp do leczenia sunitynibem w odrębnym otwartym (*open-label*) badaniu (NCT00428220) będącym również przedłużeniem analizowanego badania *Raymond 2011*.

Należy podkreślić, iż w omawianej próbie klinicznej dozwolone było stosowanie analogów somatostatyny. Szczegółowe dane dotyczące wykazu leków dozwolonych, zabronionych lub niezalecanych/nierekomendowanych zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 7.**  
**Zestawienie leków dozwolonych, zabronionych lub niezalecanych/nierekomendowanych\***  
**(Raymond 2011)**

Badanie	Dozwolone	Zabronione	Niezalecane/ nierekomendowane
<b>Raymond 2011 (II A)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>o Analogi somatostatyny;</li> <li>o Leki przeciwwymiotne lub przeciwbiegunkowe;</li> <li>o Leki przeciwzakrzepowe (warfaryna) w dawce do 2 mg/dobę celem profilaktyki przeciwzakrzepowej;</li> <li>o Czynniki stymulujące tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF): erytropoetyna, darbopoetyna.</li> <li>o Terapia przeciwbólowa, głównie przy udziale opioidów oraz niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ);</li> <li>o Pakiety krwinek czerwonych oraz transfuzje płytek krwi;</li> <li>o Hormonalna terapia zastępcza;</li> <li>o Bisfosfoniany w leczeniu przerzutów do kości;</li> <li>o Radioterapia paliatywna;</li> <li>o Inne leczenie przeciwnowotworowe włączając chemioterapię, bioterapię, terapię hormonalną czy immunoterapię.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>o Leki o potencjale proarytmicznym tj.: terfenadyna, chinidyna, prokainamid, dyzopiramid, sotalol, probukol, bepridyl, haloperidol, risperidon, indapamid i flekainid;</li> <li>o Jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów (tj.: ketokonazol, itraconazol, klarytromycyna, erytromycyna, diltiazem, werapamil, delawirdyny, indynawir, sakwinawir, rytonawir, atazanawir, nelfinawir) i induktorów CYP3A4 (tj.: ryfampicyna, ryfabutyna, karbamazepina, fenobarbital, fenytoina, dziurawiec, efawirenz, typranawir) może spowodować znaczące zwiększenie lub zmniejszenie stężenia sunitynibu oraz może zmienić profil bezpieczeństwa/skuteczności leku. Wszystkie ww. silne inhibitory i induktory CYP3A4 są niedozwolone do stosowania odpowiednio 7 i 12 dni przed podaniem ocenianego leku.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>o W czasie trwania badania nie jest zalecane zastosowanie silnych inhibitorów i induktorów CYP3A4;</li> <li>o Zastosowanie pochodnych kumaryny – leków przeciwzakrzepowych takich jak warfaryna nie jest rekomendowane.</li> </ul>

\*Dane zaczerpnięte z protokołu do badania Raymond 2011 [data on file] dostarczonego przez Firmę Zlecającą

Autorzy próby klinicznej Raymond 2011 wskazują, iż ogółem 68 pacjentów (SUN+BSC: 31 pts vs PL+BSC: 37 pts) przyjmowało leczenie analogami somatostatyny. Przed przystąpieniem do badania terapię z udziałem analogów somatostatyny otrzymywało 30 pacjentów z grupy sunitynibu oraz 32 pacjentów z grupy placebo. Natomiast, w czasie trwania analizowanej próby klinicznej dodatkowe leczenie somatostatyną (wraz z ocenianą interwencją) przyjmowało już tylko 23 chorych z grupy sunitynibu oraz 25 chorych z grupy placebo. Wśród pacjentów, którzy otrzymali leczenie analogami somatostatyny przed przystąpieniem do eksperymentu Raymond 2011, 22 chorych z grupy sunitynibu oraz 20 pacjentów z grupy placebo kontynuowało terapię z udziałem somatostatyny w czasie omawianego badania. Jedynie w przypadku 1 pacjenta z grupy SUN+BSC oraz 5 osób z grupy PL+BSC leczenie analogami somatostatyny rozpoczęto podczas trwania analizowanej próby klinicznej.

Z powyższych danych wynika, iż liczby i odsetki pacjentów przyjmujących leczenie analogami somatostatyny są zbliżone w obu porównywanych grupach terapeutycznych we wszystkich analizowanych momentach czasowych.

#### 5.4. Skuteczność kliniczna

W analizowanym badaniu *Raymond 2011* skuteczność kliniczną porównywanych interwencji analizowano w oparciu o poniższe punkty końcowe:

- Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS);
- Całkowite przeżycie (OS);
- Obiektywny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR);
- Całkowita odpowiedź na leczenie (CR);
- Częściowa odpowiedź na leczenie (PR);
- Stabilizacja choroby (SD);
- Progresja choroby (PD);
- Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR);
- Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR);
- Jaskość życia wg EORTC QLQ-C30.

Czas przeżycia wolny od progresji choroby analizowano również z podziałem w oparciu o parametry charakterystyki wyjściowej pacjentów tj.: wiek, rasa, płeć, stan sprawności ECOG, stosowanie analogów somatostatyny, liczba wcześniejszych terapii, wskaźnik proliferacyjny Ki-67, czas od diagnozy do randomizacji i inne.

Decyzję o uznaniu ww. parametrów za punkty końcowe, które zostaną poddane ocenie, podjęto w oparciu o odnalezione doniesienia literaturowe, opinię eksperta medycznego oraz w związku z faktem, iż w badaniach klinicznych dotyczących analizowanej jednostki chorobowej stanowią one kluczowe punkty oceny nasilenia choroby oraz obrazują efektywność kliniczną zastosowanej terapii.

Definicje analizowanych w badaniu punktów końcowych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 8.**  
**Charakterystyka analizowanych punktów końcowych (Raymond 2011)**

Punkt końcowy	Definicja*	Analiza ITT	Sposób przedstawienia wyników
<b>Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, progression-free survival)</b>	PFS - czas od randomizacji do wystąpienia pierwszej obiektywnie potwierdzonej progresji choroby lub zgonu niezależnie od przyczyny. Dane pacjentów, u których ocena wyjściowych parametrów była nieadekwatna dla PFS cenzurowana była dniem randomizacji.	zachowana	mediana HR (95% CI)
<b>Całkowite przeżycie (OS, overall survival)</b>	OS - czas od randomizacji do wystąpienia zgonu niezależnie od przyczyny.	zachowana	mediana HR (95% CI)
<b>Obiektywny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR, objective response rate)</b>	ORR – odsetek pacjentów, u których wystąpiła potwierdzona całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie określona według kryteriów RECIST w wersji 1.0 ( <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i> ). Potwierdzona odpowiedź to taka, która utrzymywała się $\geq 4$ tygodnie.	zachowana	% (95% CI) OR (95% CI)
<b>Całkowita odpowiedź na leczenie (CR, complete response)</b>	Odpowiedź całkowita określona w oparciu o kryteria RECIST oraz zdefiniowana jako ustąpienie wszystkich zidentyfikowanych ognisk nowotworowych. Pomiar węzłów chłonnych wg ogólnie przyjętych kryteriów (tj. w osi długiej). Minimalny wymiar ogniska ocenianego w badaniu przedmiotowym określony na 20 mm. Konieczność potwierdzenia CR w kolejnym badaniu po upływie 4 tyg.	zachowana	n (%) OR (95% CI)
<b>Częściowa odpowiedź na leczenie (PR, partial response)</b>	Odpowiedź częściowa zdefiniowana zgodnie z kryteriami RECIST jako zmniejszenie sumy wymiarów ognisk ocenianych o $> 30\%$ , określane w stosunku do wartości wyjściowej. Konieczność potwierdzenia PR w kolejnym badaniu po upływie 4 tyg.	zachowana	n (%) OR (95% CI)
<b>Stabilizacja choroby (SD, stable disease)</b>	Stabilizację rozpoznaje się w przypadku utrzymywania się sumy ognisk w wartościach zbliżonych do wyjściowych, tak że nie są spełnione ani kryteria odpowiedzi częściowej, ani progresji.	zachowana	n (%) OR (95% CI)
<b>Progresja choroby (PD, progressive disease)</b>	Progresję choroby rozpoznaje się w przypadku zwiększenia wymiarów ognisk ocenianych o $> 20\%$ w stosunku do najmniejszej sumy osiągniętej w poprzednich pomiarach. Jako PD traktuje się też obecność jakichkolwiek nowych ognisk nowotworowych (w tym ognisk zidentyfikowanych w okolicach, których nie oceniano w badaniu wyjściowym).	zachowana	n (%) OR (95% CI)
<b>Brak możliwości oceny odpowiedzi (could not be evaluated)</b>	-	zachowana	n (%) OR (95% CI)



Punkt końcowy	Definicja*	Analiza ITT	Sposób przedstawienia wyników
<b>Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR, duration of response)</b>	DOR - czas przedstawiony w miesiącach od wystąpienia pierwszej obiektywnej, udokumentowanej odpowiedzi na leczenie (całkowitej lub częściowej) do wystąpienia obiektywnie potwierdzonej progresji choroby lub zgonu niezależnie od przyczyny.	zachowana	mediana (zakres)
<b>Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR, time to tumor response)</b>	Czas do wystąpienia pierwszej odpowiedzi na leczenie (TTR) definiowanej, jako czas od randomizacji do wystąpienia pierwszej udokumentowanej obiektywnej odpowiedzi na leczenie (CR lub PR).	zachowana	mediana (zakres)
<b>Jakość życia według EORTC QLQ-C30</b>	Jakość życia oceniona przy pomocy kwestionariusza EORTC QLQ-C30 ( <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i> ).  Kwestionariusz EORTC-QLQ-C30 jest bardzo częstym narzędziem stosowanym w ocenie jakości życia pacjentów onkologicznych. Obejmuje przynajmniej cztery płaszczyzny: podmiotowe objawy choroby, sprawność i zdolność do wykonywania czynności fizycznych, sferę psychiki i samopoczucia oraz zdolność funkcjonowania w społeczeństwie. Składa się z 5 skal funkcjonalnych (fizyczna, czynności, emocje, społeczna, funkcje poznawcze) oraz 3 skal objawów. Za wyjątkiem ogólnej oceny stanu zdrowia (gdzie wyższa ocena punktowa, tym lepszy poziom funkcjonowania) większość zagadnień określa się w 4-punktowej skali, a wyższa punktacja oznacza wyższy stopień upośledzenia lub dyskomfortu.	niezachowana	MD (95% CI)

\*Dane zaczerpnięte z wyników przedstawionych na stronie [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov): *A Study Of Sunitinib Compared To Placebo For Patients With Advanced Pancreatic Islet Cell Tumors (NCT00428597)* potwierdzone informacjami przedstawionymi w protokole analizowanego badania [data on file]

#### 5.4.1. Przeżycie wolne od progresji choroby (*progression-free survival*)

Głównym punktem końcowym analizowanym w eksperymencie *Raymond 2011* jest przeżycie wolne od progresji choroby zdefiniowane jako czas od randomizacji do wystąpienia progresji choroby lub zgonu bez względu na przyczynę.

W związku z faktem, iż omawiany eksperyment *Raymond 2011* został przerwany, ocenę głównego punktu końcowego oparto na ocenie badaczy. Powyższe czynniki mogą wpłynąć na efekt leczniczy ocenianego leku.

Dla analizowanego punktu końcowego (PFS) za datę odcięcia (*date cut-off point*) przyjęto 15 kwietnia 2009. Do tego czasu, spośród 171 analizowanych pacjentów u 81 wystąpił omawiany punkt końcowy (PFS).

Szczegółowe dane zostały przedstawione w poniższej tabeli.

**Tabela 9.**  
**Hazard względny oraz mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby; SUN+BSC vs PL+BSC (Raymond 2011)**

Badanie	Interwencja	N	Liczba zdarzeń	Mediana PFS w miesiącach (95% CI)	Hazard względny* (95% CI)	Poziom istotności, p
<b>Raymond 2011 (II A)</b>	<b>SUN+BSC</b>	86	30	11,4 (7,4; 19,8)	0,42 (0,26; 0,65)	0,000118 <sup>^</sup>
	<b>PL+BSC</b>	85	51	5,5 (3,6; 7,4)		

\* Obliczono na podstawie dostępnych danych

<sup>^</sup> Obliczone przez autorów badania Raymond 2011

Analizując dane zawarte w powyższej tabeli można zauważyć, iż mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby była ponad dwukrotnie większa w grupie pacjentów leczonych sunitynibem podawanym w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (11,4 miesiąca) w porównaniu do grupy kontrolnej (5,5 miesięcy). Pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi wykazano różnice znamienne statystycznie ( $p < 0,001$ ) na korzyść ocenianej interwencji. A zatem dla zastosowanego okresu obserwacji stwierdzono klinicznie istotne wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie sunitynibu w porównaniu do grupy placebo.

Obliczone na podstawie dostępnych danych ryzyko wystąpienia progresji choroby lub zgonu bez względu na przyczynę w grupie sunitynibu (SUN+BSC) zmniejszyło się o 58% w porównaniu do tego ryzyka w grupie PL+BSC. Obliczony hazard względny jest istotny statystycznie na korzyść leczenia SUN+BSC. W opinii eksperta medycznego otrzymany wynik jest również wynikiem istotnym klinicznie.

#### 5.4.1.1. Analiza wrażliwości

Dodatkowo, celem wzmocnienia analizy pierwotnej przeprowadzono dwie analizy wrażliwości umożliwiające konserwatywną ocenę wpływu sunitynibu na częstość wystąpienia PFS.

Ogólnie analizy wrażliwości dla punktu końcowego PFS przeprowadzono w 2 przypadkach: 1) progresja choroby stwierdzana była na podstawie zgłaszanych przez badacza wyników pomiaru wielkości nowotworu; 2) dane wszystkich pacjentów ucinane z powodów innych niż przerwanie udziału w badaniu były traktowane jako zdarzenia PFS.

A zatem pierwsza analiza wrażliwości (analiza 1) została przeprowadzona celem wykrycia czy odchylenia zastosowanej przez badaczy oceny nowotworu mają wpływ na wyniki analizy pierwotnej. Założenie analizy: jeżeli u pacjenta w dwóch przeprowadzonych pomiarach odnotowano progresję choroby, za datę progresji przyjmowano datę pomiaru, który był wcześniej.

Natomiast analizę drugą (analiza 2) przeprowadzono w celu zbadania, czy rozszerzenie definicji dla czasu przeżycia wolnego od progresji może mieć istotny wpływ na analizę. Założenie analizy: wyniki dla pacjentów, którzy zrezygnowali z powodu pogorszenia objawów zostały uwzględniane w analizie jako zdarzenia PFS.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 10.**  
**Hazard względny oraz mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby dla analiz wrażliwości (analiza 1, analiza 2); SUN+BSC vs PL+BSC (Raymond 2011)**

Rodzaj analizy	Interwencja	N	Liczba zdarzeń	Mediana PFS w miesiącach* (95% CI)	Hazard względny* (95% CI)	Poziom istotności, p
Analiza 1	SUN+BSC	86	30	11,1 (7,4; -)	0,407 (0,257; 0,646)	0,000070
	PL+BSC	85	51	5,5 (3,6; 7,4)		
Analiza 2	SUN+BSC	86	30	11,4 (7,4; 19,8)	0,393 (0,250; 0,620)	0,000027
	PL+BSC	85	55	5,4 (3,6; 7,3)		

\* Obliczono przez autorów badania Raymond 2011

Obliczone przez autorów badania Raymond 2011 hazardy względne wyniosły odpowiednio 0,407 (95% CI: 0,257; 0,646) dla analizy 1 oraz 0,393 (95% CI: 0,250; 0,620). A zatem ryzyko wystąpienia progresji choroby lub zgonu bez względu na przyczynę w grupie SUN+BSC zmniejszyło się odpowiednio o 59,3% dla analizy 1 oraz o 60,7% dla analizy 2 w porównaniu do grupy PL+BSC.

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż wyniki obu analiz wrażliwości (analiza 1 i analiza 2) są zbliżone do wartości analizy pierwotnej. A zatem uzyskane wyniki analiz wrażliwości wzmocniły wiarygodność wyniku analizy pierwotnej.

#### 5.4.1.2. Wskaźnik 6-miesięczny

W badaniu Raymond 2011 analizowano również odsetki pacjentów, którzy dla 6-miesięcznego okresu obserwacji uzyskali PFS.

W tabeli zamieszczono dane dotyczące analizowanego punktu końcowego.

**Tabela 11.**  
**Odsetki pacjentów z 6-miesięcznym PFS; SUN+BSC vs PL+BSC (Raymond 2011)**

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	% (95% CI)
Raymond 2011 (II A)	SUN+BSC	6 miesięcy	71,3 (60,00; 82,50)
	PL+BSC		43,2 (30,30; 56,10)

W oparciu o dane zawarte w powyższej tabeli można stwierdzić, że odsetek pacjentów, u których przez okres 6 pierwszych miesięcy nie odnotowano progresji lub zgonu bez względu na przyczynę był znacząco większy (71,3%) w grupie sunitynibu w odniesieniu do grupy kontrolnej (43,2%). Dane zaprezentowane w powyższy sposób nie pozwalają na obliczenie hazardu względnego.

#### 5.4.1.3. Analiza w podgrupach

Czas przeżycia wolny od progresji choroby analizowano również z podziałem w oparciu o parametry charakterystyki wyjściowej pacjentów tj.: wiek, rasa, płeć, stan sprawności ECOG,

liczba zajętych przez chorobę obszarów ciała, rodzaj przerzutów, stosowanie analogów somatostatyny, liczba wcześniejszych terapii układowych, wskaźnik proliferacji Ki-67, czynność wydzielnicza guza, czas od diagnozy do randomizacji i inne.

Szczegółowe dane zostały przedstawione w tabeli poniżej.

**Tabela 12.**  
**Hazard względny czasu wolnego od progresji choroby w zależności od parametrów charakterystyki**

Badanie	Podgrupa	N	HR (95% CI)	
Raymond 2011 (II A)	Wiek	< 65 r.ż.	126	0,47 (0,28; 0,79)
		≥ 65 r.ż.	45	0,22 (0,07; 0,70)
	Rasa	Biała	101	0,49 (0,26; 0,92)
		Inna niż biała	70	0,35 (0,18; 0,70)
	Płeć	Męska	82	0,37 (0,20; 0,70)
		Żeńska	89	0,48 (0,24; 0,94)
	Stan sprawności ECOG	0	94	0,40 (0,22; 0,74)
		1 lub 2	77	0,45 (0,22; 0,94)
	Liczba zajętych przez chorobę obszarów ciała	≤ 2	112	0,44 (0,24; 0,77)
		≥ 3	59	0,43 (0,20; 0,94)
	Rodzaj przerzutów	Zewnątrzwartrobowe odległe	55	0,54 (0,24; 1,17)
		Lokalne	114	0,41 (0,23; 0,74)
	Stosowanie analogów somatostatyny	Nie	103	0,41 (0,22; 0,75)
		Tak	68	0,43 (0,21; 0,89)
	Leczenie układowe	0 lub 1	121	0,33 (0,19; 0,59)
		≥ 2	50	0,61 (0,27; 1,37)
	Czynność wydzielnicza guza	Nie	86	0,26 (0,13; 0,54)
		Tak	46	0,75 (0,30; 1,84)
	Wskaźnik proliferacji Ki-67	≤ 5%	43	0,38 (0,16; 0,92)
		> 5%	29	0,63 (0,24; 1,71)
Czas od postawienia diagnozy do procesu randomizacji	< 3 lata	89	0,43 (0,24; 0,79)	
	≥ 3 lata	82	0,29 (0,13; 0,66)	

wyjściowej – analiza w podgrupach (Raymond 2011)

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż we wszystkich podgrupach wyróżnionych ze względu na oceniane parametry charakterystyki wyjściowej stwierdzono współczynniki ryzyka mierzone hazardem względnym mniejsze od 1 (tendencja na korzyść leczenia SUN+BSC).



Obliczone przez autorów badania *Raymond 2011* hazardy względne wykazały znamienności statystyczne na korzyść leczenia sunitynibem w przypadku podgrup pacjentów wyróżnionych ze względu na takie parametry wyjściowe jak: wiek (< 65 r.ż. oraz ≥ 65 r.ż.), rasa (biała oraz inna niż biała), płeć (męska, żeńska), stan sprawności ECOG (0 oraz 1 lub 2), liczba zajętych obszarów ciała (≤ 2 oraz ≥ 3), przerzuty lokalne, zastosowanie leczenia analogami somatostatyny lub jego brak, brak lub jeden rzut leczenia układowego, brak czynności wydzielniczej guza, wskaźnik proliferacji Ki-67 ≤ 5% oraz czas od postawienia diagnozy do procesu randomizacji (< 3 lata oraz ≥ 3 lata).

#### 5.4.2. Całkowite przeżycie (*overall survival*)

Autorzy próby klinicznej *Raymond 2011* poddali analizie całkowity czas przeżycia (*overall survival*, OS), szacowany od daty randomizacji do daty wystąpienia zgonu. Dla analizowanego punktu końcowego (OS) za datę odcięcia (*date cut-off point*) przyjęto 15 kwietnia 2009.

W momencie przeprowadzenia analizy (dane dotyczące omawianego punktu końcowego nie były wystarczające. Odnotowano 9 zgonów w grupie leczonej SUN+BSC w porównaniu do 21 zgonów w grupie PL+SUN. W poniższej tabeli zestawiono szczegółowe dane dotyczące analizowanego punktu końcowego.

W poniższej tabeli zestawiono szczegółowe dane dotyczące analizowanego punktu końcowego.

**Tabela 13.**  
**Hazard względny wystąpienia zgonu oraz mediana przeżycia całkowitego; SUN+BSC vs PL+BSC (Raymond 2011)**

Badanie	Interwencja	N	Liczba zdarzeń	Hazard względny (95% CI)	Poziom istotności, p
<b>Raymond 2011 (II A)</b>	<b>SUN+BSC</b>	86	9	0,40* (0,18; 0,86)	0,02**
	<b>PL+BSC</b>	85	21		

\* Obliczono na podstawie dostępnych danych;

Hazard względny obliczony przez autorów raportu na podstawie wyników z badania *Raymond 2011* wynosi 0,40 (95% CI: 0,18; 0,86). W związku z tym, ryzyko wystąpienia zgonu w grupie sunitynibu podawanego łącznie z BSC zmniejszyło się o 60% w porównaniu do tego ryzyka w grupie kontrolnej. Otrzymany wynik wykazuje znamienność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji (stratyfikowany log rank p = 0,02).

Należy podkreślić fakt, iż w publikacji *Raymond 2011*, mediana OS nie została osiągnięta zarówno w grupie SUN+BSC, jak również PL+BSC z powodu wysokiej liczby obserwacji uciętych. Autorzy raportu odnaleźli jednak wartość mediany całkowitego przeżycia dla SUN+BSC na stronie [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)<sup>2</sup> oraz w ChPL wynoszącą 20,6 (95% CI: 20,6; NR).

<sup>2</sup> Dane zaczerpnięte z wyników przedstawionych na stronie [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov): A Study Of Sunitinib Compared To Placebo For Patients With Advanced Pancreatic Islet Cell Tumors (NCT00428597)

Istotnym jest także fakt, iż z powodu wysokiej liczby obserwacji uciętych (cenzurowanych) mediana OS nie mogła zostać oszacowana. Obserwacje określane, jako ucięte pojawiają się wtedy, gdy zmienna zależna zawiera czas do wystąpienia pewnego zdarzenia, a okres badań jest ograniczony i nie zawsze do tego zdarzenia dochodzi. W tym przypadku, w momencie odcięcia (*data cut-off point*) większość pacjentów uczestniczących w badaniu nadal żyła. Dodatkowo, nierównomierna liczba obserwacji uciętych (cenzurowanych) w porównywanych grupach może poważnie obciążyć wyniki porównania, a także wpłynąć na oszacowanie HR.

Należy podkreślić, iż protokół badania *Raymond 2011* dopuszczał w momencie stwierdzenia u pacjentów z grupy PL+BSC progresji choroby zmiany na leczenie SUN+BSC. Możliwość *crossover* istotnie wpływa na uzyskane wyniki, wprowadzając błędy (ryzyko wystąpienia efektu przeniesienia - *carry-over effect* oraz ryzyko wystąpienia efektu fazy leczenia - *period effect*), które z kolei wpływają na niedoszacowanie otrzymanego wyniku, określającego skuteczność terapii sunitynybem.

Spośród pacjentów przypisanych w procesie randomizacji do grupy placebo (85 pts) z powodu progresji choroby na leczenie sunitynybem przeszło łącznie aż 38 pts (45%). Około 30% pacjentów przeszło na leczenie aktywne w ciągu pierwszych 3 miesięcy, a około 50% w ciągu pierwszych 6 miesięcy.

Dodatkowo, 21 pacjentów (25%) z grupy PL+BSC przeszło na leczenie aktywne z powodu przerwania badania. A zatem, łącznie 59 pacjentów z grupy PL+BSC zmieniło leczenie na SUN+BSC. Z drugiej strony, *crossover* stanowi powszechnie stosowaną i nieuniknioną procedurę wprowadzoną do badania ze względów etycznych. Możliwość przechodzenia pacjentów z grupy kontrolnej do grupy leczenia aktywnego jest więc sytuacją powszechną w badaniach dotyczących chorób nowotworowych, zwłaszcza w tak zaawansowanym jej stadium. Nie zagwarantowanie chorym możliwości przejścia na leczenie aktywne w momencie progresji choroby byłoby wysoce nieetyczne.

W poniższej tabeli przedstawiono dane dla omawianego punktu końcowego (OS) obliczone przez autorów publikacji *Raymond 2011* (populacja ITT) oraz posteru konferencyjnego do tego badania: *Ishak 2011* (populacja PP, oraz model RPSFT).

**Tabela 14.**

Badanie	Porównywane interwencje	Analiza	Hazard względny (95% CI)	Poziom istotności statystycznej, p
<b>Raymond 2011 (II A)</b>	<b>SUN+BSC vs PL+BSC</b>	ITT	0,41 (0,19; 0,89)^	0,02^
		PP	0,14 (0,06; 0,35)*	-
		Model RPSFT	0,18 (0,06; 0,68)*	-

**Hazardy względne dla oceny czasu całkowitego przeżycia; SUN+BSC vs PL+BSC (Raymond 2011)**

^ Dane zaczerpnięte z publikacji *Raymond 2011*;

\* Dane zaczerpnięte z posteru konferencyjnego *Ishak 2011*;

ITT – analiza *intention-to-treat* (populacja wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji biorących udział w badaniu: SUN+BSC: 86 pts vs PL+BSC: 85 pts);

PP – analiza *per protocol* (czyli populacja chorych, w której nie uwzględniono pacjentów z grupy placebo, którzy przeszli do grupy sunitynybu z powodu progresji choroby);

RPSFT - the rank-preserving structural failure time model

Na podstawie powyższej tabeli można stwierdzić, iż dla populacji ITT, wynik obliczony przez autorów badania *Raymond 2011* (HR = 0,41 (95% CI: 0,19; 0,89)), jest zbliżony z wynikiem obliczonym przez autorów niniejszego raportu (HR = (95% CI: 0,40 (0,18; 0,86)).

W przypadku analizy *per protocol* (populacja chorych, w której nie uwzględniono pacjentów z grupy PL+BSC, którzy zmienili leczenie na SUN+BSC z powodu progresji choroby) uzyskany hazard względny wyniósł: 0,14 (95% CI: 0,06; 0,35), a zatem ryzyko zgonu w grupie SUN+BSC zmniejszyło się, aż o 86% w porównaniu do grupy kontrolnej. Otrzymany wynik wykazuje znamienność statystyczną oraz kliniczną na korzyść ocenianej interwencji.

Istotną kwestią, którą należy w tym miejscu podkreślić jest fakt, iż wnioskowanie na podstawie wyników dla populacji ITT charakteryzuje się wysoką wiarygodnością wewnętrzną, ze względu na równomierny rozkład czynników zakłócających uzyskany dzięki procesowi randomizacji. Analizując wyniki dla populacji *per protocol* należy zwrócić uwagę na możliwość nierównomiernego rozłożenia czynników zakłócających, a zatem obniżenie wiarygodności wewnętrznej (*selection bias*). Populacja *per protocol* jest bardziej zbliżona do populacji docelowej, a zatem jej wyniki charakteryzują się wysoką wiarygodnością zewnętrzną.

W celu otrzymania wyniku, w którym będzie zachowana istota randomizacji oraz nałożona korekta na *crossover* autorzy abstraktu *Ishak 2011* zaprezentowali model RPSFT.

Model RPSFT bazuje na metodzie statystycznej, w której próbowano oszacować efekt leczenia sunitynibem, gdyby pacjenci z grupy PL+BSC nie zmienili leczenia na SUN+BSC. A zatem, w omawianym modelu została zachowana istota randomizacji. Omawiany model umożliwia oszacowanie czasu całkowitego przeżycia pacjentów pozostających jedynie w grupie PL+BSC (czas leczenia pacjentów po *crossover* jest modyfikowany tak, jakby pacjenci nie zmienili leczenia i stosowali do końca placebo). Model ten jest rekomendowany przez takie organy oceny technologii medycznych jak: NICE (*National Institute of Clinical Excellence in the UK*) i *Tandvards-och läkemedelsförmansverket in Sweden*.

Wyniki uzyskane w oparciu o model RPSFT są zbliżone do wyników otrzymanych dla populacji *per protocol* i wynoszą: HR (95% CI) = 0,18 (0,06; 0,68). A zatem, ryzyko wystąpienia zgonu w grupie sunitynibu podawanego łącznie z BSC zmniejszyło się o 82% w porównaniu do tego ryzyka w grupie kontrolnej. Otrzymany wynik dla modelu RPSFT w dalszym ciągu wykazuje istotność statystyczną na korzyść sunitynibu.

Na podstawie zaprezentowanych wyników odnotowano wyższą skuteczność leczenia sunitynibem w zakresie analizowanego punktu końcowego po nałożeniu korekty na *crossover*. Należy pamiętać, iż w przypadku oceny OS dla populacji PP występuje błąd selekcji (*selection bias*). Oszacowanie czasu całkowitego przeżycia przy użyciu modelu RPSFT nie jest obciążone już ww. błędem selekcji, a jedynym ograniczeniem jest relatywnie mała próba. Wyniki OS oszacowane przy pomocy modelu RPSFT minimalizują niedoszacowanie wynikające z efektu *crossover*.

### 5.4.3. Obiektywna odpowiedź na leczenie (*objective tumor response*)

We włączonym eksperymencie *Raymond 2011* przedstawiono szczegółowe dane dotyczące wystąpienia u pacjentów obiektywnej odpowiedzi na leczenie definiowanej według kryteriów RECIST wersja 1.0 (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.0*).

Autorzy omawianego eksperymentu przedstawili informacje dotyczące: obiektywnego wskaźnika odpowiedzi na leczenie, najlepszej odpowiedzi na leczenie wg RECIST w obrębie, której analizowano: całkowitą odpowiedź na leczenie (CR), częściową odpowiedź na leczenie (PR), stabilizacja choroby, progresja choroby oraz brak oceny.

#### 5.4.3.1. Obiektywny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (*objective response rate*)

W eksperymencie klinicznym *Raymond 2011* poddano ocenie obiektywny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR) wyrażony jako odsetek pacjentów, u których wystąpiła potwierdzona (obiektywna) całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie według kryteriów RECIST wersja 1.0 (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*). Potwierdzona odpowiedź to taka odpowiedź na leczenie, która utrzymywała się  $\geq 4$  tygodnie.

Szczegółowe informacje dotyczące analizowanego punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 15.**  
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła obiektywna odpowiedź na leczenie (CR lub PR) określona według kryteriów RECIST wraz z obliczonym ilorazem szans; SUN+BSC vs PL+BSC (*Raymond 2011*)

Badanie	Interwencja	N	n	% (95% CI)*	OR <sup>^</sup> (95% CI)	Poziom istotności statystycznej, p*
<i>Raymond 2011 (II A)</i>	SUN+BSC	86	8	9,3 (3,2; 15,4)	18,52 (1,78; $\infty$ )#	0,007
	PL+BSC	85	0	0		

\*Obliczone przez autorów badania *Raymond 2011*;

<sup>^</sup> Obliczone na podstawie dostępnych danych

# Obliczone metodą Mantela-Haenszla z korektą pól zerowych (M-H\*)

Z danych powyżej wynika, iż jedynie w grupie pacjentów przyjmujących SUN+BSC wystąpiła odpowiedź na leczenie (CR lub PR). Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie w grupie SUN+BSC przekroczył 9%, co świadczy o wysokiej skuteczności ocenianej interwencji.

Obliczony metodą Mantela-Haenszla z korektą pól zerowych iloraz szans wynosi 18,52 (95% CI: 1,78;  $\infty$ ) i wykazuje istotność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji. A zatem szansa wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie w grupie SUN+BSC jest 18,52 razy większa od analogicznej szansy w grupie PL+BSC.



### 5.4.3.2. Najlepsza obserwowana odpowiedź na leczenie wg RECIST

Szczegółowe dane dotyczące wystąpienia najlepszej obserwowanej odpowiedzi na leczenie określonej zgodnie z kryteriami RECIST w obrębie, której analizowano: CR, PR, SD, PD oraz brak możliwości oceny odpowiedzi przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 16.**  
**Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła najlepsza obserwowana odpowiedź na leczenie określona według kryteriów RECIST wraz z obliczonym ilorazem szans; SUN+BSC vs PL+BSC (Raymond 2011)**

Badanie	Najlepsza obserwowana odpowiedź na leczenie wg RECIST	Interwencja	N	n (%)	OR* (95% CI)
Raymond 2011 (II A)	Całkowita odpowiedź na leczenie	SUN+BSC	86	2 (2)	7,39 (0,46; 119,13)^
		PL+BSC	85	0 (0)	
	Częściowa odpowiedź na leczenie	SUN+BSC	86	6 (7)	13,81 (1,20; ∞)^^
		PL+BSC	85	0 (0)	
	Choroba stabilna	SUN+BSC	86	54 (63)	1,13 (0,58; 2,18)
		PL+BSC	85	51 (60)	
	Progresja choroby	SUN+BSC	86	12 (14)	0,44 (0,18; 1,01)
		PL+BSC	85	23 (27)	
	Brak możliwości oceny odpowiedzi	SUN+BSC	86	12 (14)	1,09 (0,41; 2,92)
		PL+BSC	85	11 (13)	

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ Obliczone metodą Peto

^^ Obliczone metodą Mantela-Haenszla z korektą pól zerowych (M-H\*)

Z danych przedstawionych powyżej wynika, iż odsetki pacjentów z grupy SUN+BSC, u których wystąpiła całkowita oraz częściowa odpowiedź na leczenie wyniosły odpowiednio 2% oraz 7%. Należy podkreślić także fakt, iż u pacjentów z grupy kontrolnej nie odnotowano wystąpienia zarówno całkowitej, jak i częściowej odpowiedzi na leczenie.

Na podstawie powyższej tabeli można wnioskować również, iż odsetki pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby były dużo mniejsze w grupie SUN+BSC (14%) w porównaniu do grupy PL+BSC (27%). Natomiast, w przypadku oceny częstości wystąpienia stabilizacji choroby czy braku możliwości oceny analizowanej odpowiedzi pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi.

Obliczone ilorazy szans wystąpienia całkowitej odpowiedzi na leczenie, stabilizacji choroby oraz braku możliwości oceny wynoszą odpowiednio: 7,39 (95% CI: 0,46; 119,13), 1,13 (95% CI: 0,58; 2,18) oraz 1,09 (95% CI: 0,41; 2,92) i nie wykazują istotności statystycznej.

Znamienną statystycznie wykazano jedynie w ocenie częściowej odpowiedzi na leczenie. Obliczony iloraz szans wynosi 13,81 (95% CI: 1,20; ∞), a zatem szansa wystąpienia omawianego

punktu końcowego w grupie sunitynibu jest 13,81 razy większa od tej szansy w grupie kontrolnej. Otrzymany jest znamieny statystycznie na korzyść ocenianej interwencji.

W przypadku punktu końcowego, jakim jest progresja choroby obliczony iloraz szans wynosi 0,44 (95% CI: 0,18; 1,01) i znajduje się na pograniczu istotności statystycznej. Dla tego punktu końcowego obliczono pozostałe parametry EBM, celem ustalenia jego znamienności statystycznej.

**Tabela 17.**  
**Zestawienie dodatkowych parametrów EBM - progresja choroby; SUN+BSC vs PL+BSC (Raymond 2011)**

Parametr	SUN+BSC vs PL+BSC
RR (95% CI)	0,52 (0,28; 0,95)
NNT (95% CI)	8 (4; 101)

Obliczone ryzyko względne jest równe 0,52 (95% CI: 0,28; 0,95). Oznacza to, iż prawdopodobieństwo wystąpienia progresji choroby w grupie leczonej SUN+BSC stanowi 52% tego prawdopodobieństwa w grupie PL+BSC. Uzyskany wynik świadczy o uzyskaniu znamienności statystycznej na korzyść ocenianej interwencji. NNT ma wartość 8 (95% CI: 4; 101), dlatego też lecząc 8 pacjentów SUN+BSC, zamiast PL+BSC przez okres 3,7–4,6 miesiąca uda się uniknąć wystąpienia 1 dodatkowego przypadku progresji choroby.

Biorąc pod uwagę wysoką górną granicę przedziału ufności dla parametru NNT można wnioskować o dużych odchyleniach wartości z próby od wartości z populacji, czyli braku istotności klinicznej uzyskanego wyniku.

#### 5.4.4. Czas trwania odpowiedzi na leczenie (*duration of response*)

W eksperymencie *Raymond 2011* przedstawiono informacje dotyczące czasu trwania odpowiedzi na leczenie.

Szczegółowe informacje dotyczące analizowanego punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 18.**  
**Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie; SUN+BSC vs PL+BSC (Raymond 2011)**

Badanie	Interwencja	Liczba analizowanych pacjentów	Mediana czasu trwania odpowiedzi w miesiącach <sup>^</sup> , zakres
<i>Raymond 2011</i> (II A)	SUN+BSC	8	8,1 (1,0; 15,0)
	PL+BSC	-	-

<sup>^</sup>Dane zaczerpnięte z wyników przedstawionych na stronie [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov): *A Study Of Sunitinib Compared To Placebo For Patients With Advanced Pancreatic Islet Cell Tumors (NCT00428597)*

W związku z faktem, iż jedynie w grupie pacjentów otrzymujących leczenie sunitynibem uzyskano odpowiedź na leczenie (8 pacjentów: 2 pts uzyskało CR oraz 6 uzyskało PR), nie możliwe było przeprowadzenie analizy statystycznej.

Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie w grupie ocenianej interwencji wyniosła ponad 8 miesięcy.

#### 5.4.5. Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (*time to tumor response*)

W eksperymencie klinicznym *Raymond 2011* ocenianym punktem końcowym był czas do wystąpienia pierwszej odpowiedzi na leczenie (TTR) definiowanej, jako czas od randomizacji do wystąpienia pierwszej udokumentowanej obiektywnej odpowiedzi na leczenie (CR lub PR).

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane.

**Tabela 19.**  
**Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie TTR; SUN+BSC vs PL+BSC (*Raymond 2011*)**

Badanie	Interwencja	Liczba analizowanych pacjentów	Mediana TTRw miesiącach <sup>^</sup> , zakres
<i>Raymond 2011</i> (II A)	SUN+BSC	8	3,1 (0,8; 11,1)
	PL+BSC	-	-

<sup>^</sup>Dane zaczerpnięte z wyników przedstawionych na stronie [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov): *A Study Of Sunitinib Compared To Placebo For Patients With Advanced Pancreatic Islet Cell Tumors (NCT00428597)*

Już po trzech miesiącach terapii sunitynibem podawanym łącznie z najlepszym leczeniem wspomagającym wystąpiła pierwsza odpowiedź na leczenie. Podobnie jak przy ocenie czasu trwania odpowiedzi na leczenie nie można było przeprowadzić analizy statystycznej. Wynika to z faktu, iż w grupie kontrolnej nie odnotowano wystąpienia odpowiedzi na leczenie.

#### 5.4.6. Jakość życia (EORTC QLQ-C30)

Autorzy próby klinicznej *Raymond 2011* ocenili jakość życia pacjentów przy użyciu kwestionariusza EORTC QLQ-C30 utworzonego przez *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC). Skala ta została zaadaptowana przez EORTC w ponad 80 wersjach językowych, w tym również w polskiej (szczegółowe opis skali przedstawiony w załączniku).

Uczestnicy badania samodzielnie wypełniali ww. kwestionariusz w dziesięciu 4-tygodniowych cyklach (1 cykl = 4 tygodnie).

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 20.**  
**Ocena jakości życia mierzona w skali EORTC-QLQ-C30<sup>^</sup>; SUN+BSC vs PL+BSC (Raymond 2011)**

Badanie	Składowe skali EORTC-QLQ-C30		Interwencja	N	Różnica średnich zmian <sup>+</sup> (95% CI)	Poziom istotności statystycznej, p <sup>+</sup>	
Raymond 2011 (II A)	Skale funkcjonalne	Sprawność fizyczna	SUN+BSC	73	2,79 (-2,8; 8,3)	0,32	
			PL+BSC	71			
		Zdolność do wykonywania czynności codziennych	SUN+BSC	73	1,51 (-6,5; 9,5)	0,71	
			PL+BSC	71			
		Samopoczucie/ stan emocjonalny	SUN+BSC	73	-3,56 (-10,3; 3,2)	0,30	
			PL+BSC	71			
		Funkcjonowanie poznawcze	SUN+BSC	73	-1,44 (-6,9; 4,0)	0,61	
			PL+BSC	71			
		Funkcjonowanie społeczne	SUN+BSC	73	-1,67 (-8,9; 5,5)	0,65	
			PL+BSC	71			
		Ogólna ocena stanu zdrowia i jakości życia		SUN+BSC	73	1,15 (-4,3; 6,6)	0,68
				PL+BSC	71		
		Skale objawów	Zmęczenie	SUN+BSC	73	1,78 (-5,1; 8,7)	0,61
				PL+BSC	71		
	Nudności/ Wymioty		SUN+BSC	73	1,15 (-4,6; 6,9)	0,69	
			PL+BSC	71			
	Ból		SUN+BSC	73	-3,51 (-11,2; 4,2)	0,37	
			PL+BSC	71			
	Duszności		SUN+BSC	73	5,23 (-1,6; 12,1)	0,13	
			PL+BSC	71			
	Bezsenność		SUN+BSC	73	7,75 (0,5; 15,0)	0,04	
			PL+BSC	71			
	Utrata apetytu		SUN+BSC	73	1,88 (-6,4; 10,1)	0,65	
			PL+BSC	71			
Zaparcia	SUN+BSC		73	-4,00 (-10,0; 2,0)	0,19		
	PL+BSC		71				



Badanie	Składowe skali EORTC-QLQ-C30		Interwencja	N	Różnica średnich zmian* (95% CI)	Poziom istotności statystycznej, p*
	Biegunki		SUN+BSC	73	21,38 (14,3; 28,4)	< 0,0001
			PL+BSC	71		
	Trudności finansowe będące konsekwencją choroby		SUN+BSC	73	0,28 (-6,6; 7,1)	0,94
			PL+BSC	71		

^Dane zaczerpnięte z wyników przedstawionych na stronie [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov): *A Study Of Sunitinib Compared To Placebo For Patients With Advanced Pancreatic Islet Cell Tumors (NCT00428597)*

\* Obliczone przez autorów badania. Wynik przedstawiony jako różnica średnich zmian względem wartości wyjściowych z 95% CI, oszacowana przy pomocy modelu *mixed-effects* wykorzystującego dane z cykli od 2 do 10.

W oparciu o przeprowadzone przez autorów badania *Raymond 2011* analizy statystyczne nie wykazano różnic znamienych statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi w ogólnej ocenie stanu zdrowia oraz jakości życia (*Global QoL*).

Na skutek zastosowanej terapii sunitynibem nie odnotowano również istotności klinicznych w 5 domenach skali funkcjonalnej (fizyczna, czynności, emocje, społeczna, funkcje poznawcze). Istotność kliniczną określono jako wystąpienie minimalnej istotnej różnicy (*minimal important difference*) definiowanej w sposób następujący: wystąpienie przynajmniej 10 punktowej różnicy w analizowanej domenie lub skali przy wystąpieniu znamienności statystycznej na poziomie  $p < 0,05$ .

Na podstawie danych zawartych w badaniu nie wykazano różnic znamienych statystycznie oraz różnic znamienych klinicznie pomiędzy analizowanymi grupami w ocenie takich objawów jak: zmęczenie, nudności/wymioty, ból, duszności, utrata apetytu, zaparcia oraz trudności finansowe.

Istotnym jest fakt, iż w grupie pacjentów otrzymujących terapię sunitynibem podawanym w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym zaobserwowano istotne statystycznie oraz klinicznie pogorszenie objawów związanych wystąpieniem biegunki ( $p < 0,001$ ). Różnica średnich zmian względem wartości wyjściowych z uwzględnieniem wartości czasowych dla analizowanego punktu końcowego wynosi 21,38 (95% CI: 14,3; 28,4) i jest wynikiem istotnym statystycznie na korzyść grupy kontrolnej.

Znamienność statystyczną na korzyść grupy kontrolnej odnotowano również dla objawu, jakim jest bezsenność. Różnica średnich zmian względem wartości wyjściowych z uwzględnieniem wartości czasowych dla analizowanego punktu końcowego wynosi 7,75 (95% CI: 0,5; 15,0). Zgodnie z informacjami przedstawionymi należy podkreślić, iż powyższy wynik nie wykazuje istotności klinicznej (minimalna istotna różnica nie przekroczyła 10 punktów).

#### 5.4.7. Stopień dyscypliny terapeutycznej (*compliance*)

Autorzy eksperymentu *Raymond 2011* przedstawili również dane dotyczące wskaźnika *compliance*. Stopień dyscypliny terapeutycznej (*compliance*) zdefiniowano jako stosunek podanych dawek do liczby planowanych dawek sunitynibu podawanego w schemacie 37,5 mg/dobę.

Szczegółowe dane dotyczące omawianego punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 21.**  
**Liczby i odsetki pacjentów stosujący się do zaleceń lekarza (*compliance*) wraz z obliczonym ilorazem szans; SUN+BSC vs PL+BSC (*Raymond 2011*)**

Badanie	Interwencja	Okres leczenia, m-ce	N	%
<b>Raymond 2011 (II A)</b>	SUN+BSC	4,6	86	91,3
	PL+BSC	3,7	85	100,6

Z danych powyżej wynika, iż odsetek pacjentów stosujących się do zaleceń lekarza był niższy w grupie SUN+BSC (91,3%) w porównaniu do grupy PL+BSC (100,6%).

#### 5.5. Bezpieczeństwo

Wyniki dla punktów końcowych dotyczących analizy bezpieczeństwa, takich jak: zgony oraz rezygnacje z leczenia (z powodu działań niepożądanych, progresji lub nawrotu choroby, zgonu) zostały przedstawione dla populacji ITT, czyli wszystkich zrandomizowanych pacjentów biorących udział w badaniu. W przypadku pozostałych punktów końcowych analizy bezpieczeństwa wyniki przedstawiono dla populacji *safety*, czyli wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy przyjęli, co najmniej jedną dawkę leku.

Analiza bezpieczeństwa oceniała w sumie 165 pacjentów przydzielonych do grupy sunitynibu podawanego w połączeniu z BSC (83 pacjentów) lub do grupy otrzymującej placebo również podawanego łącznie z BSC (82 pacjentów). Działania niepożądane stopniowano zgodnie z *National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)*.

W przypadku pozostałych działań niepożądanych analizowano te, których częstość występowania, w co najmniej jednej z analizowanych grup wyniosła  $\geq 15\%$ . Natomiast w przypadku poważnych działań niepożądanych uwzględniono tylko te działania niepożądane, które obserwowano u  $\geq 2\%$  pacjentów.

W analizie bezpieczeństwa zostały uwzględnione poważne działania niepożądane określone jako TEAE (ang. *treatment-emergent adverse events*, TEAE) – działania niepożądane zaistniałe w okresie leczenia.

Działania niepożądane AEs (ang. *adverse events*, AE) zostało zdefiniowane, jako każde zdarzenie natury medycznej wywołujące negatywne skutki u uczestnika badania klinicznego, któremu podano badany produkt leczniczy, niekoniecznie związane przyczynowo ze stosowanym lekiem.

### 5.5.1. Zgony

W próbie klinicznej *Raymond 2011* analizowano częstość występowania zgonów. Wyniki dla omawianego punktu końcowego zostały przedstawione na populację ITT, czyli wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 22.**  
**Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił zgon wraz z obliczonymi parametrami OR i NNT; SUN+BSC vs PL+BSC (*Raymond 2011*)**

Badanie	Zgony	Interwencja	N	n (%)	OR* (95% CI)	NNT* (95% CI)
<i>Raymond 2011 (II A)</i>	Ogółem#	SUN+BSC	86	9 (10,5)	0,36 (0,13; 0,89)	8 (4; 35)
		PL+BSC	85	21 (24,7)		
	W okresie leczenia^	SUN+BSC	86	5 (4,30*)	0,52 (0,13; 1,83)	-
		PL+BSC	85	9 (7,65*)		

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

#Przedstawione dla daty odcięcia (*data cut-off point*);

^W okresie pomiędzy przyjęciem pierwszej dawki leku, a 28 dni po przyjęciu ostatniej

Na podstawie danych przedstawionych w badaniu *Raymond 2011* można stwierdzić, że odsetek pacjentów, u których wystąpił zgon ogółem był dużo mniejszy w grupie pacjentów otrzymujących ocenianą Interwencję (10,5%) w porównaniu do grupy kontrolnej (24,7%).

Obliczony na podstawie pojedynczego badania *Raymond 2011* iloraz szans wystąpienia zgonu ogółem wynosi 0,36 (95% CI: 0,13; 0,89). Zatem szansa wystąpienia zgonu w grupie leczonej SUN+BSC stanowi 36% analogicznej szansy w grupie PL+BSC. Otrzymany wynik jest znamieny statystycznie na korzyść sunitynibu podawanego łącznie z najlepszym leczeniem wspomagającym.

Wartość obliczonego parametru NNT wynosi 8 (95% CI: 4; 35), zatem lecząc 8 pacjentów sunitynibem łącznie z najlepszym leczeniem wspomagającym zamiast PL+BSC przez zastosowany okres leczenia (mediana okresu leczenia dla SUN+BSC = 4,6 m-cy vs PL+BSC = 3,7 m-cy), można uniknąć wystąpienia 1 dodatkowego przypadku zgonu.

Natomiast w przypadku zgonów zaobserwowanych w okresie leczenia analizowane odsetki były zbliżone w obu porównywanych grupach, a obliczony iloraz szans nie uzyskał znamienności statystycznej.

### 5.5.2. Rezygnacje z leczenia

W obserwacji *Raymond 2011* dla zastosowanego okresu obserwacji analizowano częstość wystąpienia rezygnacji z leczenia. Powody rezygnacji z leczenia przedstawione w poniższej tabeli uwzględniały: działania niepożądane, progresję lub nawrót choroby, a także przypadki zgonów. W przypadku oceny poniższego punktu końcowego zachowano analizę ITT.

Poniższa tabela przedstawia liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił omawiany punkt końcowy.

**Tabela 23.**  
**Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły rezygnacje z leczenia wraz z obliczonymi parametrami OR i NNT; SUN+BSC vs PL+BSC (Raymond 2011)**

Badanie	Powód rezygnacji	Interwencja	N	n (%)	OR* (95% CI)	NNT* (95% CI)
Raymond 2011 (II A)	Działania niepożądane	SUN+BSC	86	15 (17,44*)	2,35 (0,84; 7,20)	-
		PL+BSC	85	7 (8,24*)		
	Progresja lub nawrót choroby	SUN+BSC	86	19 (22,0)	0,23 (0,11; 0,47)	4 (3; 6)
		PL+BSC	85	47 (55,0)		
	Zgon	SUN+BSC	86	1 (1,16*)	0,32 (0,01; 4,12)	-
		PL+BSC	85	3 (3,53*)		

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż częstość wystąpienia rezygnacji z leczenia z powodu zgonu pacjenta była zbliżona w obu porównywanych grupach interwencyjnych, a obliczony iloraz szans nie wykazał znamienności statystycznej.

W przypadku rezygnacji z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych, odsetek pacjentów był większy w grupie ocenianej interwencji (17,44%) w porównaniu do grupy kontrolnej (8,24%), lecz w dalszym ciągu analizowany parametr EBM (iloraz szans) wskazuje na brak istotności statystycznej.

Istotnym jest fakt, iż częstość wystąpienia rezygnacji z leczenia z powodu progresji lub nawrotu choroby była istotnie mniejsza w grupie SUN+BSC (22%) w porównaniu do grupy PL+BSC (55%). Obliczony iloraz szans dla analizowanego punktu końcowego wynosi 0,32 (95% CI: 0,01; 4,12). A zatem szansa wystąpienia rezygnacji z leczenia z powodu progresji lub nawrotu choroby w grupie leczonej SUN+BSC stanowi 32% analogicznej szansy w grupie PL+BSC. Otrzymany wynik jest znamienny statystycznie na korzyść sunitynibu podawanego łącznie z najlepszym leczeniem wspomagającym.

Wartość obliczonego parametru NNT wynosi 4 (95% CI: 3; 6), zatem lecząc 4 pacjentów sunitynibem łącznie z najlepszym leczeniem wspomagającym zamiast PL+BSC przez zastosowany okres leczenia (mediana okresu leczenia dla SUN+BSC = 4,6 m-cy vs PL+BSC = 3,7 m-cy), można uniknąć wystąpienia 1 dodatkowej rezygnacji z powodu progresji lub nawrotu choroby. Biorąc pod uwagę wąską granicę przedziału ufności dla parametrów NNT można wnioskować o małych odchyleniach wartości z próby od wartości z populacji, czyli istotności klinicznej uzyskanych wyników.

### 5.5.3. Poważne działania niepożądane

W próbie klinicznej *Raymond 2011* poddano ocenie częstość wystąpienia poważnych działań



niepożądanych zaistniałych w okresie leczenia. Analiza ITT dla omawianego punktu końcowego nie została zachowana.

Poważne działania niepożądane zostały zdefiniowane jako działania niepożądane: prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, wymagające hospitalizacji lub jej przedłużenia, skutkujące trwałym inwalidztwem, prowadzące do wystąpienia nieprawidłowości genetycznych lub wad wrodzonych. Analizowano jedynie te działania niepożądane, które występowały u  $\geq 2\%$  pacjentów w co najmniej jednej z porównywanych grup terapeutycznych.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 24.**  
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły poważne działania niepożądane wraz z obliczonym ilorazem szans; SUN+BSC vs PL+BSC (Raymond 2011)

Badanie	Poważne działania niepożądane	Interwencja	N	n (%)	OR* (95% CI)
Raymond 2011 (II A)	Ogółem	SUN+BSC	83	22 (26,5)	0,51 (0,25; 1,03)
		PL+BSC	82	34 (41,5)	
	Progresja choroby	SUN+BSC	83	3 (3,6)	1,50 (0,17; 18,36)
		PL+BSC	82	2 (2,4)	
	Zawał serca	SUN+BSC	83	2 (2,4)	7,39 (0,46; 119,16)^
		PL+BSC	82	0 (0)	
	Ból brzucha	SUN+BSC	83	2 (2,4)	0,48 (0,04; 3,48)
		PL+BSC	82	4 (4,9)	
	Ból nadbrzusza	SUN+BSC	83	2 (2,4)	7,39 (0,46; 119,16)^
		PL+BSC	82	0 (0)	
	Nudności	SUN+BSC	83	2 (2,4)	2,0 (0,10; 119,43)
		PL+BSC	82	1 (1,2)	
	Wymioty	SUN+BSC	83	2 (2,4)	0,65 (0,05; 5,85)
		PL+BSC	82	3 (3,7)	
	Niewydolność nerek	SUN+BSC	83	2 (2,4)	7,39 (0,46; 119,16)^
		PL+BSC	82	0 (0)	
	Ogólne pogorszenie stanu zdrowia	SUN+BSC	83	1 (1,2)	0,49 (0,01; 9,58)
		PL+BSC	82	2 (2,4)	
	Ból wątroby	SUN+BSC	83	1 (1,2)	0,49 (0,01; 9,58)
		PL+BSC	82	2 (2,4)	

Badanie	Poważne działania niepożądane	Interwencja	N	n (%)	OR* (95% CI)
	Gorączka	SUN+BSC	83	1 (1,2)	0,49 (0,01; 9,58)
		PL+BSC	82	2 (2,4)	
	Ból pleców	SUN+BSC	83	0 (0)	0,13 (0,01; 2,13)^
		PL+BSC	82	2 (2,4)	
	Niewydolność wątroby	SUN+BSC	83	0 (0)	0,13 (0,01; 2,13)^
		PL+BSC	82	2 (2,4)	
	Hipoglikemia	SUN+BSC	83	0 (0)	0,13 (0,01; 2,13)^
		PL+BSC	82	2 (2,4)	
	Niedociśnienie tętnicze	SUN+BSC	83	0 (0)	0,13 (0,01; 2,13)^
		PL+BSC	82	2 (2,4)	
	Smolisty stolec	SUN+BSC	83	0 (0)	0,13 (0,01; 2,13)^
		PL+BSC	82	2 (2,4)	
	Zator tętnicy płucnej	SUN+BSC	83	0 (0)	0,13 (0,01; 2,13)^
		PL+BSC	82	2 (2,4)	

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ Obliczone metodą Peto

Na podstawie powyższej tabeli można stwierdzić, iż częstość wystąpienia poważnych działań niepożądanych ogółem jest większa w grupie kontrolnej w porównaniu do grupy z ocenianą interwencją. Natomiast częstość wystąpienia poszczególnych poważnych działań niepożądanych była zbliżona w obu porównywanych grupach terapeutycznych.

Obliczone ilorazy szans wystąpienia poszczególnych poważnych działań niepożądanych (ból wątroby, gorączka, ból pleców, hipoglikemia, ból nadbrzusza, nudności, wymioty, niewydolność nerek, ogólne pogorszenie stanu zdrowia, progresja choroby, zawał serca, ból brzucha, niewydolność wątroby, nadciśnienie tętnicze, smolisty stolec, zator tętnicy płucnej) nie wykazują znamienności statystycznej.

Na podstawie przeprowadzonych obliczeń statystycznych iloraz szans wystąpienia poważnych działań niepożądanych ogółem wynosi 0,51 (95% CI: 0,25; 1,03) i znajduje się na pograniczu istotności statystycznej.

Dla tego punktu końcowego obliczono pozostałe parametry EBM, celem ustalenia jego znamienności statystycznej.

**Tabela 25.**  
Zestawienie dodatkowych parametrów EBM - poważne działania niepożądane ogółem;  
SUN+BSC vs PL+BSC (Raymond 2011)

Parametr	SUN+BSC vs PL+BSC
----------	-------------------

<b>RR (95% CI)</b>	0,64 (0,41; 0,99)
<b>NNT (95% CI)</b>	7 (4; 215)

Obliczone ryzyko względne jest równe 0,64 (95% CI: 0,41; 0,99). Oznacza to, iż prawdopodobieństwo wystąpienia poważnych działań niepożądanych ogółem w grupie leczonej SUN+BSC stanowi 64% tego prawdopodobieństwa w grupie PL+BSC. Uzyskany wynik świadczy o uzyskaniu znamienności statystycznej na korzyść ocenianej interwencji. NNT ma wartość 7 (95% CI: 4; 215). A zatem lecząc 7 pacjentów SUN+BSC, zamiast PL+BSC przez okres 3,7–4,6 miesięcy uda się uniknąć wystąpienia 1 dodatkowego przypadku poważnego działania niepożądanego ogółem.

#### 5.5.4. Pozostałe działanie niepożądane

Autorzy analizowanej próby klinicznej *Raymond 2011* oceniali częstość występowania działań niepożądanych z podziałem na stopnie toksyczności zgodnie z NCI-CTCAE (ogółem – wszystkie stopnie toksyczności, 1 lub 2 stopnia oraz 3 lub 4 stopnia toksyczności).

W poniższej tabeli analizowano tylko te działania niepożądane, których częstość występowania, w co najmniej jednej z analizowanych grup wyniosła  $\geq 15\%$ . Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 26.**  
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane wraz z obliczonymi parametrami OR i NNH; SUN+BSC vs PL+BSC (*Raymond 2011*)

Działanie niepożądane	SUN+BSC		PL+BSC		OR <sup>+</sup> (95% CI)	NNH <sup>+</sup> (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)		
<b>Biegunka</b>						
<b>Ogółem</b>	83	49 (59)	82	32 (39)	2,25 (1,15; 4,41)	5 (3; 22)
<b>1 lub 2 stopnia</b>	83	45 (54)	82	30 (37)	2,05 (1,05; 4,02)	6 (4; 42)
<b>3 lub 4 stopnia</b>	83	4 (5)	82	2 (2)	2,03 (0,28; 22,89)	-
<b>Nudności</b>						
<b>Ogółem</b>	83	37 (45)	82	24 (29)	1,94 (0,97; 3,90)	-
<b>1 lub 2 stopnia</b>	83	36 (43)	82	23 (28)	1,94 (0,97; 3,90)	-
<b>3 lub 4 stopnia</b>	83	1 (1)	82	1 (1)	0,99 (0,01; 78,48) <sup>^</sup>	-
<b>Astenia</b>						
<b>Ogółem</b>	83	28 (34)	82	22 (27)	1,39 (0,68; 2,87)	-
<b>1 lub 2 stopnia</b>	83	24 (29)	82	19 (23)	1,35 (0,63; 2,89)	-
<b>3 lub 4 stopnia</b>	83	4 (5)	82	3 (4)	1,33(0,22; 9,38)	-

Działanie niepożądane	SUN+BSC		PL+BSC		OR* (95% CI)	NNH* (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)		
<b>Wymioty</b>						
Ogółem	83	28 (34)	82	25 (30)	1,16 (0,57; 2,36)	-
1 lub 2 stopnia	83	28 (34)	82	23 (28)	1,31 (0,64; 2,68)	-
3 lub 4 stopnia	83	0 (0)	82	2 (2)	0,13 (0,01; 2,13)^	-
<b>Zmęczenie</b>						
Ogółem	83	27 (32)	82	22 (27)	1,31 (0,64; 2,72)	-
1 lub 2 stopnia	83	23 (28)	82	15 (18)	1,71 (0,77; 3,87)	-
3 lub 4 stopnia	83	4 (5)	82	7 (8)	0,54 (0,11; 2,24)	-
<b>Zmiana koloru włosów</b>						
Ogółem	83	24 (29)	82	1 (1)	32,95 (5,01; 1371,21)	4 (3; 6)
1 lub 2 stopnia	83	23 (28)	82	1 (1)	31,05 (4,70; 1294,40)	4 (3; 6)
3 lub 4 stopnia	83	1 (1)	82	0 (0)	7,30 (0,14; 367,95)^	-
<b>Neutropenia</b>						
Ogółem	83	24 (29)	82	3 (4)	10,71 (3,00; 57,44)	4 (3; 7)
1 lub 2 stopnia	83	14 (17)	82	3 (4)	5,34 (1,40; 29,92)	8 (5; 24)
3 lub 4 stopnia	83	10 (12)	82	0 (0)	23,57 (2,40; ∞)^	-
<b>Ból brzucha</b>						
Ogółem	83	23 (28)	82	26 (32)	0,83 (0,40; 1,70)	-
1 lub 2 stopnia	83	19 (23)	82	18 (22)	1,06 (0,48; 2,35)	-
3 lub 4 stopnia	83	4 (5)	82	8 (10)	0,47 (0,10; 1,84)	-
<b>Nadciśnienie</b>						
Ogółem	83	22 (26)	82	4 (5)	7,03 (2,20; 29,24)	5 (4; 9)
1 lub 2 stopnia	83	14 (17)	82	3 (4)	5,34 (1,40; 29,92)	8 (5; 24)
3 lub 4 stopnia	83	8 (10)	82	1 (1)	8,64 (1,10; 388,00)	12 (6; 55)
<b>Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa</b>						
Ogółem	83	19 (23)	82	2 (2)	11,88 (2,67; 107,60)	5 (4; 9)
1 lub 2 stopnia	83	14 (17)	82	2 (2)	8,12 (1,75; 75,27)	7 (5; 17)
3 lub 4 stopnia	83	5 (6)	82	0 (0)	11,56 (0,93; ∞)^	-
<b>Anoreksja</b>						



Działanie niepożądane	SUN+BSC		PL+BSC		OR* (95% CI)	NNH* (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)		
<b>Ogółem</b>	83	18 (22)	82	17 (21)	1,06 (0,47; 2,40)	-
<b>1 lub 2 stopnia</b>	83	16 (19)	82	16 (20)	0,99 (0,42; 2,30)	-
<b>3 lub 4 stopnia</b>	83	2 (2)	82	1 (1)	1,94 (0,20; 18,91)^	-
<b>Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej</b>						
<b>Ogółem</b>	83	18 (22)	82	2 (2)	11,08 (2,48; 100,74)	6 (4; 10)
<b>1 lub 2 stopnia</b>	83	15 (18)	82	2 (2)	8,82 (1,92; 81,35)	7 (4; 15)
<b>3 lub 4 stopnia</b>	83	3 (4)	82	0 (0)	7,48 (0,77; 72,94)^	-
<b>Zaburzenia smaku</b>						
<b>Ogółem</b>	83	17 (20)	82	4 (5)	8,82 (1,92; 81,35)	7 (4; 15)
<b>1 lub 2 stopnia</b>	83	17 (20)	82	4 (5)	8,82 (1,92; 81,35)	7 (4; 15)
<b>3 lub 4 stopnia</b>	83	0 (0)	82	0 (0)	-	-
<b>Krwawienia z nosa</b>						
<b>Ogółem</b>	83	17 (20)	82	4 (5)	8,82 (1,92; 81,35)	7 (4; 15)
<b>1 lub 2 stopnia</b>	83	16 (19)	82	4 (5)	4,66 (1,40; 19,90)	7 (5; 21)
<b>3 lub 4 stopnia</b>	83	1 (1)	82	0 (0)	7,30 (0,14; 367,95)^	-
<b>Ból głowy</b>						
<b>Ogółem</b>	83	15 (18)	82	11 (10)	1,42 (0,56; 3,68)	-
<b>1 lub 2 stopnia</b>	83	15 (18)	82	10 (12)	1,59 (0,61; 4,23)	-
<b>3 lub 4 stopnia</b>	83	0 (0)	82	1 (1)	0,13 (0,002; 6,74)^	-
<b>Bezsenna</b>						
<b>Ogółem</b>	83	15 (18)	82	10 (12)	1,59 (0,61; 4,23)	-
<b>1 lub 2 stopnia</b>	83	15 (18)	82	10 (12)	1,59 (0,62; 4,23)	-
<b>3 lub 4 stopnia</b>	83	0 (0)	82	0 (0)	-	-
<b>Wysypka</b>						
<b>Ogółem</b>	83	15 (18)	82	4 (5)	4,30 (1,28; 18,51)	8 (5; 27)
<b>1 lub 2 stopnia</b>	83	15 (18)	82	4 (5)	4,30 (1,28 ; 18,51)	8 (5; 27)
<b>3 lub 4 stopnia</b>	83	0 (0)	82	0 (0)	-	-
<b>Trombocytopenia</b>						
<b>Ogółem</b>	83	14 (17)	82	4 (5)	3,96 (1,16; 17,16)	9 (5; 38)

Działanie niepożądane	SUN+BSC		PL+BSC		OR* (95% CI)	NNH* (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)		
<b>1 lub 2 stopnia</b>	83	11 (13)	82	4 (5)	2,98 (0,83; 13,33)	-
<b>3 lub 4 stopnia</b>	83	3 (4)	82	0 (0)	7,48 (0,77; 72,94)^	-
<b>Zapalenie błony śluzowej</b>						
<b>Ogółem</b>	83	13 (16)	82	6 (7)	2,35 (0,78; 7,94)	-
<b>1 lub 2 stopnia</b>	83	12 (14)	82	6 (7)	2,14 (0,70; 7,31)	-
<b>3 lub 4 stopnia</b>	83	1 (1)	82	0 (0)	7,30 (0,14; 367,95)^	-
<b>Spadek masy ciała</b>						
<b>Ogółem</b>	83	13 (16)	82	9 (11)	1,51 (0,55; 4,25)	-
<b>1 lub 2 stopnia</b>	83	12 (14)	82	9 (11)	1,37 (0,49; 3,92)	-
<b>3 lub 4 stopnia</b>	83	1 (1)	82	0 (0)	7,30 (0,14; 367,95)^	-
<b>Zaparcia</b>						
<b>Ogółem</b>	83	12 (14)	82	16 (20)	0,70 (0,28; 1,71)	-
<b>1 lub 2 stopnia</b>	83	12 (14)	82	15 (18)	0,75 (0,30; 1,87)	-
<b>3 lub 4 stopnia</b>	83	0 (0)	82	1 (1)	0,13 (0,003; 6,74)^	-
<b>Ból pleców</b>						
<b>Ogółem</b>	83	10 (12)	82	14 (17)	0,67 (0,25; 1,74)	-
<b>1 lub 2 stopnia</b>	83	10 (12)	82	10 (12)	0,99 (0,35; 2,82)	-
<b>3 lub 4 stopnia</b>	83	0 (0)	82	4 (5)	0,10 (0; 1,47)^^	-

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych;

^ Obliczone metodą Peto

^^ Obliczone metodą Mantela-Haenszla z korektą pól zerowych (M-H\*)

Wśród pacjentów leczonych sunitynibem podawanym łącznie z najlepszym leczeniem wspomagającym obserwowano wyższą niż w grupie kontrolnej częstość występowania nadciśnienia (ogółem, 1. lub 2. oraz 3. lub 4. stopnia).

Po zastosowanej terapii sunitynibem odnotowano również wyższe niż w grupie kontrolnej częstości takich działań niepożądanych jak (ogółem i 1. lub 2. stopnia toksyczności): biegunka, zmiana koloru włosów, neutropenia (także stopnia 3. lub 4.), erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zaburzenia smaku, krwawienia z nosa, wysypka. Należy jednak podkreślić, iż w większości przypadków analizowane działania niepożądane były niskiego stopnia toksyczności: 1. lub 2. stopnia określonego według NCI-CTCAE.

Odsetki wystąpienia trombocytopenii ogółem były również wyższe w grupie ocenianej interwencji (17%) w porównaniu do grupy kontrolnej (5%).

W przypadku pozostałych działań niepożądanych analizowane odsetki były zbliżone w obu porównywanych grupach terapeutycznych.

Obliczone na podstawie dostępnych danych ilorazy szans wykazują znamienność statystyczną na korzyść grupy kontrolnej dla następujących działań niepożądanych: biegunka (ogółem oraz stopnia 1. lub 2.), zmiana koloru włosów (ogółem oraz stopnia 1. lub 2.), neutropenia (ogółem oraz stopnia 1. lub 2. oraz 3. lub 4.), nadciśnienie (ogółem oraz stopnia 1. lub 2. oraz 3. lub 4.), erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (ogółem oraz stopnia 1. lub 2.), zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (ogółem oraz stopnia 1. lub 2.), zaburzenia smaku (ogółem oraz stopnia 1. lub 2.), krwawienia z nosa (ogółem oraz stopnia 1. lub 2.), wysypka (ogółem oraz stopnia 1. lub 2.) oraz trombocytopenia (ogółem).

Istotnym jest jednak fakt, iż znamienności statystyczne działań niepożądanych występujących w 3. lub 4. stopniu toksyczności określonej według NCI-CTCAE uzyskano jedynie dla neutropenii oraz nadciśnienia.

Należy także pamiętać, że w chorobach nowotworowych działania niepożądane stanowią nieodzowny element terapii, a kluczowym celem leczenia jest przedłużenie życia pacjenta oraz opóźnienie postępu choroby.

## **6. ANALIZA PORÓWNAWCZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ SUN+BSC Z PL+BSC W LECZENIU NIEOPERACYJNYCH, WYSOKO ZRÓŻNICOWANYCH NOWOTWORÓW NEUROENDOKRYNNYCH TRZUSTKI (W STADIUM MIEJSCOWO ZAAWANSOWANYM LUB Z PRZERZUTAMI) U DOROSŁYCH, U KTÓRYCH DOSZŁO DO PROGRESJI CHOROBY (UPDATED DATA)**

W poprzednim rozdziale przedstawiono wyniki randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania *Raymond 2011* z datą odcięcia na dzień 15 kwietnia 2009 r. Istotnym jest fakt, iż z powodu wysokiej liczby obserwacji uciętych (cenzurowanych) mediana czasu całkowitego przeżycia nie mogła zostać oszacowana w żadnej z porównywanych grup terapeutycznych. W tym przypadku, w momencie odcięcia (*data cut-off point*) większość pacjentów uczestniczących w badaniu nadal żyła.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania (marzec 2012 r.) odnaleziono *updated data* (faza *open-label*) do włączonego badania *Raymond 2011*. Dane dla zaktualizowanej analizy zostały zaczerpnięte z abstraktów i posterów konferencyjnych (*Raymond 2011 - update*<sup>3</sup>). Uwzględniono w nich zaktualizowane, na datę odcięcia – czerwiec 2010 r., wyniki dotyczące czasu całkowitego przeżycia. Dodatkowo, przedstawiono dane dla PFS ocenianego retrospektywnie na podstawie metody BICR (*blinded independent central review*), celem potwierdzenia wyników uzyskanych w poprzednim rozdziale.

Omawiana aktualizacja w szerokim zakresie analizowała sytuację zmiany leczenia (*crossover*) przez pacjentów z grupy PL+BSC na terapię SUN+BSC (zarówno z powodu progresji choroby, jak również z powodu przerwania badania). Należy podkreślić fakt, iż możliwość *crossover* istotnie wpływa na uzyskane wyniki, wprowadzając błędy (ryzyko wystąpienia efektu przeniesienia - *carry-over effect* oraz ryzyko wystąpienia efektu fazy leczenia - *period effect*), które z kolei wpływają na niedoszacowanie otrzymanego wyniku, określającego skuteczność terapii sunitynibem.

A zatem, celem powyższej aktualizacji jest 1) aktualizacja OS dla dłuższej mediany okresu obserwacji z zachowaniem analizy ITT; 2) oszacowanie wpływu terapii sunitynibem na podstawie paramteru OS po wprowadzeniu korekty na zmianę leczenia (*crossover*). Ponadto w celu zbadania potencjalnego wpływu rozpoznanych działań niepożądanych związanych z zastosowaną terapią (SUN) na wyniki skuteczności klinicznej (brak maskowania badaczy) zastosowano BICR skanów (trzeci niezależny radiolog) w ocenie przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS).

Szczegółowy opis metodyki badania, charakterystyki wyjściowej, kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów oraz interwencji znajduje się w poprzednim rozdziale. Pomiędzy czerwcem 2007 r. a kwietniem 2009 do badania *Raymond 2011* losowo zakwalifikowano 171 pacjentów: 86 pts do grupy SUN+BSC vs 85 pts do grupy PL+BSC. W lutym 2009 Komisja ds. Monitorowania

<sup>3</sup> Dane pochodzą z abstraktów: *Valle 2011, Raymond 2011, Van Cutsem 2011, Vinik 2012* oraz z posteru *Valle 2011* (nadesłanego przez Firmę Zlecającą)



Leków przeanalizowała dane dotyczące 154 pacjentów poddanych procesowi randomizacji. Komisja zarekomendowała przerwanie badania z powodu wysokiej liczby zgonów oraz poważnych działań niepożądanych w grupie placebo oraz w związku z wysoką skutecznością sunitynibu w ocenie głównego punktu końcowego, jakim było przeżycie wolne od progresji choroby.

Spośród pacjentów przypisanych w procesie randomizacji do grupy placebo (85 pts) z powodu progresji choroby na leczenie sunitynibem przeszło łącznie aż 38 pts (45%). Około 30% pacjentów przeszło na leczenie aktywne w ciągu pierwszych 3 miesięcy, a około 50% w ciągu pierwszych 6 miesięcy. Dodatkowo, 21 pacjentów (25%) z grupy placebo przeszło na leczenie aktywne z powodu przerwania badania. A zatem, łącznie 59 pacjentów z grupy PL+BSC przeszło na leczenie SUN+BSC.

### 6.1. Całkowity czas przeżycia (OS, overall survival)

W aktualizacji do badania *Raymond 2011 (Raymond 2011 – update)* przedstawiono skuteczność kliniczną SUN+BSC dla czasu całkowitego przeżycia (OS) na datę odcięcia – czerwiec 2010 r. Dodatkowo, poprzez zastosowanie różnych metod adjustacji (korekt) względem efektu zmiany leczenia oszacowano wpływ analizowanej interwencji na ten punkt końcowy.

Korekta na efekt *crossover* była realizowana przy użyciu trzech metod statystycznych:

- ucięcie w momencie *crossover* (dane dla pacjentów w grupie PL+BSC zostały ucięte przy zmianie leczenia na SUN+BSC);
- czaso-zależna analiza modelem Cox'a (dane analizowane przy użyciu modelu Cox'a, gdzie leczenie stanowiło współzmienną zależną od czasu; pacjenci poddani *crossover* mogli być zliczani zarówno w grupie PL+BSC przed zmianą leczenia, jak i w grupie SUN+BSC po zmianie leczenia – eliminacja efektu *crossover* z ramienia PL+BSC);
- model RPSFT<sup>4</sup> (*the rank-preserving structural failure time*) – model bazujący na metodzie statystycznej, w której szacowany jest efekt leczenia sunitynibem (SUN+BSC) w porównaniu do placebo (PL+BSC), w sytuacji gdyby pacjenci z grupy placebo nie przechodzili na aktywne leczenie. Przewagą tego modelu nad innymi ww. metodami jest zachowanie istoty randomizacji (jedynym jego ograniczeniem jest relatywnie mała próba) – zminimalizowanie błędów *carry-over effect* oraz *period effect*. Omawiany model umożliwia oszacowanie czasu całkowitego przeżycia pacjentów pozostających w grupie PL+BSC (czas leczenia pacjentów po *crossover* jest modyfikowany tak, jakby pacjenci nie zmienili leczenia i stosowali do końca placebo).

W poniższej tabeli zestawiono szczegółowo zaktualizowane dane (data odcięcia na czerwiec 2010 r.) dotyczące czasu całkowitego przeżycia dla populacji ITT bez uwzględnionej korekty na *crossover*. Mediana okresu *follow-up* dla omawianego punktu końcowego wyniosła 26 miesięcy (95% CI: 23,2; 27,1).

<sup>4</sup> Robins JM, Tsiatis AA, *Commun StatTheor* 1991; 20: 2609-2631.

**Tabela 27.**  
**Hazard względny wystąpienia zgonu oraz mediana przeżycia całkowitego; SUN+BSC vs PL+BSC (Raymond 2011 - update)**

Badanie	Interwencja	N	Liczba zdarzeń	Mediana OS w miesiącach (95% CI)	Hazard względny (95% CI)	Poziom istotności, p
Raymond 2011 - update (II A)	SUN+BSC	86	34	30,5 (20,6; NA)	0,737 (0,465; 1,168)	0,1926
	PL+BSC	85	39	24,4 (16,3; NA)		

NA – górna granica przedziału ufności nie została osiągnięta

Analizując dane zawarte w powyższej tabeli można zauważyć, iż mediana czasu całkowitego przeżycia była o ponad 6 miesięcy dłuższa w grupie pacjentów leczonych SUN+BSC (30,5 miesięcy) podawanym w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym w porównaniu do grupy kontrolnej (24,4 miesięcy).

Na czerwiec 2010 r. odnotowano łącznie 73 (43%) zgony: 34 zgony w grupie SUN+BSC oraz 39 zgonów w grupie PL+BSC, w której łącznie 59 pts (69%) zmieniło leczenie na sunitynib. Hazard względny dla omawianego okresu obserwacji wyniósł 0,737 (95% CI: 0,465; 1,168) i nie wykazuje istotności statystycznej. Brak znamienności statystycznej otrzymanego wyniku podyktowany jest faktem przechodzenia pacjentów z PL do SUN (*crossover*).

Celem wyeliminowania efektu *crossover*, autorzy publikacji zaproponowali 3 metody statystyczne, w których próbowano oszacować efekt leczenia sunitynibem, gdyby pacjenci z grupy placebo nie przechodzili na leczenie sunitynibem. Dla omawianego okresu obserwacji wszystkie wyniki oszacowanych hazardów względnych po zastosowaniu korekty na *crossover* wykazują różnice znamienne statystycznie na korzyść sunitynibu. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 28.**  
**Hazardy względne dla oceny czasu całkowitego przeżycia; SUN+BSC vs PL+BSC (Raymond 2011 - update)**

Badanie	Zastosowana metoda statystyczna	Mediana OS w grupie PL	Hazard względny (95% CI) SUN+BSC vs PL+BSC	Poziom istotności, p
Raymond 2011 - update (II A)	Ucięcie w momencie <i>crossover</i>	16,3 msc	0,416 (0,230; 0,752)	0,0029
	Model Cox'a (analiza czaso-zależna)	bd	0,468 (0,268; 0,818)	0,0077
	Model RPSFT	17,5 msc	0,499 (0,351; 0,947)	0,0035

NA – górna granica przedziału ufności nie została osiągnięta;  
bd – brak danych

Na podstawie powyższej tabeli można stwierdzić, iż otrzymane wyniki dla wszystkich 3 oszacowań są do siebie zbliżone i wykazują znamienność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji.

W przypadku metody zakładającej, ucięcie w momencie *crossover* mediana OS w grupie placebo wyniosła 16,3 miesięcy, a oszacowany hazard względny wyniósł 0,416 (95% CI: 0,23; 0,752).

W związku z powyższym, ryzyko wystąpienia zgonu w grupie sunitynybu podawanego z BSC zmniejszyło się o 58% w porównaniu do tego ryzyka w grupie PL.

Przy użyciu czaso-zależnej analizy modelem Cox'a hazard względny wyniósł 0,468 (95% CI: 0,268; 0,818), natomiast stosując model RPSFT otrzymano wynik 0,499 (95% CI: 0,351; 0,947). Wyniki te świadczą, że ryzyko wystąpienia zgonu w grupie sunitynybu zmniejszyło się odpowiednio o 53% i 50% w porównaniu do tego ryzyka w grupie kontrolnej. Z powyższych danych wynika, iż otrzymane w badaniu *Raymond 2011- update* hazardy względne dotyczące przeżycia całkowitego analizowanego z korektą uwzględniającą zmianę leczenia przy użyciu wszystkich trzech metod wykazały istotność statystyczną na korzyść analizowanej interwencji (p wynosiło od 0,0029 do 0,0077).

## 6.2. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Autorzy abstraktów *Raymond 2011*, *Van Cutsem 2011* oraz *Vinik 2012* zaprezentowali wyniki dotyczące przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), które oceniono retrospektywnie na podstawie metody BICR (charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz CT/MRI skany oceniane wcześniej przez 2 badaczy, a następnie przez zaślepiętego trzeciego radiologa).

Skany do analizy BICR zebrano dla 170 pts (99,4%), przy czym u 160 pts (93,6%) skany były kompletne. Mediana PFS wyniosła 12,6 miesięcy w grupie SUN+BSC vs 5,8 miesięcy w grupie PL+BSC. Dostępne na podstawie abstraktów wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 29.**  
**Hazard względny oraz mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby; SUN+BSC vs PL+BSC (Raymond 2011)**

Badanie	Interwencja	N	Mediana PFS w miesiącach	Hazard względny (95% CI)	Poziom istotności, p
<b>Raymond 2011 (II A)</b>	<b>SUN+BSC</b>	86	12,6	0,315 (0,181; 0,546)	0,000015
	<b>PL+BSC</b>	85	5,8		

Przedstwiony hazard względny PFS wyniósł 0,315 (95% CI: 0,181; 0,546). A zatem, ryzyko wystąpienia progresji choroby lub zgonu niezależnie od przyczyny w grupie sunitynybu podawanego łącznie z BSC zmniejszyło się o 68,5% w porównaniu do tego ryzyka w grupie kontrolnej (p = 0,000015).

## 7. DODATKOWA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

### 7.1. Cel

Celem niniejszego opracowania jest ukazanie pełnego profilu bezpieczeństwa analizowanej substancji, jaką jest sunitynib podawany doustnie w sposób ciągły w dawce 37,5 mg/dobę, w leczeniu nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami) u dorosłych, u których doszło do progresji choroby. Dodatkowa analiza bezpieczeństwa opiera się na identyfikacji działań niepożądanych najczęściej występujących, poważnych, ujawniających się w długim okresie obserwacji oraz generujących wysokie koszty opieki medycznej z punktu widzenia płatnika. W związku z tym, zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych [1] przeprowadzono poszerzoną ocenę bezpieczeństwa w celu umożliwienia decydentowi pełnej oceny ryzyka stosowania preparatu Sutent®.

Poniżej zostaną zaprezentowane dane na temat bezpieczeństwa skierowane głównie do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień 26 listopada 2012 r., pochodzące w szczególności ze stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA) oraz aktualnego raportu dotyczącego bezpieczeństwa PSUR (od 01 lutego 2011 r. do 31 stycznia 2012 r.).

### 7.2. Definiowanie problemu decyzyjnego i zakres analizy

Autorzy niniejszego opracowania postanowili dokonać obszernego przeszukania dostępnych materiałów w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu działań niepożądanych związanych z zastosowaniem sunitynibu w leczeniu w leczeniu nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami) u dorosłych, u których doszło do progresji choroby.

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych [1] oraz aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [2] w analizie bezpieczeństwa należy dokonać identyfikacji działań niepożądanych na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dla leku Sutent® [3], raportów o działaniach niepożądanych, zbieranych przez urzędy zajmujące się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych, takich jak: *European Medicines Agency* (<http://www.ema.europa.eu>) [4], *Food and Drug Administration* (<http://www.fda.gov>) [5] oraz Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [6] i aktualnego PSUR (*Periodic Safety Update Report*) [7].

Należy zaznaczyć, iż wszystkie działania niepożądane, które można odnaleźć w internetowych bazach danych, powinny również zostać uwzględnione w okresowym raporcie o bezpieczeństwie



produktu leczniczego (PSUR). Autorzy niniejszego raportu zwrócili się do Firmy Zlecającej z prośbą o udostępnienie aktualnego raportu PSUR.

Mając na uwadze wytyczne AOTM rozszerzono kryteria włączenia o badania bez randomizacji oraz badania obserwacyjne, w celu zidentyfikowania działań niepożądanych, które mogą występować w praktyce klinicznej.

Włączenie do przeglądu badań innych niż randomizowane próby kliniczne, ma na celu zidentyfikowanie działań niepożądanych, które mogą występować w praktyce klinicznej, a które nie zostały zidentyfikowane w ściśle wyselekcjonowanej populacji eksperymentów RCT, w tym również zdarzeń rzadkich i niebezpiecznych dla pacjenta. Działania niepożądane wyodrębnione w randomizowanych badaniach klinicznych oraz badaniach postmarketingowych skonfrontowano z informacjami przedstawionymi w sprawozdaniach EPAR (EMA), w szczególności w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Zakres oceny bezpieczeństwa został dostosowany do analizowanego problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej interwencji, jaką jest sunitynib. Zgodnie z wytycznymi AOTM, analiza bezpieczeństwa została rozszerzona do całkowitej populacji pacjentów, w której sunitynib może być stosowany. Wynika to z faktu, iż sunitynib jest technologią innowacyjną, która z punktu widzenia płatnika może generować duże koszty.

Autorzy niniejszego opracowania zastosowali strategię wyszukiwania o wysokiej czułości w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu identyfikacji badań klinicznych przeszukano następujące bazy danych: PubMed, Embase oraz Cochrane. Zastosowano szeroką strategię wyszukiwania niezawężoną na typ badań, rodzaj komparatora czy jednostkę chorobową.

### **7.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL Sutent® [3]**

Z uwagi na fakt, iż preparat Sutent® był już wcześniej stosowany u osób z chorobami nowotworowymi w innym niż rozważane w niniejszym raporcie wskazaniu (nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego – GIST oraz zaawansowany/przerzutowy rak nerki – mRCC), istotnym wydaje się poszerzenie profilu bezpieczeństwa o działania niepożądane przeprowadzone na całkowitej populacji pacjentów wystawionych na działanie sunitynibu w rzeczywistej praktyce klinicznej.

Poniżej wymieniono działania niepożądane zgłaszane przez pacjentów z GIST, MRCC i pNET w badaniach III fazy, według klasyfikacji układów i narządów, częstości występowania i stopnia ciężkości (NCI-CTCAE). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstość występowania zdefiniowano następująco: bardzo często ( $> 1/10$ ), często (od  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często (od  $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko (od  $\geq 1/10\ 000$  do  $> 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

**Tabela 30.**  
Działania niepożądane zgłaszane przez pacjentów z GIST, MRCC i pNET w badaniach III fazy, według klasyfikacji układów i narządów, częstości występowania i stopnia ciężkości (NCI-CTCAE) w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego [3]

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania		
		Bardzo często	Często	Niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	• Neutropenia, małopłytkowość, niedokrwistość	X		
	• Leukopenia, limfopenia		X	
Zaburzenia układu immunologicznego	• Pancytopenia			X
	• Nadwrażliwość			X
Zaburzenia endokrynologiczne	• Niedoczynność tarczycy		X	
	• Nadczynność tarczycy			X
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	• Zmniejszenie łaknienia <sup>a</sup>	X		
	• Odwodnienie		X	
Zaburzenia psychiczne	• Zespół ostrego rozpadu guza			X
	• Bezsenna, depresja		X	
Zaburzenia układu nerwowego	• Zaburzenia smaku <sup>b</sup> , bóle głowy	X		
	• Parestezje, zawroty głowy, neuropatia obwodowa, niedoczulica, przeczulica		X	
Zaburzenia oka	• Zwiększone łzawienie, obrzęk powiek		X	
Zaburzenia serca	• Zastoinowa niewydolność serca, kardiomiopatia, wysięk osierdziowy, niewydolność lewokomorowa, wydłużenie odstępu QT			X
Zaburzenia naczyniowe	• Nadciśnienie tętnicze	X		
	• Nagłe zaczerwienienie twarzy, uderzenia gorąca		X	

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania		
		Bardzo często	Często	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	<ul style="list-style-type: none"> <li>Krwotok z nosa</li> </ul>	+		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Duszność, ból gardła, kaszel, duszność wysiłkowa, suchość błon śluzowych nosa, wysięk opłucnowy, niedrożność nosa</li> </ul>		+	
Zaburzenia żołądka i jelit	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zator tętnicy płucnej, krwotok płucny, krwioplucie, ból gardła i krtani</li> </ul>			+
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Biegunka, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, wymioty, nudności, niestrawność, ból brzucha/wzdęcia, zaparcia, ból języka</li> </ul>	+		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ból w jamie ustnej, wzdęcie, suchość w jamie ustnej, choroba refleksowa przełyku, dysfagia, krwawienie z dziąseł, owrzodzenie jamy ustnej, zapalenie warg, ból odbytu, guzy krwawnicze, dyskomfort w jamie ustnej, krwotok z odbytu, odbijanie się ze zwracaniem Treście żołądkowej lub gazu, dyskomfort w nadbrzuszu</li> </ul>		+	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	<ul style="list-style-type: none"> <li>Perforacja jelita, zapalenie trzustki</li> </ul>			+
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zaburzenia czynności wątroby</li> </ul>			+
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zażółcenie skóry/ przebarwienia skórne/ zaburzenia pigmentacji, zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, wysypka, zmiana koloru włosów, suchość skóry</li> </ul>	+		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Łysienie, rumień, reakcje skórne, złuszczenie skóry, świąd, zapalenie skóry, obrzęk tkanek oczodołu, zaburzenia dotyczące płytki paznokciowej/odbarwienie, zmiany skórne, pęcherze, rogowacenie skóry, trądzik, przebarwienie skóry</li> </ul>		+	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Egzema</li> </ul>			+
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ból w kończynach, bóle mięśniowe, bóle stawowe, kurcze mięśni, ból pleców, osłabienie mięśni, bóle mięśniowo-szkieletowe</li> </ul>		+	

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania		
		Bardzo często	Często	Niezbyt często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Przetoka odbytowa, przetoka			+
	Niewydolność nerek, zmiany barwy moczu		+	
	Ostra niewydolność nerek, zespół nerczycowy, białkomocz			+
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Uczucie zmęczenia/osłabienie, zapalenie błon śluzowych, obrzęk <sup>d</sup>	+		
	Gorączka, dreszcze, ból w klatce piersiowej, ból, zespół rzekomogrypowy		+	
	Nieprawidłowy proces gojenie się ran			+
Badania diagnostyczne	Zmniejszenie frakcji wyrzutowej, zmniejszenie masy ciała, zmniejszenie liczby białych krwinek <sup>e</sup> , zwiększenie aktywności lipazy, zmniejszenie liczby płytek krwi, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zwiększenie aktywności fosfokinazykreatynowej we krwi, zwiększone stężenie amylazy, zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginowej, zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, zwiększone ciśnienie tętnicze		+	
	Zwiększone stężenie TSH			+

Następujące zdarzenia zostały połączone w jedną kategorię:

<sup>a</sup> – jadłowstręt i zmniejszony apetyt;

<sup>b</sup> – brak odczuwania smaku i zaburzenia smaku;

<sup>c</sup> – ból brzucha oraz ból w nadbrzuszu;

<sup>d</sup> – obrzęk, obrzęk obwodowy oraz obrzęk twarzy;

<sup>e</sup> – zmniejszenie liczby białych krwinek, zmniejszenie liczby krwinek białych obojętnochłonnych, zmniejszenie leukocytów



Zaprezentowany powyżej profil bezpieczeństwa jest zbieżny z oceną bezpieczeństwa zaprezentowaną w niniejszym przeglądzie.

Na podstawie powyższej tabeli można stwierdzić, iż do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych (częstość określona jako bardzo często tj.:  $> 1/10$ ) o dowolnym stopniu nasilenia (występujących u co najmniej 20% pacjentów w badaniach rejestracyjnych RCC, GIST i pNET) należą: zmniejszenie apetytu, zaburzenia smaku, nadciśnienie tętnicze, uczucie zmęczenia, zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego, przebarwienia skórne oraz erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa. Nasilenie tych objawów może się zmniejszać wraz z kontynuacją leczenia. Podczas leczenia może rozwinąć się niedoczynność tarczycy. Do najczęściej występujących działań niepożądanych należą również zaburzenia hematologiczne np. neutropenia, małopłytkowość i niedokrwistość.

Najbardziej ciężkie działania niepożądane związane z leczeniem sunitynibem to: niewydolność nerek, niewydolność serca, zator tętnicy płucnej, perforacja jelita oraz krwotoki (np. krwotok z układu oddechowego, przewodu pokarmowego, guza).

Prowadzące do zgonu zdarzenia niepożądane, których związek ze stosowaniem sunitynibu uznano za możliwy, obejmowały m.in. niewydolność wielonarządową, rozsiane krzepnięcie wewnątrznaczyniowe, krwotok do jamy otrzewnowej, rabdomiolizę, epizody mózgowo-naczyniowe, odwodnienie, niewydolność nadnerczy, niewydolność nerek, niewydolność układu oddechowego, wysięk opłucnowy, odmę opłucnową, wstrząs lub nagły zgon.

Zaleca się czasowe przerwanie stosowania produktu leczniczego Sutent® m.in. u pacjentów:

- Z ciężkim nadciśnieniem tętniczym niekontrolowanym farmakologicznie;
- Z objawami klinicznymi zastoinowej niewydolności serca;
- Z bezobjawową zastoinową niewydolnością serca, gdy frakcja wyrzutowa  $< 50\%$  i  $> 20\%$  poniżej wartości wyjściowej;
- Z objawami zapalenia trzustki i niewydolności wątroby;
- Z zespołem nerczycowym;
- W przypadku tworzenia się przetok;
- Poddanych dużym zabiegom chirurgicznym;
- Z obrzękiem naczynioruchowym (nadwrażliwość);
- Z drgawkami i objawami radiologicznymi zespołu odwracalnej tylnej leukoencefalopatii.

Należy podkreślić, iż analizowana interwencja jest dopuszczona do obrotu od 6 lat, co zdaniem autorów niniejszego raportu, jest wystarczającym okresem ukazania pełnego profilu działań niepożądanych związanych z zastosowaniem sunitynibu w populacji pacjentów nowotworowych.

Po wprowadzeniu produktu Sutent® do obrotu zgłaszano niżej wymienione działania niepożądane. Poniższa tabela obejmuje zgłoszenia spontaniczne oraz ciężkie zdarzenia niepożądane obserwowane w czasie aktualnie prowadzonych badań, programów rozszerzonego dostępu, badań w dziedzinie farmakologii klinicznej oraz badań wstępnych dotyczących dotychczas niezarejestrowanych wskazań.

**Tabela 31**  
**Działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu produktu Sutent® do obrotu (także wskazania pozarejestrycyjne) [3]**

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane	Częstość występowania		
		Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia (z towarzyszącą neuropatią lub bez niej)*	+		
	Nekrotyczne zapalenie powięzi*		+	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Mikroangiopatia zakrzepowa	+		
Zaburzenia układu immunologicznego	Obrzęk naczynioruchowy	+		
Zaburzenia serca	Częstoskurcz <i>torsade de pointes</i>		+	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niewydolność oddechowa	+		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niewydolność wątroby, zapalenie wątroby	+		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Piodermia zgorzelinowa			+
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Miopatia i (lub) rabdomioliza, Martwica kości szczęki/żuchwy	+		

\*Niektóre przypadki zakończyły się zgonem

Z danych powyżej wynika, iż po wprowadzeniu ocenianej interwencji do obrotu niezbyt często odnotowywano wystąpienie następujących działań niepożądanych: zakażenia (z/bez towarzyszącej neutropenii), mikroangiopatia zakrzepowa, obrzęk naczynioruchowy, niewydolność oddechowa, niewydolność wątroby, zapalenie wątroby, miopatia i/lub rabdomioliza, martwica kości szczęki/żuchwy. Natomiast rzadko występowały: nekrotyczne zapalenia powięzi oraz częstoskurcz typu *torsade de pointes*.

Należy również wymienić przypadki działań niepożądanych, które zakończyły się zgonem pacjenta: piodermia zgorzelinowa, zespół ostrego rozpadu guza, zator tętnicy płucnej, krwotok płucny, tworzenie się przetok, niewydolność nerek, ostra niewydolność nerek, zaburzenia czynność nerek.

Dodatkowo w ChPL dla preparatu Sutent® stwierdza się, iż u osób przyjmujących sunitynib obserwuje się zwiększone ryzyko rozwoju kardiomiopatii. Pacjenci z czynnikami ryzyka ze strony układu krwionośnego i/lub z obecną chorobą wieńcową powinni być monitorowani w kierunku objawów klinicznych zastoinowej niewydolności serca oraz szacuje się u nich stosunek ryzyka do potencjalnych korzyści przed zastosowaniem leku. Wydłużenie się czasu repolaryzacji i czasu trwania potencjału czynnościowego (wydłużenie odstępu QT) może prowadzić do zwiększenia ryzyka występowania komorowych zaburzeń rytmu. Zaleca się zachowanie ostrożności

w przypadku jednoczesnego lub sekwencyjnego stosowania sunitynibu i dożylnie bisfosfonianów, ze względu na zagrożenia wystąpienia martwicy kości szczęki/żuchwy. Należy również unikać równoczesnego podawania silnych induktorów i inhibitorów izoenzymu CYP3A4, ze względu na możliwe odpowiednio zmniejszenie i zwiększenie się stężenia sunitynibu w osoczu.

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy HTA [2] dane dotyczące bezpieczeństwa analizowanej interwencji zostały uzupełnione o informacje z zakresu interakcji leku z innymi technologiami medycznymi. Poniżej w tabeli zebrano szczegółowe dane odnośnie tych produktów leczniczych wchodzących w interakcje z analizowaną interwencją u pacjentów dorosłych.

**Tabela 32**  
**Interakcje preparatu Sutent® z innymi produktami leczniczymi przeprowadzone wyłącznie u dorosłych [3]**

Ogólne działanie produktu leczniczego	Produkt leczniczy wchodzący w interakcję z SUN	Opis interakcji	Wskazania
Silny inhibitor CYP3A4 – możliwość zwiększenia stężenia SUN w osoczu	Ketokonazol	Równoczesne podanie jednorazowej dawki SUN powodowało u zdrowych ochotników wzrost wartości $C_{max}$ i $AUC_{0-\infty}$ kompleksu [SUN+podstawowy metabolit] odpowiednio u 49% i 51%.	Należy unikać jednoczesnego stosowania lub rozważyć do leczenia skojarzonego alternatywnego produktu o minimalnym działaniu hamującym CYP3A4 lub bez takiego działania. Gdy ww. niemożliwe – może zaistnieć konieczność zmniejszenia dawki SUN do minimum 25 mg/d.
	Np. rytonawir, itrakonazol, erytromycyna, klarytromycyna, sok grejpfrutowy	Jednoczesne stosowanie inhibitorów CYP3A4 z SUN może się wiązać ze zwiększeniem jego stężenia	
Silny induktor CYP3A4 – możliwość zmniejszenia stężenia SUN w osoczu	Ryfampicyna	Równoczesne podanie jednorazowej dawki SUN powodowało u zdrowych ochotników redukcję wartości $C_{max}$ i $AUC_{0-\infty}$ kompleksu [SUN+podstawowy metabolit] odpowiednio u 23% i 46%.	Należy unikać jednoczesnego stosowania lub rozważyć do leczenia skojarzonego alternatywnego produktu o minimalnym działaniu indukującym CYP3A4 lub bez takiego działania. Gdy ww. niemożliwe – może zaistnieć konieczność stopniowego zwiększania dawek SUN za każdym razem o 12,5 mg do 62,5 mg/d.
	Np. deksametazon, fenytoina, karbamazepina, ryfampicyna, fenobarbital, zioła zawierające ziele dziurawca <i>Hypericum perforatum</i> *	Podawanie SUN z silnymi induktorami CYP3A4 może prowadzić do zmniejszenia stężenia SUN	
-	Sirolimus (substrat CYP3A4)	Nie wykazano klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych podczas jednoczesnego przyjmowania z SUN u pacjentów z zaawansowanym nowotworem (badanie z mocą statystyczną, by wykryć jedynie interakcje $\geq 2$ -krotności wielkości).	Brak
Anty-koagulanty	Warfaryna lub acenokumarol	Jednoczesne przyjmowanie z SUN może wpłynąć na wystąpienie zdarzeń krwotocznych, które w konsekwencji mogą prowadzić do zgonu (dane postmarketingowe)	Zalecane w EU okresowe badanie fizykalne oraz monitorowanie morfologii krwi i czynników krzepnięcia
Transportery leku typu ABC (ATP-binding cassette)	Np. ABCG2 i p-glikoproteina	SUN może wchodzić w interakcje z transporterami typu ABC i hamować transport prowadzony przez te białka (dane <i>in vitro</i> )	Brak



\* W Stanach Zjednoczonych *Hypericum perforatum* nie jest zalecane w leczeniu skojarzonym z SUN, z uwagi na nieprzewidywalną redukcję stężenia SUN w plazmie [8]

#### 7.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie EMA i URPL

Poniżej zostaną zaprezentowane dane na temat bezpieczeństwa preparatu Sutent®, aktualne na dzień 26 listopada 2012 r., pochodzące ze strony internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA) *European Medicines Agency* (<http://www.ema.europa.eu>) [4] oraz Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (<http://www.urpl.gov.pl/>) [5].

Na stronach EMA oraz URPL odnaleziono informacje, iż odnotowano przypadki martwicy kości szczęki/żuchwy (ang. *Osteonecrosis of the Jaw*, ONJ) u pacjentów chorych na nowotwór poddanych terapii sunitynibem, którzy byli wcześniej lub jednocześnie leczeni dożylnymi bisfosfonianami. Leczenie produktem Sutent® może być dodatkowym czynnikiem ryzyka wystąpienia martwicy kości szczęki/żuchwy. To potencjalne ryzyko należy w szczególności brać pod uwagę podczas równoczesnego lub sekwencyjnego stosowaniu sunitynibu oraz dożylnych bisfosfonianów. Przed rozpoczęciem leczenia sunitynibem należy rozważyć przeprowadzenie badania stomatologicznego i zastosowanie odpowiednich prewencyjnych zabiegów stomatologicznych. U pacjentów, którzy otrzymywali wcześniej lub otrzymują obecnie dożylny bisfosfoniany, należy w miarę możliwości unikać inwazyjnych zabiegów stomatologicznych [9, 10]. Powyższa informacja jest zbieżna z danymi zawartymi w aktualnej ChPL.

#### 7.5. Ocena bezpieczeństwa na podstawie FDA

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych [1] oraz aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [2] przeprowadzono identyfikację działań niepożądanych na podstawie informacji zawartych na stronie internetowej *Food and Drug Administration* (<http://www.fda.gov>) [5]. Data ostatniego wyszukiwania została przeprowadzona 26 listopada 2012 r.

Na stronach *U.S. Food and Drug Administration* (<http://www.fda.gov>) odnaleziono document: "*Sutent (sunitinib maleate) capsules. Detailed View: Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER) June 2010, May 2011 and April 2012*" [11], w którym przedstawiono informacje dotyczące bezpieczeństwa dla leku Sutent®.

Szczegółowe dane zawarte w ww. dokumencie przedstawiono w poniższej tabeli. Należy zaznaczyć, iż wszystkie poniżej wymienione działania niepożądane zostały zidentyfikowane oraz zawarte zarówno w aktualnym PSUR, jak i aktualnej ChPL.



**Tabela 33.**  
**Informacje zawarte w dokumencie FDA [11].**

Data	Działanie niepożądane odnotowane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu wymieniane w dokumencie FDA
Kwiecień 2012 r.	<p><u>Martwica kości szczęki/żuchwy (ang. Osteonecrosis of the Jaw - ONJ)</u> Zgłaszano przypadki martwicy kości szczęki/żuchwy u pacjentów leczonych produktem Sutent®. Więcej informacji w rozdziale dotyczącym PSUR (tabele 33).</p> <p><u>Zespół ostrego rozpadu guza (ang. Tumor Lysis Syndrome, TLS)</u> W badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów leczonych sunitynibem rzadko obserwowano przypadki zespołu ostrego rozpadu guza; niektóre z nich prowadziły do zgonu. Czynniki ryzyka zespołu ostrego rozpadu guza obejmują przewlekłą niewydolność nerek w wywiadzie, skąpomocz, odwodnienie, niedociśnienie tętnicze i kwaśny odczyn moczu. Pacjentów należy ściśle obserwować i podjąć leczenie w razie wystąpienia wskazań klinicznych oraz rozważyć zastosowanie nawodnienia pacjenta jako profilaktyki.</p> <p><u>Zdarzenia krwotoczne – krwotok płucny</u> W badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu, u pacjentów z MRCC, GIST i rakiem płuc leczonych sunitynibem, zgłaszano przypadki krwotoku płucnego; niektóre z nich prowadziły do zgonu.</p>
Maj 2011 r.	<p><u>Tętnicze zdarzenia zakrzepowo-zatorowe</u> U pacjentów leczonych sunitynibem obserwowano przypadki tętnicznych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, czasem prowadzących do zgonu. Najczęstszymi z takich zdarzeń były: udar naczyniowy mózgu, przemijający napad niedokrwienny i zawał mózgu. Do czynników ryzyka związanych z tętnicznymi zdarzeniami zakrzepowo-zatorowymi, poza chorobą nowotworową i wiekiem <math>\geq 65</math> lat, należały: nadciśnienie tętnicze, cukrzyca i choroba zakrzepowo-zatorowa w wywiadzie.</p>
Lipiec 2010 r.	<p><u>Hepatotoksyczność</u> U pacjentów leczonych sunitynibem obserwowano przypadki hepatotoksyczności. Przypadki niewydolności wątroby, z których część zakończyła się zgonem, opisywano u &lt; 1% pacjentów z nowotworami litymi leczonych sunitynibem. Należy kontrolować parametry czynnościowe wątroby (aktywność aminotransferazy alaninowej i asparaginianowej oraz stężenie bilirubiny) przed rozpoczęciem leczenia, podczas każdego cyklu leczenia oraz w przypadku wystąpienia wskazań klinicznych. W przypadku wystąpienia objawów niewydolności wątroby, należy przerwać stosowanie sunitynibu i zapewnić odpowiednie leczenie podtrzymujące.</p> <p><u>Czynność nerek</u> Obserwowano przypadki zaburzenia czynności nerek, niewydolności nerek I (lub) ostrej niewydolności nerek, które w niektórych przypadkach kończyły się zgonem.</p> <p><u>Przetoka</u> W przypadku tworzenia się przetok, leczenie sunitynibem powinno zostać przerwane. Dostępna jest ograniczona ilość informacji dotyczących kontynuacji stosowania sunitynibu u pacjentów z przetokami.</p> <p><u>Nadwrażliwość/ obrzęk naczyńioruchowy</u> W przypadku wystąpienia obrzęku naczyńioruchowego spowodowanego nadwrażliwością, stosowanie sunitynibu powinno zostać przerwane, a pacjenci powinni zostać objęci standardową opieką medyczną.</p> <p><u>Zdarzenia krwotoczne</u> Przypadki śmiertelnego krwotoku związanego z małopłytkowością i zatorowości płucnej, w niektórych przypadkach ze skutkiem śmiertelnym</p>

Dodatkowo na stronie FDA (2008 r.) odnaleziono również informację, w której stwierdza się, że u pacjentów z nowotworami litymi, którzy otrzymywali kombinację z bewacyzumabem po podaniu sunitynibu zgłaszano przypadki mikroangiopatycznej niedokrwistości hemolitycznej [12].

Należy podkreślić fakt, iż nie odnaleziono informacji nieujętych w ChPL dla preparatu Sutent®.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]







[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
-	-	[REDACTED]
-	-	[REDACTED]
-	-	[REDACTED]
-	-	[REDACTED]
-	-	[REDACTED]

[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]				[Redacted]		[Redacted]				[Redacted]	
	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]			[Redacted]		[Redacted]			[Redacted]			[Redacted]	
	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]





[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]			[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]			[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	

[REDACTED]

### **7.7. Badania włączone do dodatkowej oceny bezpieczeństwa**

W celu ukazania pełnego zakresu bezpieczeństwa stosowania analizowanego preparatu autorzy niniejszego raportu postanowili poszerzyć dodatkową analizę bezpieczeństwa poprzez włączenie do niej danych pochodzących z badań obserwacyjnych, nierandomizowanych, postmarketingowych, przeglądów systematycznych, opracowań wtórnych, abstraktów konferencyjnych, a także analizy serii przypadków (*case reports*), przeprowadzonych na jak największej populacji pacjentów oraz w jak najdłuższym horyzoncie czasowym.

W dodatkowej ocenie bezpieczeństwa uwzględniono następujące dane:

1. Analiza profilu bezpieczeństwa na podstawie badań obserwacyjnych (nierandomizowanych, bez grupy kontrolnej, retrospektywnych):
  - *Kulke 2008* [13, 14];
  - *Faivre 2006* [15];
  - *Strosberg 2012* [16, 17];
  - *Okusaka 2012* [31];
  - *Barriuso 2010* [18]);

- *Ewer 2008* [19].
  - *Khakoo 2008* [20];
  - *Vignand-Courtin 2012* [32].
2. Analiza profilu bezpieczeństwa na podstawie przeglądów systematycznych:
- *Choueiri 2010* [21];
  - *Vaklavas 2010* [22];
  - *Je 2009* [23];
  - *Lipworth 2009* [24];
  - *Zhu 2009* [25];
  - *Rosenbaum 2008* [26];
  - *Sivendran 2012* [33].
3. Analiza profilu bezpieczeństwa na podstawie opracowań wtórnych/przeglądów systematycznych:
- *Aparicio-Gallego 2011* [27];
  - *Maitland 2008* [28];
  - *Gupta 2011* [34].
4. Analiza profilu bezpieczeństwa na podstawie *case reports/case series*:
- *Grande 2011* [29];
  - *Lee 2011* [30];
  - *Zugazagoita 2012* [35].

#### **7.7.1. Analiza profilu bezpieczeństwa na podstawie badań obserwacyjnych (tj. np. nierandomizowanych, bez grupy kontrolnej, retrospektywnych)**

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania publikacji odnaleziono trzy badania bez randomizacji (*Kulke 2008* [13, 14], *Faivre 2006* [15], *Strosberg 2012* [16, 17]) analizujące bezpieczeństwo stosowania sunitynibu: w terapii zaawansowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki - *Kulke 2008*; w populacji pacjentów z zaawansowanymi nowotworami różnego typu - *Faivre 2006* oraz u pacjentów z wysoko lub średnio zróżnicowanymi rakowiakami lub nowotworami neuroendokrynnymi trzustki z mierzalnymi przerzutami do wątroby - *Strosberg 2012*.

Odnalezione badania nie spełniały kryteriów włączenia do analizy głównej (brak randomizacji, brak grupy kontrolnej, nieadekwatna populacja), jednakże zostały ujęte w dodatkowej analizie bezpieczeństwa ze względu na istotne informacje dotyczące działań niepożądanych związanych

z zastosowaniem ocenianej interwencji, która stanowi nowatorską opcję terapeutyczną w pNET.

Do dodatkowej analizy bezpieczeństwa włączono również 2 abstrakty konferencyjne: *Okusaka 2012 (NCT01121562)* [31] będący badaniem II fazy bez grupy kontrolnej typu *open-label* oraz abstrakt konferencyjny badania kohortowego *Barriuso 2010* [18], którego analiza dostarczyła dodatkowych danych na temat profilu bezpieczeństwa sunitynybu w leczeniu nowotworów neuroendokrynnych, po progresji choroby lub niepowodzeniu wcześniejszego leczenia.

Przedstawiono również istotne informacje dotyczące trzech badań retrospektywnych: *Ewer 2008* [19], *Khakoo 2008* [20], *Vignand-Courtin 2012* [32].

#### **7.7.1.1. Kulke 2008 [13, 14]**

Do wieloośrodkowego nierandomizowanego badania II fazy typu *open-label* (*Kulke 2008*) przyjęto 109 pacjentów z 8 ośrodków rozmieszczonych na terenie Stanów Zjednoczonych.

Eksperyment *Kulke 2008* poddał ocenie łącznie 107 pacjentów leczonych sunitynybem. Na łączną liczbę pacjentów składało się 66 chorych z zaawansowanymi nowotworami neuroendokrynnymi trzustki (pNET), u których wystąpiły przerzuty oraz 41 chorych z zaawansowanymi rakowiakami.

Informacje dotyczące analizowanej próby klinicznej pochodzą zarówno z publikacji *Kulke 2008* [13], jak również z protokołu (*RTKC-0511-015*) [14] do analizowanego badania zamieszczonego na stronie Firmy Zlecającej.

Z uwagi na fakt, iż zgodnie z definiowanym problemem decyzyjnym, populacja analizowana w ramach niniejszego przeglądu dotyczy dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, wysoko zróżnicowanym nowotworem neuroendokrynnym trzustki (zaawansowanym lub z przerzutami), u których doszło do progresji choroby, poniżej przedstawione zostaną jedynie dane dotyczące pacjentów z zaawansowanymi, nieoperacyjnymi pNET.

Szczegółowe dane dotyczące charakterystyki wyjściowej ww. pacjentów przedstawia tabela poniżej.



**Tabela 38**  
**Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania (Kulke 2008) [13]**

Parametr		Kulke 2008
Liczebność populacji, N		66
Wiek w latach, mediana (zakres)		56 (32-81)
Płeć	Mężczyźni, n (%)	42 (63,6)
	Kobiety, n (%)	24 (36,4)
Skala sprawności ECOG, n (%)	0	36 (54,5)
	1	30 (45,5)
Okres czasu od diagnozy początkowej, zakres w miesiącach		0,4 – 149,4
Liczba chorych z pNET, n (%)	Czynne hormonalnie	
	Guz gastrynowy	5 (7,6)
	Guz insulinowy	3 (4,5)
	Guz VIPoma	2 (3,0)
	Guz glukagonowy	4 (6,1)
	Inne	5 (7,6)
Nieczynne hormonalnie		46 (69,7)
Nieznany nowotwór, n (%)		1 (1,5)
Pacjenci otrzymujący oktreotyd w terapii wyjściowej, n (%)		18 (27,3)
Pacjenci po przebytej operacji, n (%)		65 (98,5)
Pacjenci po przebytej radioterapii, n (%)		11 (16,7)
Pacjenci po przebytej terapii systemowej, n (%)		40 (60,6)

ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group; VIPoma – nowotwór wydzielający wazoaktywny peptyd

Wszyscy pacjenci uczestniczący w próbie klinicznej *Kulke 2008* otrzymywali doustnie sunitynib w 6-cio tygodniowych (powtarzanych) cyklach: 1) 4 tygodniowy okres leczenia, w którym pacjenci otrzymywali sunitynib w dawce początkowej wynoszącej 50 mg/dobę, 2) 2-tygodniowa przerwa w leczeniu. W przypadku nie wystąpienia u pacjenta znacznej toksyczności dozwolona, lecz nie wymagana, była eskalacja dawki do wartości 62,5 mg/d i 75 mg/d. Redukcja dawki ocenianej interwencji do wartości 37,5 mg/d (zalecanej przez ChPL) lub 25 mg/d miała miejsce u tych chorych, u których odnotowano znaczącą toksyczność stopnia 3 i 4.

Zastosowane leczenie trwało do momentu wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności lub wycofania zgody pacjenta na uczestnictwo w badaniu. W grupie analizowanych pacjentów średnia dawka sunitynibu wynosiła 49,6 mg/d (w zakresie od 28,3 do 58,3 mg/d). Spośród 66 pts z pNET, którzy rozpoczęli terapię sunitynibem u 57 chorych leczenie trwało > 1 cykl, z czego u 41 chorych ≥ 5 cykli. Dodatkowe leczenie sunitynibem trwające ok. 9 miesięcy dozwolone było tylko dla niektórych pacjentów. Średnia okresu *follow-up* u tych pacjentów została oszacowana na 12,5 miesiąca.

U wszystkich pacjentów mierzono odpowiedź na leczenie z zastosowaniem skali RECIST oraz sprawność w skali ECOG wynoszącą 0 lub 1, poprawność funkcjonowania wątroby, układu hematologicznego i nerek, echokardiogram (ECHO) lub skany MUGA (*multiple-gated acquisition*) oceniające frakcję wyrzutową lewej komory (LVEF, ang. *left-ventricular ejection fraction*). Dozwolonym leczeniem wśród pacjentów włączonych do badania była wcześniej zastosowana chemioterapia, embolizacja lub radioterapia. Z badania wykluczono pacjentów < 18 r.ż., z drobnokomórkowym rakowiakiem, wcześniejszym leczeniem inhibitorami VEGF, rozpoznanymi przerzutami do mózgu, stwierdzonej w wywiadzie historii arytmii serca oraz pacjentów, którzy w ciągu ostatnich 12 miesięcy doświadczyli choroby niedokrwiennej serca lub udaru mózgu.

W ramach oceny bezpieczeństwa stosowania sunitynybu na populacji pacjentów (107 pts) z zaawansowanymi nieoperacyjnymi nowotworami neuroendokrynnymi trzustki oraz rakowiakami autorzy analizowali działania niepożądane (AEs) występujące od 1 dnia leczenia do 28 dni po zastosowaniu ostatniej dawki interwencji, poważne działania niepożądane (SAEs) odnotowane od momentu zgody pacjenta na terapię, zgony oraz rezygnacje z badania z powodu AEs, wyników MUGA lub ECG, nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych oraz parametrów życiowych.

Pacjenci z pNET przegrali badanie z powodu: AEs - 7 pts (10,6%), naruszenia protokołu - 1 pt (1,5%), wycofania zgody pacjenta na badanie - 9 pts (13,6%) oraz progresji choroby - 28 pts (42,2%). W związku z powyższym, badanie ukończyło 21 chorych (31,8%) z pNET.

Szczegółowe dane dotyczące odnotowanych działań niepożądanych zawarto w poniższej tabeli.

**Tabela 39**  
**Liczba i odsetek pacjentów z zaawansowanymi pNET, u których wystąpiły działania niepożądane wraz z liczbą zdarzeń (Kulke 2008) [14]**

Działania niepożądane	Kulke 2008 [N=66]	
	n (%)	Liczba zdarzeń
Zmęczenie	61 (92,4)	231
Biegunka	52 (78,8)	230
Nudności	40 (60,6)	111
Zaburzenia smaku	34 (51,5)	83
Ból brzucha	29 (43,9)	63
Nagłe zaczerwienienie twarzy	26 (39,4)	57
Anoreksja	27 (40,9)	48
Ból głowy	23 (34,8)	39
Wymioty	23 (34,8)	49
Ból mięśniowy	25 (37,9)	64

Działania niepożądane	Kulke 2008 [N=66]	
	n (%)	Liczba zdarzeń
Wysypka	23 (34,8)	46
Przebarwienie skóry	25 (37,9)	56
Ból języka	23 (34,8)	67
Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej	26 (39,4)	81
Zaparcia	21 (31,8)	32
Zmiana barwy włosów	16 (24,2)	32
Duszność	20 (30,3)	32
Bezsenna	21 (31,8)	41
Niestrawność	18 (27,3)	29
Ból w kończynach	19 (28,8)	51
Zawroty głowy	14 (21,2)	19
Neutropenia	18 (27,3)	58
Trombocytopenia	19 (28,8)	62
Ból jamy ustnej	15 (22,7)	38
Parestezja	12 (18,2)	17
Obrzęk obwodowy	18 (27,3)	31
Gorączka	17 (25,8)	27
Kaszel	13 (19,7)	18
Obrzęk okołoczodołowy	8 (12,1)	14
Zapalenie nosogardzieli	8 (12,1)	11

Najczęściej występującym działaniem niepożądanym związanym z leczeniem było zmęczenie, które w większości przypadków miało przebieg łagodny oraz zaburzenia układu pokarmowego tj. biegunka i nudności. U 15,9% całkowitej populacji pacjentów uczestniczących w analizowanej próbie klinicznej wystąpiło nadciśnienie. Isotnym jest jednak fakt, iż częściej odnotowywano je w kohorcie chorych z zaawansowanym rakiem niż w analizowanej populacji osób z zaawansowanymi pNET (19,7% vs 9,8%). Natomiast leukopenia 3. stopnia toksyczności występowała częściej u pacjentów z pNET niż u pacjentów z rakiem (18,2 vs 7,3). Mogło to być

spowodowane faktem, iż w analizowanej kohorcie większa liczba pacjentów stosowała wcześniej terapię systemową, jak również konwencjonalną chemioterapię.

W próbie klinicznej *Kulke 2008 (NCT00056693)* analizowano, jako punkt końcowy wystąpienie zgonów.

Szczegółowe dane dotyczące zgonów wśród pacjentów z zaawansowanymi nieoperacyjnymi pNET przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 40**  
**Liczba i odsetki pacjentów z zaawansowanymi pNET, u których wystąpił zgon (*Kulke 2008*) [14]**

Zgony i diagnoza		<i>Kulke 2008</i> [N=66]	
		n	%
<b>Zgony ogółem</b>		15	22,7
<b>Zgony w czasie trwania badania*</b>	<b>Rozsiane przerzuty do wątroby z możliwymi ogniskami choroby</b>	1	1,5
	<b>Krwotok z przewodu pokarmowego</b>	1	1,5
	<b>Niewydolność oddechowa</b>	1	1,5
	<b>Nieznana</b>	1	1,5
<b>Zgony podczas okresu follow-up^</b>	<b>Rak neuroendokrynnny z przerzutami</b>	1	1,5
	<b>Guz neuroendokrynnny z przerzutami</b>	1	1,5
	<b>Rak neuroendokrynnny</b>	1	1,5
	<b>Progresja choroby</b>	4	6,1
	<b>Zatrzymanie akcji oddechowej</b>	1	1,5
	<b>Krwawienie z przewodu pokarmowego</b>	1	1,5
	<b>Nieznana</b>	2	3,0

\*Zgony, które wystąpiły od momentu podania pierwszej dawki leku do 30 dni po ostatniej dawce; spośród wymienionych zgonów 3 związane były z progresją nowotworu, a 1 był spowodowany krwotokiem z przewodu pokarmowego; ^Zgony, które wystąpiły > 30 dni po zastosowaniu ostatniej dawki sunitynybu.

Podsumowując, u 4 pacjentów z zaawansowanymi pNET (6,1%) w czasie trwania badania wystąpił zgon. Dodatkowo, w okresie *follow-up* przypadki zgonu wystąpiły jeszcze u 11 (16,7%) pacjentów.

Poniżej w tabeli zebrano poważne działania niepożądane (SAEs) występujące u 23 pacjentów (34,8 %) z zaawansowanymi nieoperacyjnymi nowotworami neuroendokrynnymi trzustki.



**Tabela 41**  
**Liczba i odsetek pacjentów z zaawansowanymi pNET, u których wystąpiły poważne działania niepożądane (Kulke 2008) [14]**

Poważne działania niepożądane	Kulke 2008 [N=66]	
	n	%
Ból brzucha	3	4,5
Odwodnienie	5	7,6
Wymioty	5	7,6
Zmęczenie	3	4,5
Nudności	4	6,1
Nadciśnienie	2	3,0
Hiponatremia	2	3,0
Ból w klatce piersiowej	2	3,0
Zatorowość płucna	1	1,5
Hipotonia	1	1,5
Zapalenie płuc	2	3,0
Duszność	2	3,0

W badaniu nie zaobserwowano przypadków systematycznej zmiany średniej lub mediany interwału QTc podczas pierwszego cyklu oraz klinicznie znaczącego obniżenia średniej w LVEF podczas badania.

Podsumowując, autorzy próby *Kulke 2008* potwierdzają, iż sunitynib podawany w dawce 50 mg/d u pacjentów z nieoperacyjnymi, zaawansowanymi nowotworami neuroendokrynnymi trzustki jest lekiem dobrze tolerowanym, a częstość występujących działań niepożądanych jest akceptowalna. Ponadto stwierdzono, że profil bezpieczeństwa ocenianej interwencji był podobny do profilu bezpieczeństwa przedstawionego w innych próbach klinicznych.

#### 7.7.1.2. *Faivre 2006* [15]

Badanie *Faivre 2006* miało na celu m. in. ocenę bezpieczeństwa stosowania sunitynibu, jako nowej terapii stosowanej u pacjentów z zaawansowanymi nowotworami.

Do próby włączono 28 pacjentów (15 mężczyzn i 13 kobiet) z zaawansowanymi nowotworami różnego typu. Średnia wieku analizowanej populacji wynosiła 55 lat. Według skali sprawności ECOG

22 pacjentów zakwalifikowano do 0. stopnia sprawności wg ECOG oraz po 3 chorych do stopnia 1. i 2.

27 osób uczestniczących w eksperymencie *Faivre 2006* przyjęło co najmniej 4 tygodniową terapię sunitynibem i obserwowano u nich profil toksyczności (1 pacjent, choć włączony do badania nie został ujęty w analizie ze względu na wczesną progresję nowotworu). Pomimo poszerzonej populacji pacjentów (spośród wszystkich pacjentów jedynie 4 pts miało nowotwory neuroendokrynne) autorzy niniejszego raportu postanowili włączyć tą próbę do analizy bezpieczeństwa ze względu na stosunkowo rzadkie przypadki rozpatrywanej jednostki chorobowej oraz brak badań na dużej populacji pacjentów.

W badaniu oceniano bezpieczeństwo stosowania sunitynibu w dawce (nieadekwatnej względem analizowanego w niniejszym raporcie wskazania) wahającej się od 15 do 59 mg/m<sup>2</sup> (czyli od 50 mg/d do 150 mg/d) podawanego doustnie przez ciągły okres 4 tygodni, po którym następowały 2 tygodnie bez leczenia (1 cykl).

Przy maksymalnych tolerowanych dawkach  $\geq 75$  mg/d wystąpiły działania niepożądane  $\geq 2$ . stopnia toksyczności prowadzące do zmniejszenia dawki (DLT, *dose-limiting toxicities*): zmęczenie, nadciśnienie oraz zaburzenia skórne. W związku z powyższymi działaniami niepożądanymi zalecana dawka leku wynosiła 50 mg/d. Głównymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem sunitynibu w zalecanej (wyżej wymienionej) dawce były: owrzodzenie śluzówki jamy ustnej, obrzęk i trombocytopenia. U pacjentów leczonych sunitynibem w dawce wyższej niż zalecana odnotowywano przebarwienie włosów i zażółcenie skóry.

Podsumowując, autorzy potwierdzają, że sunitynib stosowany w dawce 50 mg/d w 6. tygodniowym cyklu (4 tygodnie ciągłej terapii, a następnie 2 tygodnie przerwy) jest lekiem o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. W celu ustalenia najbardziej korzystnego profilu bezpieczeństwa prowadzone są również badania kliniczne w schemacie: 1) 2 tyg. leczenia + 2 tyg. przerwy; 2) ciągłego stosowania zalecanej dawki ocenianego leku.

### **7.7.1.3. Strosberg 2012 [16, 17]**

Próba kliniczna II fazy *Strosberg 2012* typu *open-label* stanowiła prospektywne badanie bez grupy kontrolnej.

Do eksperymentu *Strosberg 2012* włączono łącznie 39 pacjentów (włączonych w okresie od stycznia 2007 r. do kwietnia 2010 r.) z wysoko lub średnio zróżnicowanymi (stadium IV) rakowiakami lub z pNET z mierzalnymi przerzutami do wątroby, których poddano terapii sunitynibem po embolizacjach tętnicy wątrobowej. Wielkość próby dobrano tak by z mocą statystyczną 90% wykryć różnicę pomiędzy 50% zmianą PFS w okresie 12 miesięcy przy jedynie embolizacji oraz 70% zmianą PFS również w okresie 12 miesięcy przy zastosowaniu sunitynibu, na poziomie istotności równym 10%.

Należy mieć na uwadze, iż ze wszystkich analizowanych pacjentów jedynie u 9 pts nowotwór pierwotny był zlokalizowany w trzustce. U pozostałych pacjentów nowotwór był zlokalizowany w jelicie cienkim (26 pts), odbytnicy (2 pts), płucach (1 pt), a u 1 pt nowotwór nie został

zlokalizowany. Spośród 39 pacjentów czynne hormonalnie nowotwory zdiagnozowano u 26 pts (23 pts z syndromem rakowiaka oraz 3 pts z pNET: guz insulinowy, gastrynowy i glukagonowy). Pacjenci z pierwotnymi pNET byli poddani bardziej agresywnemu leczeniu początkowemu (poza terapią oktreotydem LAR, 6 pts (66%) było leczonych chemioterapią opartą na temozolomidzie, a 1 pt otrzymywał wcześniej ewerolimus). U 72% pacjentów w czasie włączania do eksperymentu stwierdzono udokumentowaną progresję choroby.

Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów z analizowanej próby klinicznej *Strosberg 2012* zebrano poniżej w tabeli.

**Tabela 42.**  
**Kryteria włączenia oraz wyłączenia pacjentów z analizowanej próby klinicznej (*Strosberg 2012*) [16]**

Kryteria	<i>Strosberg 2012</i>
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek <math>\geq 18</math> r.ż.;</li> <li>• Obecność wysoko lub umiarkowanie zróżnicowanego (stadium IV) rakowiaka lub pNETs z mierzalnymi przerzutami do wątroby;</li> <li>• Pacjenci z ograniczoną liczbą przerzutów pozawątrobowych, jeśli dominowały przerzuty do wątroby;</li> <li>• Status na skali sprawności <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> <math>\leq 2</math>;</li> <li>• Bezwzględna liczby: neutrofilii <math>\geq 1500</math> komórek/<math>\mu</math>L, płytek krwi <math>\geq 100000</math> komórek/<math>\mu</math>L, całkowita bilirubina <math>\leq 1,5 \times</math> ULN, AST i ALT <math>\leq 2,5 \times</math> ULN (<math>\leq 5 \times</math> ULN jeśli dotyczy przerzutów do wątroby), kreatynina <math>\leq 1,5 \times</math> ULN;</li> <li>• Dozwolone wcześniejsze terapie systemowe oraz leczenie chirurgiczne/ablacyjne;</li> <li>• Pisemna zgoda na udział w badaniu przed włączeniem do eksperymentu.</li> </ul>
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci po wcześniejszej embolizacji wątrobowej;</li> <li>• Wcześniejsze stosowanie inhibitorów angiogenezy;</li> <li>• Przerzuty do mózgu lub opon mózgowo-rdzeniowych;</li> <li>• Wydłużenie odstępu QTc w wyjściowym zapisie EKG;</li> <li>• Objawowa zastoinowa niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego lub dławica piersiowa (w ciągu ostatnich 6 miesięcy);</li> <li>• Niekontrolowane nadciśnienia (<math>&gt; 150/100</math> mmHg).</li> </ul>

Szczegółowe dane dotyczące charakterystyki wyjściowej ww. pacjentów przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 43**  
**Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania (*Strosberg 2012*) [16]**

Parametr	<i>Strosberg 2012</i>	
<b>Liczebność populacji, N</b>	39	
<b>Wiek w latach, mediana (zakres)</b>	61 (40-75)	
<b>Płeć</b>	<b>Mężczyźni, n (%)</b>	18 (46)
	<b>Kobiety, n (%)</b>	21 (54)
<b>Rasa, n (%)</b>	<b>Biała</b>	34 (87)
	<b>Czarna/pochodzenia Afrykańskiego</b>	4 (10)
	<b>Rdzeni Amerykanie</b>	1 (3)
<b>Pierwotna lokalizacja nowotworu, n (%)</b>	<b>Jelito cienkie</b>	26 (67)
	<b>Trzustka</b>	9 (23)

Parametr		Strosberg 2012	
	Odbytnica	2 (5)	
	Płuca	1 (3)	
	Nieznana	1 (3)	
Czynność hormonalna, n (%)	Czynne	Guz gastrynowy	1 (3)
		Guz insulinowy	1 (3)
		Guz glukagonowy	1 (3)
	Rakowiak	23 (60)	
	Nieczynne	13 (33)	
Stopień zaawansowania nowotworu, n (%)	Niski	28 (72)	
	Umiarkowany	4 (10)	
	Nieokreślony	7 (18)	
Liczba pacjentów z zajętością wątroby, n (%)	<25%	13 (33)	
	25% - 50%	12 (31)	
	50% - 75%	8 (21)	
	>75%	6 (15)	
Wyjściowe stadium choroby, n (%)	Stabilna	7 (18)	
	Progresja	28 (72)	
	Nieznane	4 (10)	
Wcześniejsza terapia, n (%)	Oktreotyd LAR	31 (79)	
	Kapcytabina/temzolomid	6 (15)	
	Ewerolimus	1 (3)	
	Brak	5 (13)	
Jednoczesne leczenie oktreotydem LAR, n (%)	Nie	11 (28)	
	Tak	28 (72)	
Usunięcie pierwotnej zmiany, n (%)	Nie	23 (59)	
	Tak	16 (41)	
Przerzuty pozawątrobowe, n (%)	Brak	26 (67)	
	Obecne	13 (33)	

Wszyscy pacjenci uczestniczący w próbie klinicznej *Strosberg 2012* byli poddani 1-3 cyklom łagodnych embolizacji tętnicy wątrobowej z użyciem żelatynowych mikrosfer (*trisacryl*, *Embospheres*®) w schemacie odstępów 6-tygodniowych. W celu zidentyfikowania zaopatrzenia tętniczego nowotworu i potwierdzenia drożności żyły wrotnej przeprowadzono



arteriografię tętnic trzewnych z użyciem cewnika 5-F. Mikrocewnik był selektywnie wprowadzony w prawą lub lewą tętnicę wątrobową. Embolizacja przeprowadzana była z użyciem mikrosfer z kontrastem aż do osiągnięcia obszarów okołoprzerzutowych. Po każdej embolizacji pacjent był przyjęty do szpitala w celu paliatywnego leczenia syndromu poembolizacyjnego (ból brzucha, nudności/wymioty, gorączka, mediana czasu hospitalizacji wynosiła 3 dni). Całkowita liczba embolizacji zależała od wielkości zajęcia wątroby przez przerzuty.

Sunitynib był podawany doustnie raz dziennie w dniach 1-28 w cyklu 42-dniowym rozpoczynając 7 dni po każdej embolizacji i kończąc 7 dni przed kolejną embolizacją. Po ukończeniu zabiegów embolizacji leczenie sunitynibem było kontynuowane w tej samej dawce i schemacie aż do wystąpienia progresji choroby lub do maksymalnie 8 cykli (12 miesięcy). Choć pierwotnie początkowa dawka sunitynibu wynosiła 50 mg (z 2 dozwolonymi redukcjami dawki o 12,5 mg), później zmodyfikowano protokół badania i zredukowano dawkę początkową SUN do 37,5 mg, z powodu wystąpienia działań niepożądanych u pierwszych 5 pts (2 pts – nudności/wymioty, 2 pts – biegunka, 1 pt – słabo kontrolowane nadciśnienie), którzy zmuszeni byli do co najmniej jednej redukcji dawki pierwotnej.

Łącznie podczas badania przeprowadzono 84 zabiegów embolizacji (mediana wynosiła 2 zabiegi/pacjenta w zakresie od 1 do 3). 21 pts (54%) ukończyło maksymalnie 8 cykli terapii SUN. 9 pts przerwało leczenie z powodu progresji choroby, 5 pts – z powodu AEs, 1 pt przerwał badanie po 6 cyklach z powodów osobistych, a 3 pts nie otrzymało leczenia SUN po embolizacji (2 pts z powodu poembolizacyjnego bólu brzucha i zmęczenia i 1 pt z powodu pogorszenia choroby serca w zespole rakowiaka). Łącznie 16 pts wymagało redukcji dawki SUN do 25 mg z powodu wystąpienia AEs.

Ocena bezpieczeństwa była przeprowadzona co 6 tygodni oraz w czasie ukończenia leczenia zgodnie z NCI-CTCAE. W ramach tej oceny autorzy analizowali działania niepożądane (AEs) związane z leczeniem SUN. Szczegółowe dane dotyczące wystąpienia AEs u > 10% pacjentów przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 44**  
Liczba i odsetek pacjentów (> 10%), u których wystąpiły działania niepożądane stopnia 1, 2 i 3 (Strosberg 2012) [16]

Działania niepożądane		Strosberg 2012 [N=39], n (%)		
		Stopień 1	Stopień 2	Stopień 3
Hematologiczne	Hemoglobina	17 (44)	5 (13)	0 (0)
	Neutrofile/granulocyty	6 (15)	7 (18)	6 (15)
	Płytki krwi	10 (26)	4 (10)	0 (0)
	Ból brzucha	10 (26)	5 (13)	3 (8)
	Biegunka	4 (10)	2 (5)	2 (5)
	Nudności	4 (10)	9 (23)	1 (3)

Działania niepożądane	Strosberg 2012 [N=39], n (%)		
	Stopień 1	Stopień 2	Stopień 3
Wymioty	4 (10)	5 (13)	1 (3)
Zaburzenia smaku	13 (33)	1 (3)	0 (0)
Brak łaknienia	6 (15)	4 (10)	1 (3)
Ból stawów	5 (13)	2 (5)	0 (0)
Zaparcia	4 (10)	2 (5)	0 (0)
Obrzęk	8 (21)	2 (5)	1 (3)
Zmęczenie	13 (33)	9 (23)	2 (5)
Gorączka	11 (28)	1 (3)	0 (0)
Łysienie	5 (13)	0 (0)	0 (0)
Ból głowy	7 (18)	2 (5)	0 (0)
Nadciśnienie	3 (8)	3 (8)	3 (8)
Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej/ jamy ustnej	6 (15)	0 (0)	0 (0)
Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa	14 (36)	4 (10)	1 (3)

Do najczęściej występujących AEs stopnia 2 należały zmęczenie i nudności (po 23% pts). Najczęstszym działaniem niepożądanym stopnia 3 było nadciśnienie (8% pts). Podczas badania nie odnotowano epizodów toksycznych stopnia 4. Większość zdarzeń prowokujących do redukcji dawki SUN występowało w ciągu pierwszych dwóch cykli terapii. Nie odnotowano również ostrych objawów związanych z zabiegiem embolizacji (tj. gorączka, nudności) ujawniających się podczas hospitalizacji poembolizacyjnej.

#### 7.7.1.4. Okusaka 2012 [31]

Do dodatkowej analizy bezpieczeństwa włączono również abstrakt konferencyjny Okusaka 2012 (NCT01121562), w którym przedstawiono wyniki badania II fazy bez grupy kontrolnej typu *open-label*. W eksperymencie Okusaka 2012 analizowano efektywność kliniczną sunitynibu podawanego w dawce 37,5 mg raz na dobę w schemacie ciągłym (1 cykl = 4 tygodnie) w leczeniu nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych, zaawansowanych lub z przerzutami nowotworów neuroendokrynnych trzustki. Do badania włączono 12 pacjentów, będących Japończykami. Badanie nie zostało włączone do analizy głównej z powodu braku grupy kontrolnej.

Szczegółowe dane dotyczące omawianego badania zawarto w poniższej tabeli.

**Tabela 45.**  
**Informacje dotyczące badania Okusaka 2012 [31]**

Informacja	Dane
<b>Cel badania</b>	Ocena efektywności klinicznej sunitynibu podawanego w dawce 37,5 mg raz na dobę w schemacie ciągłym (1 cykl = 4 tygodnie) w leczeniu nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych, zaawansowanych lub z przerzutami nowotworów neuroendokrynnych trzustki.
<b>Typ badania</b>	Badanie nierandomizowane, II fazy bez grupy kontrolnej typu <i>open-label</i> (typ doniesienia: abstrakt konferencyjny oraz informacje zawarte na stronie <i>clinicaltrials.gov</i> ). Badanie jest w dalszym ciągu trwające. Wyniki określono na datę odcięcia: 1 lipiec 2011 r. ( <i>final data collection date for primary outcome measure</i> ).
<b>Populacja pacjentów</b>	Do badania włączono 12 pacjentów (4 kobiety + 8 mężczyzn) z populacji japońskiej ze zdiagnozowanym nieoperacyjnym, wysoko zróżnicowanym, zaawansowanym lub z przerzutami nowotworem neuroendokrynnym trzustki. Średni wiek pacjentów włączonych do badania wynosił 54,1±13,0 lat. Okres obserwacji: do 12 cykli leczenia.
<b>Interwencja</b>	Sunitynib (SUN) stosowany doustnie w dawce 37,5 mg/dobę w sposób ciągły (1 cykl – 4 tygodnie tj. 28 dni).
<b>Sponsor</b>	<i>Pfizer</i>
<b>Wyniki*</b>	<p>W momencie opracowywania wyników 9 z 12 pacjentów było w trakcie eksperymentu (<i>ongoing at data cutoff</i>), natomiast 3 pacjentów zrezygnowało z udziału w badaniu (1 pt – decyzja pacjenta, 1 pt – progresja lub nawrót, 1 pt – spełnienie kryteriów kwalifikujących do rezygnacji z badania).</p> <p>U 2 pacjentów (16,67%) wystąpiły poważne działania niepożądane: drgawki i utrata przytomności (1 pacjent, AE związane z leczeniem) oraz ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego (1 pacjent, AE niezwiązane z zastosowanym leczeniem).</p> <p>Autorzy analizowanej próby klinicznej <i>Okusaka 2012</i> oceniali częstość występowania działań niepożądanych z podziałem na stopnie toksyczności zgodnie z NCI-CTCAE (ogółem – wszystkie stopnie toksyczności oraz 3. lub 4. stopnia toksyczności).</p> <p>W analizowanej próbie klinicznej najczęściej obserwowano wystąpienie działań niepożądanych (we wszystkich stopniach toksyczności) takich jak: biegunka (9 pacjentów, 75%), nadciśnienie (8 pacjentów, 67%), zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej (8 pacjentów, 67%), ból głowy (7 pacjentów, 58%), nudności (5 pacjentów, 42%) oraz gorączka (5 pacjentów, 42%).</p> <p>W zakresie działań niepożądanych występujących w 3. stopniu toksyczności najczęściej obserwowano epizody neutropenii (5 pacjentów, 42%; wszystkie AE związane z leczeniem).</p> <p>Trzech pacjentów (25%) doświadczyło działań niepożądanych 4. stopnia toksyczności (opryszczkowe zapalenie mózgu, drgawki, utrata przytomności [1 pacjent] i zwiększenie aktywności lipazy [2 pacjentów] - wszystkie AEs związane z leczeniem).</p> <p>Istotnym jest fakt, iż w czasie badania nie odnotowano zgonów. Jedynie, 3 miesiące po rezygnacji z badania u jednego pacjenta wystąpił zgon z powodu progresji choroby.</p> <p>Podsumowując, profil bezpieczeństwa w populacji pacjentów japoński z pNET jest zbliżony ze znanym profilem bezpieczeństwa ocenianej interwencji (SUN).</p>
<b>Wnioski</b>	Na podstawie badania <i>Okusaka 2012</i> można wnioskować, iż zastosowanie sunitynibu w dawce 37,5 mg raz na dobę w schemacie ciągłym u japońskich pacjentów z nieoperacyjnym, wysoko zróżnicowanym, zaawansowanym lub z przerzutami pNET jest terapią o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Powyższe wyniki są zbliżone z wynikami wcześniej przeprowadzonych badań klinicznych oraz informacjami zawartymi w ChPL dla preparatu Sutent®.

\*Ograniczono się jedynie do wyników w zakresie bezpieczeństwa. Wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono w dyskusji.



#### 7.7.1.5. *Barriuso 2010* [18]

W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono 1 abstrakt konferencyjny badania kohortowego *Barriuso 2010*, którego analiza dostarczyła dodatkowych danych na temat profilu bezpieczeństwa sunitynibu w leczeniu nowotworów neuroendokrynnych, po progresji choroby lub niepowodzeniu wcześniejszego leczenia.

W abstrakcie *Barriuso et al. 2010* autorzy przedstawiają dane dotyczące wieloośrodkowego zlokalizowanego w Hiszpanii badania kohortowego na pacjentach z nowotworami neuroendokrynnymi, którzy wyrazili pisemną zgodę na terapię sunitynibem w tzw. programie leku ostatniej szansy.

Do analizowanego badania oceniającego efektywność kliniczną oraz bezpieczeństwo stosowania sunitynibu włączono 40 pacjentów, z których 57,5% stanowili mężczyźni w wieku 61 lat (zakres od 28 do 83 lat). U 70% chorych zdiagnozowany został nowotwór neuroendokrynnny trzustki (ogólnie), natomiast w przypadku 67,5% stwierdzono już wysoko zróżnicowany nowotwór neuroendokrynnny trzustki. Wśród 27% chorych zdiagnozowano rakowiaka, a u 57,5% nowotwory neuroendokrynnne trzustki nieczynne hormonalnie. U 80% pacjentów leczenie sunitynibem było prowadzone w cyklach 28-dniowych (średnio 4 cykle) z zastosowaniem dawek wynoszących 37,5 mg/d (dawka zgodna z analizowanym wskazaniem). Zmniejszenie dawki ocenianej interwencji z powodu wystąpienia działań niepożądanych została zalecona u 37,5% pacjentów. Leczenie towarzyszące analogami somatostatyny otrzymywało 87,5% pacjentów. Zastosowana terapia sunitynibem była już trzecim rzutem leczenia ocenianej populacji pacjentów.

Poniżej w tabeli zestawiono najczęściej występujące działania niepożądane występujące w obrębie analizowanej populacji pacjentów.

**Tabela 46**  
**Odsetki pacjentów z NET, u których wystąpiły działania niepożądane związane z leczeniem sunitynibem (*Barriuso 2010*) [18]**

Działanie niepożądane*	Odsetek pacjentów (%)
Zmęczenie	85
Biegunka	47,5
Anemia	47,5
Zapalenie śluzówki jamy ustnej	40
Małopłytkowość	37,5
Zespół ręka-stopą	35
Neutropenia	30
Niedoczynność tarczycy	17,5
Nadciśnienie	15

\*Działania niepożądane dotyczyły wszystkich stopni toksyczności NCI-CTCAE



W czasie trwania badania odnotowano tylko jedno działanie niepożądane związane z toksycznością kardiologiczną. W oparciu o dane zamieszczone w powyższej tabeli można wnioskować, iż terapia sunitynibem jest bezpieczną formą leczenia w populacji pacjentów z nowotworami neuroendokrynnymi. Sunitynib jest lekiem dobrze tolerowanym, a częstość obserwowanych działań niepożądanych jest akceptowalna. Warto podkreślić, że w chorobach nowotworowych działania niepożądane stanowią nieodłączny element terapii, a nadrzędnym celem leczenia jest przedłużenie życia pacjenta oraz opóźnienie postępu choroby.

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, że sunitynib jest lekiem o dobrym profilu bezpieczeństwa w analizowanej kohorcie pacjentów z NET. Otrzymane wyniki są zbieżne z wynikami przedstawionymi w analizie głównej niniejszego raportu w oparciu o randomizowane badanie III fazy *Raymond 2011*.

#### **7.7.1.6. Ewer 2008 [19], Khakoo 2008 [20], Vignand-Courtin 2012 [32]**

W poniższej tabeli przedstawiono istotne informacje dotyczące trzech badań retrospektywnych włączonych do dodatkowej analizy bezpieczeństwa. Autorzy raportu mieli na uwadze nieadekwatną populację i wielkość dawki, lecz z uwagi na istotne klinicznie działania niepożądane postanowili włączyć ww. próby kliniczne do niniejszej analizy.

**Tabela 47.**  
Charakterystyka badań retrospektywnych wiązanych do dodatkowej analizy bezpieczeństwa oceniające działania niepożądane związane z układem krążenia (Ewer 2008, Khakoo 2008) [19, 20] oraz reakcji skórnych (Vignand-Courtin 2012) [32]

Badanie	Cel badania	Metodyka badania	Interwencja	Okres obserwacji	Populacja	Wyniki i podsumowanie
<b>Ewer 2008 [19]</b>	Ocena wpływu leczenia sunitynibem na częstość wystąpienia niewydolności serca u pacjentów z przerzutowym GIST	Otwarte ( <i>open-label</i> ) badanie fazy I/II z eskalacją dawki sunitynibu, prowadzone w bostońskim instytucie ( <i>the Dana-Farber Cancer Institute</i> ) w USA w latach 2002-2004	Sunitynib podawany doustnie w powtórnych cyklach o schemacie: 4 tyg. terapii w dawce 50 mg/d + 2 tyg. przerwy w leczeniu	Średni okres obserwacji ( <i>follow-up</i> ) wynosił: 33,6 tyg. (od 3,3 do 112,4 tyg.)	75 pacjentów z przerzutowymi nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego (GIST) i opoornych na leczenie imatynibem. 68% - mężczyźni; średnia wieku chorych: 54,3 lata.	<ul style="list-style-type: none"> <li>U 8 pts (11%) odnotowano działania niepożądane związanych z układem krążenia;</li> <li>Pacjenci poddani terapii sunitynibem, a zwłaszcza chorzy z przebytymi zastoinową niewydolnością serca lub chorobą wieńcową, powinni podczas leczenia być monitorowani pod względem objawów niewydolności serca.</li> </ul>
<b>Khakoo 2008 [20]</b>	Ocena wpływu leczenia sunitynibem na częstość wystąpienia niewydolności serca u pacjentów z nowotworami różnego typu	1-roczone badanie obserwacyjne (2006) prowadzone w teksańskim uniwersytecie ( <i>M.D. Anderson Cancer Center Cardiology Department</i> )	Sunitynib w dawkach od 25 do 50 mg/d	12 miesięcy	Populacja 224 pacjentów z obecnymi nowotworami różnego typu (średnia wieku: 65 lat)	<ul style="list-style-type: none"> <li>U 6 pts (2,7%) przyjmujących leczenie sunitynibem wystąpiła niewydolność serca prowadząca do poważnej zachorowalności i/lub do śmiertelności. Wśród tych pacjentów: 4 pts miało przerzutowy lub zaawansowany rak nerki, 1 pt - nowotwór neuroendokryny z przerzutami oraz 1 pt - przerzutowy rak prostaty;</li> <li>Niewydolność serca pojawiająca się średnio 22 dni po rozpoczęciu leczenia związana była m.in. z podwyższonym ciśnieniem krwi. Powyższe działanie niepożądane nie było w pełni odwracalne (nawet po przerwaniu leczenia);</li> <li>Niewydolność serca związana z terapią sunitynibem wymaga ciągłego monitorowania.</li> </ul>
<b>Vignand-Courtin 2012 [32]</b>	Ocena wpływu leczenia sunitynibem na częstość wystąpienia dermatologicznych działań niepożądanych (skórnych)	Badanie retrospektywne przeprowadzone na 8 pacjentach leczonych sunitynibem w okresie od stycznia 2006 do lipca 2009 w <i>Gustave Roussy</i>	Sunitynib podawany w dawkach zgodnych z ChPL preparatu Sutent®: od 37,5 do 50 mg/d w zależności od typu	Brak danych	Populacja 8 (7 mężczyzn, 1 kobieta) pacjentów z obecnymi nowotworami różnego typu (średnia wieku: 53 lata)	<ul style="list-style-type: none"> <li>W omawianym badaniu odnotowano 47 działań niepożądanych odnotowanych u 8 pacjentów. Do najczęściej obserwowanych zaliczono takie AEs jak: zmiany skórne w obrębie narządów płciowych (9 zdarzeń), wykwity skórne (7 zdarzeń) i 6 zdarzeń HFSR (<i>hand foot skin reaction</i>). Zmiany skórne w obrębie narządów płciowych u 4 pacjentów doprowadziły do</li> </ul>

Badanie	Cel badania	Metodyka badania	Interwencja	Okres obserwacji	Populacja	Wyniki i podsumowanie
	u pacjentów z nowotworami różnego typu. Poszukiwano przede wszystkim AEs wcześniej nieopisanych i nieodnotowanych w literaturze.	<i>Institute (Villejuif, France)</i>	zdignozowanego u pacjenta nowotworu (GIST, pNET, RCC).			<p>rezygnacji z leczenia sunitynibem.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>W analizowanej grupie pacjentów obserwowano 12 rodzajów różnych działań niepożądanych: uszkodzenie narządów (9 AEs), skórne wykwity (7 AEs), zespół rękostopa (6 AEs), żółte zabarwienie skóry (4 AEs), odbarwienia włośń (4 AEs), suchość skóry (4 AEs), zaburzenia pigmentacji (4 AEs), zmiany naczyniowe (3 AEs), rumień (3 AEs), odłamki krwotoczne płytki paznokciowej (1 AE), obrzęk twarzy (1 AE) i świąd (1 AE).</li> <li>Wnioski: stosunek korzyści do ryzyka stosowania leczenia sunitynibem jest w dalszym ciągu pozytywny, jednak cały personel medyczny musi być świadomy ryzyka wystąpienia ww. działań niepożądanych. W przypadku wystąpienia zmian w obrębie narządów płciowych, zaleca się odpowiednie dostosowanie dawki. Dalsze badania kliniczne oraz wyniki obserwacji z praktyki klinicznej w zakresie omawianych działań niepożądanych są niezbędne.</li> </ul>

### **7.7.2. Analiza profilu bezpieczeństwa na podstawie przeglądów systematycznych**

Po przeszukiwaniu baz informacji medycznej odnaleziono 7 badań wtórnych spełniających formalne wymogi przeglądów systematycznych (*Choueiri 2010* [21], *Vaklaras 2010* [22], *Je 2009* [23], *Lipworth 2009* [24], *Zhu 2009* [25], *Rosenbaum 2008* [26], *Sivendran 2012* [33]). Ze względu na specyfikę ww. przeglądów oraz analizowane punkty końcowe z zakresu bezpieczeństwa zostały one włączone do dodatkowej oceny bezpieczeństwa.

Z uwagi na fakt, iż przeglądy systematyczne, zajmują najwyższą pozycję w hierarchii doniesień naukowych (wysoka wiarygodność wewnętrzna tego typu opracowań naukowych), jak również specyfikę oraz charakter analizowanych w nich punktów końcowych (dane dotyczące głównie oceny bezpieczeństwa) zostały one włączone do dodatkowej oceny bezpieczeństwa.

Kryteria włączenia badań do powyższych przeglądów systematycznych były dużo szersze, niż kryteria badań włączonych do niniejszego przeglądu i dotyczyły zazwyczaj całej populacji pacjentów, w których sunitynib może być stosowany (populacja pacjentów z: nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego, rakiem nerki oraz nowotworami neuroendokrynnymi trzustki). Należy podkreślić również fakt, iż jedynie 3 przeglądy *Choueiri 2010*, *Je 2009* oraz *Sivendran 2012* uwzględniły badania dotyczące analizowanej populacji chorych.

Szczegółowe dane dotyczących analizowanych przeglądów zamieszczono w poniższej tabeli.



**Tabela 48.**  
**Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do dodatkowej analizy bezpieczeństwa (Choueiri 2010 [21], Veklavas 2010 [22], Je 2009 [23], Lipworth 2009 [24], Zhu 2009 [25], Rosenbaum 2008 [26], Sivendran 2012 [33])**

R <sub>sys</sub>	Cel przeglądu	Dane dotyczące wyszukiwania	Kryteria włączenia/ wyłączenia (metodyka)	Analizowane punkty końcowe	Wyniki i wnioski*
Choueiri 2010 [21]	Ocena wpływu leczenia sunitynibu i sorafenibu na częstość występowania epizodów zakrzepowo-zatorowych	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przeszukano bazy danych: pubmed (opublikowane w latach od stycznia 1966 do lipca 2009) oraz abstrakty konferencyjne z ASCO i ESMO (z lat 2004 – 2009);</li> <li>Słowa kluczowe użyte w wyszukiwaniu: „human studies”, „clinical trial”, „sorafenib”, „BAY43-9006”, „sunitinib”, „SU11248”;</li> <li>przeszukiwanie było zawężone na język angielski.</li> </ul>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Badania fazy II i III, badania rozszerzonego dostępu (EAP- <i>expanded access program</i>), prospektywne próby kliniczne;</li> <li>Populacja pacjentów z nowotworami leczonymi sunitynibem lub sorafenibem.</li> </ul> <p>Kryteria wyłączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Badania fazy I z uwagi na inne dawki leków oraz względnie małe populacje pacjentów włączonych do prób klinicznych względem prób użytych w metaanalizie.</li> </ul>	<p>Epizody zakrzepowo-zatorowe, na które składały się:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zakrzepica tętnicza;</li> <li>Zawał mózgu;</li> <li>Niedokrwienie mózgu;</li> <li>Udar mózgu (incydent mózgowo-naczyniowy);</li> <li>Zawał mięśnia sercowego;</li> <li>Niedokrwienie mięśnia sercowego.</li> </ul>	<p>Do przeglądu włączono następujące badania*:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1 badanie fazy III (pacjenci z GIST);</li> <li>2 badania fazy II (pacjenci z RCC i NET);</li> <li>1 badanie EAP (pacjenci z RCC).</li> </ul> <p>Do metaanalizy włączono 4628 pacjentów leczonych sunitynibem: 241 pts z nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego (GIST), 107 pts z NET oraz 4280 pts z RCC; średnia wieku chorych wahała się od 56 do 59 lat.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Odnotowano 2 epizody zakrzepowo-zatorowe wśród pacjentów z GIST, 1 epizod wśród chorych z NET oraz 54 analizowane zdarzenia wśród osób z RCC;</li> <li>Częstość występowania u pacjentów epizodów zakrzepowo-zatorowych związanych z leczeniem sunitynibem była niska. Dla populacji ogółem wynosiła jedynie 1,3% (95% CI: 1,0; 1,6), natomiast dla populacji chorych z NET wynosiła 0,9% (95% CI: 0,1; 6,3);</li> <li>Obliczony w oparciu o badania dla populacji pacjentów leczonych sunitynibem parametr ryzyka względnego wynosił: 2,39 (95% CI: 0,12; 49,41);</li> <li>Autorzy analizowanego przeglądu zwracają uwagę na znaczący wzrost ryzyka wystąpienia zakrzepicy tętniczej związanej z leczeniem sunitynibem.</li> </ul>

R <sub>sys</sub>	Cel przeglądu	Dane dotyczące wyszukiwania	Kryteria włączenia/wyłączenia (metodyka)	Analizowane punkty końcowe	Wyniki i wnioski*
Vakilavas 2010 [22]	Wpływ terapii inhibitorami VEGF (bewacizumab, sunitynib, sorafenib) na częstość występowania powikłań sercowo-naczyniowych	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przeszukano bazy danych: PubMed (opublikowane do grudnia 2008);</li> <li>Przegląd badań prospektywnych oraz innych danych literaturowych i badań obserwacyjnych dotyczących interwencji oraz punktów końcowych.</li> </ul>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Badania prospektywne faz I-III dotyczące inhibitorów VEGF aktualnie zatwierdzonych przez FDA (bewacizumab, sunitynib, sorafenib).</li> </ul>	<p>Badania oceniające wystąpienie następujących punktów końcowych z zakresu oceny bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nadciśnienie;</li> <li>Toksyczności związane z mięśniem sercowym (zaburzenia czynności skurczowej lewej komory, niewydolność mięśnia sercowego, zawał mięśnia sercowego);</li> <li>Epizody zakrzepowo-zatorowe (zawał serca, zatorowość płucna, udar mózgu).</li> </ul>	<p>Do przeglądu włączono badania* przeprowadzone na populacji pacjentów z nowotworami różnego typu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>3 badania kohortowe fazy I;</li> <li>7 badań kohortowych fazy II;</li> <li>2 badania kohortowe fazy III.</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>Do przeglądu systematycznego włączono łącznie 1178 pacjentów z nowotworami różnego typu leczonych sunitynibem (55 pts z badania fazy I, 546 pts z badania fazy II oraz 577 pts z badania fazy III)*;</li> <li>W przeglądzie ocenie poddano działania niepożądane związane z układem sercowo-naczyniowym stopnia 3. lub 4. związane z zastosowanym leczeniem (wyniki pochodzą z prospektywnych prób klinicznych faz I-III);</li> <li>Łącznie odnotowano 81 epizodów związanych z nadciśnieniem, 16 epizodów związanych z zaburzeniem czynności skurczowej lewej komory (4 pts wyłączone z badania fazy I z sunitynibem ze względu na obniżoną LVEF), oraz 14 zdarzeń dotyczących powikłań zakrzepowych/krwawieniowych*;</li> <li>Nadciśnienie <math>\geq</math> 3. stopnia toksyczności występowało łącznie u 6,9% pts poddanych terapii sunitynibem (7,3%, 7,5% i 6,2% odpowiednio z badań fazy I, II i III);</li> <li>Zaburzenia czynności skurczowej lewej komory <math>\geq</math> 3. stopnia toksyczności występowały łącznie u 1,4% pts leczonych sunitynibem (3,6%, 1,3% i 1,2% odpowiednio z badań fazy I, II i III); w trzech badaniach obserwacyjnych odnotowano niewydolność serca u 3%, 8% i 15% pts;</li> <li>Nie odnotowano epizodów zakrzepowo-zatorowych w badaniach fazy III, a w pozostałych badaniach łącznie występowały u średnio 5,5% pts (badania fazy I) oraz 2% pts (badania fazy II), czyli łącznie u 1,2% pts stosujących analizowaną w raporcie interwencję;</li> <li>Wczesne rozpoznanie komplikacji związanych z układem sercowo-naczyniowym oraz indywidualne podejście odnośnie zastosowania terapii sunitynibem może wpłynąć na polepszenie wyników klinicznych dotyczących ww. działań niepożądanych oraz tolerancji ocenianego leku.</li> </ul>

R <sub>sys</sub>	Cel przeglądu	Dane dotyczące wyszukiwania	Kryteria włączenia/ wyłączenia (metodyka)	Analizowane punkty końcowe	Wyniki i wnioski*
Je 2009 [23]	Ocena wpływu leczenia sunitynibem lub sorafenibem na częstość wystąpienia epizodów krwawień u pacjentów nowotworowych	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przeszukano bazy danych: Pubmed (opublikowane w latach od stycznia 1966 do kwietnia 2009) oraz abstrakty konferencyjne z ASCO i ESMO (z lat 2004-2009);</li> <li>Przeglądnięto najbardziej aktualne ulotki producentów leków;</li> <li>Słowa kluczowe użyte w wyszukiwaniu: „human studies”, „clinical trial”, „sorafenib”, „BAY43-9006”, „sunitinib”, „SU11248”;</li> <li>Zastosowany limit: język angielski.</li> </ul>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Badania fazy II i III, badania rozszerzonego dostępu (EAP- <i>expanded access programmes</i>);</li> <li>Prospektywne próby kliniczne na pacjentach z nowotworami leczonych sunitynibem lub sorafenibem;</li> </ul> <p>Z 23 badań włączonych do metaanalizy 11 badań dotyczyło sunitynibu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>2 badania fazy III (GIST i RCC);</li> <li>9 badań fazy II (w tym 1 badanie na pts z pNET oraz 1 na pts z rakiem trzustki) lub EAP.</li> </ul>	<p>Epizody krwawienne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Siniaki lub wybroczyny;</li> <li>Krwotok z nosa;</li> <li>Krwawienie do oka;</li> <li>Krwawienie z przewodu pokarmowego;</li> <li>Krwawienie z dziąseł;</li> <li>Krwawienie z miejsca iniekcji;</li> <li>Krwawe wymioty;</li> <li>Krwiomocz;</li> <li>Krwiopłucie;</li> <li>Krwawienia niespecyficzne;</li> <li>Krwiak opłucnej;</li> <li>Smoliste stolce;</li> <li>Obfite miesiączki;</li> <li>Krwawienie maciczne;</li> <li>Plamica;</li> <li>Krwotok z odbytnicy;</li> <li>Krwotok pozaotrzewnowy;</li> <li>Krwawienie domózgowe;</li> <li>Krwawienie z pochwy.</li> </ul>	<p>Z 23 badań włączonych do metaanalizy 11 badań dotyczyło sunitynibu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>2 badania fazy III (GIST i RCC);</li> <li>9 badań fazy II (w tym 1 badanie na pts z pNET oraz 1 na pts z rakiem trzustki) lub EAP.</li> <li>Najbardziej powszechnie występowały krwawienia z nosa (11 prób klinicznych), krwawienia (7 prób) oraz krwotoki (5 prób). Miejsca krwawienia zostały podane w niewielu próbach, co utrudniło analizę różnicującą poszczególne typy krwawień;</li> <li>Użyte w badaniach schematy dawek sunitynibu były zgodne z zaleceniami FDA (50 mg/d) dla wskazań GIST i MRCC oraz dla pNET w ciągłej dawce 37,5 mg/d ;</li> <li>Obliczenia ryzyka względnego bazowały na liczbie 577 pts otrzymujących sunitynib oraz 462 pts w grupie placebo, natomiast analiza częstości zdarzeń opierała się na 3455 pts leczonych sunitynibem;</li> <li>Epizody krwawienne (wszystkich stopni toksyczności NCI) wystąpiły u 19,3% (95% CI: 13,0; 27,5) chorych poddanych terapii sunitynibem, natomiast epizody krwawienne wysokiego stopnia (≥ 3. stopnia) wystąpiły u 3% (95% CI: 1,3; 6,8) pts leczonych sunitynibem;</li> <li>Obliczone ryzyko względne wystąpienia krwawień (wszystkich stopni toksyczności) wyniosło 2,12 (95% CI: 0,60; 7,47) z p = 0,244, natomiast RR wystąpienia krwawień wysokiego stopnia wyniosło 1,73 (95% CI: 0,30; 10,02) z p = 0,543 w grupie pacjentów stosujących sunitynib;</li> <li>Analiza statystyczna nie wykazała różnic znamiennych statystycznie w ocenie ww. punktów końcowych;</li> <li>Próba analizy wpływu czasu trwania leczenia na częstość wystąpienia epizodów krwawiennych nie została przeprowadzona z uwagi na brak danych (z wyjątkiem 1 badania, w którym odnotowano dwukrotny wzrost częstości wystąpienia analizowanych epizodów w okresie ponad 6 miesięcy);</li> <li>Podsumowując, istotnym jest monitorowanie pacjentów pod względem możliwości wystąpienia u nich epizodów krwawiennych, zwłaszcza tych wysokiego stopnia toksyczności.</li> </ul>

R <sub>sys</sub>	Cel przeglądu	Dane dotyczące wyszukiwania	Kryteria włączenia/wyłączenia (metodyka)	Analizowane punkty końcowe	Wyniki i wnioski*
Lipworth 2009 [24]	<p>Epidemiologia, analiza kliniczna, histopatologia, modele patogenezы oraz postępowanie w przypadku erytrodyzestezji dloniowo-podeszwowej (zespół ręka-stopą, HFS).</p> <p>Ocena częstości występowania HFS u pacjentów leczonych sorafenibem lub sunitynibem</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przeszukano bazy danych: Pubmed oraz abstrakty konferencyjne z ASCO (badania kliniczne opublikowane w latach 1974 – 2008);</li> <li>Słowa kluczowe użyte w wyszukiwaniu: „hand-foot syndrome”, „hand-foot skin reaction”, „palmar-plantar erythrodysesthesia”, „acral erythema”, „Burgdorf reaction”, „sorafenib”, „axitinib”, „sunitinib”, „chemotherapy”, „capecitabine”, „cisplatin”, „cytarabine”, „doxorubicin”, „fluorouracil”, „methotrexate”;</li> <li>Zastosowany limit: język angielski.</li> </ul>	<p>Do przeglądu włączono badania* przeprowadzone na populacji pacjentów z nowotworami różnego typu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>5 badań fazy II (3 badania na populacji z RCC, 1 z GIST i 1 z rakiem okrężnicy odbytnicy);</li> <li>2 badania fazy III (RCC i GIST).</li> </ul>	<p>Badania oceniające wystąpienie zespołu ręka-stopą (HFS) związanego z zastosowaniem lekiem.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>We wszystkich włączonych badaniach dawka sunitynibu wynosiła 50 mg/d;</li> <li>W sumie 1000 pts otrzymujących leczenie sunitynibem zostało włączonych do przeglądu;</li> <li>Częstość wystąpienia zespołu ręka-stopą (ogółem wszystkich stopni) związanych z terapią sunitynibem wahała się od 10-28%, przy czym epizody 3. stopnia toksyczności odnotowano u 4-7% pacjentów (w 2 badaniach II fazy autorzy nie podali częstości zdarzeń HFS stopnia 3.);</li> <li>Czas rozwoju HFS notowany od rozpoczęcia leczenia (dowolnego) wahał się w granicach od doby do 10 miesięcy, z średnim czasem wynoszącym od 6 do 126 dni;</li> <li>HFS (po raz pierwszy opisany 30 lat temu) jest powszechnym działaniem niepożądanym, często ograniczającym dawkę zastosowanego leku. Autorzy przeglądu potwierdzają, iż w przypadku pojawienia się epizodów HFS zaleca się zmniejszenie dawki sunitynibu do 12,5 mg/dobę;</li> <li>W przypadku działania niepożądanego 3. stopnia toksyczności wymagane jest przerwanie leczenia; większość badań (łącznie z sorafenibem) donosi, że wznowienie terapii z zastosowaniem dawki pierwotnej powoduje nawrót choroby (HFS), choć u niektórych pacjentów po powrocie do leczenia bez zmniejszenia dawki nie odnotowano nawrotu HFS;</li> <li>Nie odnotowano długoterminowych następstw obecności omawianego działania niepożądanego w czasie trwania okresu obserwacji (follow-up);</li> <li>Udoskonalenie rozpoznania i leczenia HFS mogą przyczynić się do zmniejszenia dyskomfortu pacjenta, polepszenia jego jakości życia i redukcji przerw w leczeniu.</li> </ul>



R <sub>sys</sub>	Cel przeglądu	Dane dotyczące wyszukiwania	Kryteria włączenia/ wyłączenia (metodyka)	Analizowane punkty końcowe	Wyniki i wnioski*
Zhu 2009 [25]	Ocena wpływu zastosowanego leczenia sunitynibem na ryzyko wystąpienia nadciśnienia i dysfunkcji nerek	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przeszukano bazy danych: <i>MEDLINE</i> (w latach 1966 – lipiec 2007);</li> <li>Manualnie przeszukano wszystkie abstrakty zawierające słowo kluczowe „sunitinib” prezentowane na corocznych konferencjach ASCO w latach 2004-2007;</li> <li>Wykonano niezależne wyszukiwanie przy użyciu bazy <i>the Web of Science</i>;</li> <li>Słowa kluczowe: „sunitinib”, „SU11248”, „sutent”, „cancer”, „hypertension”;</li> <li>Limit: język angielski, badania na ludziach.</li> </ul>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Prospektywne próby kliniczne fazy II i III oraz rozszerzonego dostępu na pacjentach nowotworowych;</li> <li>Pacjenci leczeni sunitynibem w dawce ciągłej (37,5 mg/d) lub przerywanej w 6 tyg. cyklach (50 mg/d przez 4 tyg. + 2 tyg. przerwy);</li> </ul> <p>Kryteria wyłączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Badania fazy 1 (z powodu różnorodności stosowanych dawek analizowanej interwencji).</li> </ul>	<p>Badania oceniające wystąpienie następujących punktów końcowych z zakresu oceny bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nadciśnienie w stopniach toksyczności NCI CTCAE od 1 do 4;</li> <li>Wzrost poziomu kreatyniny w stopniach toksyczności NCI CTCAE od 1 do 4.</li> </ul>	<p>Do przeglądu włączono 13 badań:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>2 próby randomizowane fazy III (GIST i RCC);</li> <li>2 próby rozszerzonego dostępu (GIST i RCC);</li> <li>9 prób fazy II (nowotwory różnego typu).</li> </ul> <p>Do analizy włączono łącznie 4999 pts z RCC oraz z innymi nowotworami;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Częstość wystąpienia nadciśnienia ogółem oraz wysokiego stopnia toksyczności u pacjentów poddanych terapii sunitynibem wynosiły odpowiednio 21,6% (95% CI: 18,7; 24,8) oraz 6,8% (95% CI: 5,3; 8,8);</li> <li>Stosowana interwencja związana była z istotnym wzrostem ryzyka wystąpienia: nadciśnienia wysokiego stopnia toksyczności: RR (95% CI) = 22,72 (4,48; 115,29), <math>p &lt; 0,001</math> oraz dysfunkcji nerek: RR (95% CI) = 1,36 (1,20; 1,54), <math>p &lt; 0,001</math> w porównaniu z grupami kontrolnymi;</li> <li>Zaleca się monitorowanie pacjentów pod kątem wystąpienia u nich ww. działań niepożądanych oraz adekwatny sposób leczenia tej grupy pacjentów.</li> </ul>

R <sub>sys</sub>	Cel przeglądu	Dane dotyczące wyszukiwania	Kryteria włączenia/ wyłączenia (metodyka)	Analizowane punkty końcowe	Wyniki i wnioski*
Rosenbaum 2008 [26]	Ocena wpływu leczenia sunitynibem na częstość wystąpienia dermatologicznych działań niepożądanych (dADRy)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przeszukano bazy danych: Pubmed, MEDLINE, Cochrane Library, Cochrane Controlled Trials Register oraz EMBASE (opublikowane do 30 czerwca 2007);</li> <li>Abstrakty konferencyjne z ASCO; abstrakty i slajdy posterowe z sympozjum 2007 roku (<i>Prostate Cancer, Gastrointestinal Cancers</i>);</li> <li>Słowa kluczowe: „sunitinib”, „SU11248”, „Sutent®” oraz „skin” (strona Pfizer);</li> <li>Limity na ludzi i badania (MEDLINE); ludzi, artykuły, badania jakościowe i leczenia (EMBASE).</li> </ul>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Próby kliniczne fazy I, II i III zawierające dane dotyczące występowania co najmniej 1 z analizowanych punktów końcowych.</li> </ul>	<p>Badania oceniające wystąpienie następujących punktów końcowych z zakresu oceny bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Reakcje związane z wystąpieniem HFS;</li> <li>Zmiany skórne (zmiana koloru skóry, wysypka, suchość skóry ze świądem, zapalenie skóry);</li> <li>Fototoksyczność;</li> <li>Zmiany barwy włosów;</li> <li>Łysienie i zmiany paznokciowe;</li> <li>Działania niepożądane ogółem (wszystkich stopni toksyczności) oraz AEs 3. lub 4. stopnia toksyczności NCI-CTC AE</li> </ul>	<p>Do przeglądu włączono 20 badań:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>12 prób klinicznych fazy II i III (3 z GIST, 6 z przerzutowym RCC, 1 z nowotworem pęcherza moczowego, 1 z leczonym rakiem żołądka fazy IV oraz 1 z rakiem wątrobowokomórkowym);</li> <li>8 prób fazy I (różne typy nowotworów).</li> <li>W 9 badaniach fazy II i III stosowano dawki sunitynibu 50 mg/d podawane cyklicznie, a w 3 pozostałych dawkę 37,5 mg/d w sposób ciągły; w badaniach fazy I dawki były zróżnicowane od 12,5 – 150 mg/d;</li> <li>Metaanaliza wykazała wystąpienie: reakcji związanych z HFS u 19% pts (5% stopnia 3-4), zmiany koloru skóry u 28% pts (brak zdarzeń stopnia 3-4), suchości skóry u 16% pts (1% stopnia 3-4), wysypki u 13% pts (1% stopnia 3-4), zapalenia skóry u 8% pts (2% stopnia 3-4), zmiany barwy włosów u 10% pts (brak zdarzeń stopnia 3-4), łysienia u 6% pts (brak zdarzeń stopnia 3-4) i fototoksyczności u &lt; 0,1% pts; tylko 1 próba fazy I doniosła o zmianach paznokciowych (linijne wybroczyny podpaznokciowe) występujących u 25% pts;</li> <li>Istnieje w dalszym ciągu konieczność doprecyzowania zaleceń leczenia opartych na wiarygodnych dowodach naukowych celem polepszenia jakości życia pacjentów i zoptymalizowania uzyskanych wyników klinicznych.</li> </ul>

R <sub>sys</sub>	Cel przeglądu	Dane dotyczące wyszukiwania	Kryteria włączenia / wyłączenia (metodyka)	Analizowane punkty końcowe	Wyniki i wnioski*
Sivendran 2012 [33]	<p><b>Cel:</b> Ocena wpływu leczenia leków z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej związanych z receptorami VEGF na częstość AEs zakończonych zgonem.</p>	<p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> od 01-01-2001 r. do 30-05-2011 r.</p> <p><b>Przeszukane bazy:</b> Pubmed (01-01-2001 r. - 30-05-2011 r.), abstrakty konferencyjne z ASCO (od stycznia 2000 r. do 30-05-2011 r.), <i>clinical trials</i>;</p> <p><b>Słowa kluczowe:</b> sorafenib, nexavar, BAY43-9006, sunitinib, sutent, SU11248, pazopanib, vortient, GW786034, vandetanib, caprelsa, ZD6474.</p>	<p><b>Populacja:</b> pacjenci nowotworowi;</p> <p><b>Interwencja:</b> sunitinib, sorafenib, pazopanib, vandetanib;</p> <p><b>Komparatory:</b> placebo, BSC, terapia standardowa</p> <p><b>Metodyka:</b> badania RCT II i III fazy (badania RCT wobec placebo, BSC, SC);</p> <p><b>Język:</b> angielski.</p>	<p>Badania oceniające wystąpienie AEs zakończonych zgonem oraz związanych z zastosowanym leczeniem (nie dotyczy działań niepożądanych zakończonych zgonem w wyniku np. progresji choroby etc.).</p>	<p><b>Włączone badania:</b> do przeglądu włączono 13 prób klinicznych: 8 badań III fazy oraz 5 badań II fazy (wstępnie zidentyfikowano 190 potencjalnie związanych publikacji). 1 próba kliniczna (RCT) dotyczyła sunitynibu stosowanego w pNET – <i>Raymond 2011</i> (włączone do raportu IA).</p> <p>Do metaanalizy włączono 5164 dorosłych pacjentów.</p> <p><b>Wyniki:</b> Wynik metaanalizy dla oceny działań niepożądanych zakończonych zgonem (FAEs) wg NCI CTCAE z wykorzystaniem modelu <i>random</i> wyniósł: RR (95% CI) = <b>1,64 (1,16; 2,32)</b>, <b>p = 0,01</b>.</p> <p><b>Wnioski:</b> Powyższa analiza wykazała, że inhibitory kinazy tyrozynowej znamienne statystycznie zwiększają ryzyko wystąpienia działań niepożądanych zakończonych zgonem (<i>fatal adverse events</i>) u pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową. Należy jednak podkreślić, iż dane dotyczące sunitynibu w oparciu o włączone badanie <i>Raymond 2011</i>, w którym odnotowano po jednym przypadku FAEs w grupie ocenianej interwencji i w grupie kontrolnej (RR (95% CI) = 0,99 (0,06; 15,55), p = 0,99), wskazują na brak znamienności statystycznej w ocenie omawianego punktu końcowego.</p>

\*Dane dotyczą jedynie analizowanej interwencji jaką jest sunitinib;

^Zgodnie z CTC AE (*The Common Terminology Criteria For Adverse Events wersja 3*) lub *Common Toxicity Criteria (wersja 2) National Cancer Institute*;

LVEF – *The Left Ventricular Elevation Fraction*

FDA – *The Food And Drug Administration*

VEGF – czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (*Vascular Endothelial Growth Factor*)

EAP – programy rozszerzonego dostępu (*Expanded Access Programmes*)

ASCO – *The American Society Of Clinical Oncology*

ESMO – *The European Society Of Medical Oncology*

RCC – rak trzustki (*Renal Cell Carcinoma*)

GIST – nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego odporne na leczenie imatinibem;

NET – nowotwory neuroendokrynnie

FAEs – działania niepożądane zakończone zgonem (*fatal adverse events*)

### 7.7.3. Analiza profilu bezpieczeństwa na podstawie badań wtórnych

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania publikacji odnaleziono trzy opracowania wtórne (Aparicio-Gallego 2011 [27], Maitland 2008 [28], Gupta 2011 [34]), w których poddano ocenie wpływ leczenia sunitynibem na częstość wystąpienia sercowo-naczyniowych działań niepożądanych (m.in. nadciśnienie oraz niewydolności serca) u pacjentów z nowotworami neuroendokrynnymi w stadium zaawansowanym lub z przerzutami.

#### 7.7.3.1. Aparicio-Gallego 2011 [27]

W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono jedno opracowanie wtórne (Aparicio-Gallego 2011), w którym autorzy zwracają szczególną uwagę na częstość wystąpienia nadciśnienia – jednego z głównych działań niepożądanych występujących podczas terapii sunitynibem u wcześniej nieleczonych pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą nowotworową.

W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące działania niepożądanego, jakim jest nadciśnienie pogrupowane według stopni toksyczności *the Common Terminology Criteria for Adverse Events of National Cancer Institute*.

**Tabela 49**  
**Nadciśnienie pogrupowane według stopni toksyczności (Aparicio-Gallego 2011)**

Stopień toksyczności	Działania niepożądane związane z nadciśnieniem i zalecenia
0	Brak
1	Bezobjawowe, przejściowy (< 24 h) wzrost o > 20 mmHg (rozkurczowe) lub do > 150/100 mmHg, jeśli wcześniej mieściło się w granicach normy; nie wymaga leczenia
2	Nawrotowe, trwałe lub objawowy wzrost o > 20 mmHg (rozkurczowe) lub do > 150/100 mmHg jeśli wcześniej mieściło się w granicach normy; monoterapia może być wskazana
3	Wymaga więcej niż jednego leku lub bardziej intensywnej terapii niż wcześniej
4	Konsekwencje zagrażające życiu (kryzys nadciśnieniowy)

Autorzy włączonego opracowania wtórnego przedstawiają dane, iż wśród chorych leczonych sunitynibem w próbach klinicznych u 21,6% (95% CI: 18,7; 24,8) wystąpiło nadciśnienie ogółem (wszystkich stopni toksyczności), natomiast u 6,8% (95% CI: 5,5; 8,8) odnotowano nadciśnienie wysokiego stopnia toksyczności. Z włączonego opracowania wynika, iż ryzyko względne wystąpienia nadciśnienia wysokiego stopnia toksyczności znacząco wzrasta w analizowanej populacji pacjentów poddanej leczeniu sunitynibem: RR = (95% CI) = 22,72 (4,48; 115,29), (p < 0,001).

Z danych przedstawionych w próbach klinicznych fazy II i III wynika, że odnotowane przypadki nadciśnienia u pacjentów, u których podjęto terapię sunitynibem, mieściły się w zakresie od 15% do 28%, z czego 4% – 6% stanowiły przypadki nadciśnienia 3. stopnia (RR = 3,9). Takie



nadciśnienie może się pojawić wraz z rozpoczęciem terapii (podczas drugiego cyklu) oraz podczas pierwszego roku terapii. Prawidłowe skurczowe ciśnienie krwi u dorosłych wynosi  $< 120$  mmHg, a rozkurczowe  $< 80$  mmHg. Objawy nadciśnienia rozpoczynają się odpowiednio 20% i 10% wzrostem skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi.

Jest wiele czynników, które wpływają na wystąpienie nadciśnienia oraz na jego zaawansowanie, m.in:

- rodzaj leku (sunitynib, sorafenib, bewacizumab);
- używany schemat dawkowania;
- wiek pacjenta;
- obecność chorób serca.

Niedostateczne kontrolowanie nadciśnienia może prowadzić do poważnych działań niepożądanych związanych z układem sercowo-naczyniowym. Ponadto stosowanie sunitynibu może wiązać się z odwracalnym późniejszym zespołem leukoencefalopatii, który pojawia się jako drugie znaczące działanie niepożądane po nadciśnieniu.

Autorzy podkreślają, że pacjenci, u których podjęto terapię sunitynibem powinni być monitorowani pod względem wystąpienia nadciśnienia (np. w domu pacjenta) zwłaszcza podczas pierwszych 6 tygodni leczenia oraz u chorych ze skłonnościami do nadciśnienia. U pacjentów, u których obserwuje się wzrost ciśnienia krwi standardowe leczenie przeciw nadciśnieniu powinno być rozpoczęte jak najszybciej i dostosowane do terapii z użyciem sunitynibu. W przypadkach poważnego nadciśnienia (skurczowe ciśnienie krwi  $> 200$  mmHg, a rozkurczowe  $> 110$  mmHg) niektórzy badacze zalecają czasowe przerwanie leczenia sunitynibem do momentu odzyskania kontroli nadciśnienia.

#### **7.7.3.2. Maitland 2008 [28]**

Autorzy włączonego opracowania wtórnego *Maitland 2008*, dyskutują na temat toksyczności nowych leków przeciwnowotworowych, która wpływa na układ sercowo-naczyniowy, a której mechanizm jak dotąd jest nie do końca poznany. Skupiając uwagę na inhibitorach VEGF autorzy wymieniają trzy główne działania niepożądane, dotyczące układu sercowo-naczyniowego:

- wzrost ciśnienia krwi;
- zaburzenia czynności lewej komory serca;
- epizody krwawień oraz zakrzepicy.

Działanie inhibitorów VEGF powoduje przerwanie architektury mikronaczyniowej, co może prowadzić do większej kruchości naczyń kapilarnych i krwawienia. Poważne działania niepożądane związane z krwawieniem powstają na skutek zniszczenia nowotworu zlokalizowanego w pobliżu większych naczyń krwionośnych wcześniej zerodowanych przez ten nowotwór. Jak dotąd nie udokumentowano, czy inhibitory VEGF takie, jak sunitynib zwiększają wysokie już ryzyko zakrzepicy u pacjentów nowotworowych.

W celu obniżenia ryzyka toksyczności analizowanych leków na układ sercowo-naczyniowy autorzy podkreślają, że wśród badaczy prowadzących próby kliniczne istnieje potrzeba określenia zaleceń dotyczących traktowania ww. pacjentów. Takie czynniki, jak wiek i stopień zaawansowania choroby nowotworowej mogą przyczynić się do wzrostu działań niepożądanych związanych z układem sercowo-naczyniowym, co w powiązaniu z toksycznością terapii inhibitorami VEGF może prowadzić do poważnych działań niepożądanych. Badacze powinni umieć wyznaczyć, którzy pacjenci należą do grupy zwiększonego ryzyka analizowanych działań niepożądanych, a którzy są narażeni na wystąpienie poważnych działań niepożądanych.

Podsumowując, współpraca ze specjalistą kardiologiem oraz gruntowna ocena stanu pacjenta, może zapobiec wystąpieniu poważnych działań niepożądanych związanych z układem sercowo-naczyniowym.

### 7.7.3.3. Gupta 2011 [34]

W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedno opracowanie wtórne (Gupta 2011) dotyczące występowania nadciśnienia tętniczego oraz niewydolności serca po leczeniu sunitynibem.

W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące omawianego przeglądu.

**Tabela 50.**  
**Informacje dotyczące przeglądu Gupta 2011 [34]**

Informacja	Dane
<b>Cel przeglądu</b>	Ocena wpływu leczenia sunitynibu na częstość wystąpienia nadciśnienia oraz niewydolności serca.
<b>Dane dotyczące wyszukiwania</b>	Brak danych
<b>Omawiane punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nadciśnienie tętnicze</li> <li>Kardiotoksyczność (niewydolność serca)</li> </ul>
<b>Sponsor</b>	Brak danych
<b>Wyniki i wnioski</b>	<p>Sunitinib - doustny inhibitor kinazy związanej z receptorami: VEGF, PDGF, KIT, FLT-3, powoduje wystąpienie <u>nadciśnienia tętniczego</u>. Autorzy przeglądu powołują się na wyniki metaanalizy Zhu 2009 (opisana w rozdziale powyżej), do której włączono 13 badań z łączną liczbą pacjentów wynoszącą 4 999, w której stwierdza się, że częstość wystąpienia nadciśnienia ogółem (wszystkie stopnie toksyczności) oszacowano na poziomie 21,6%, natomiast częstość wystąpienia nadciśnienia w stopniu 3. lub 4. wg NCI wyniosła 6,8%.</p> <p>W omawianym badaniu wtórnym autorzy koncentrują się na ocenie takich zagadnień jak: częstość wystąpienia nadciśnienia oraz kardiotoksyczności, mechanizmie odpowiedzialnym za powstawanie kardiotoksyczności/nadciśnienia, stopniu ciężkości ww. AEs, jak również przedstawiają rekomendacje kliniczne dotyczące postępowania z pacjentami, u których wystąpiły omawiane działania niepożądane.</p> <p>Mechanizm kardiotoksyczności związany z leczeniem sunitinibem nie jest do końca jasny. Istnieją różne hipotezy na ten temat. Jest ogólnie udowodnione, że sunitinib indukuje rozwój nadciśnienia tętniczego, ale nie potwierdzono, że w ten sposób wpływa na rozwój dysfunkcji skurczowej serca. Sunitinib hamuje receptor PDGFR, którego obecność udowodniono na powierzchni kardiomiocytów i potwierdzono, że ilość jego aktywnych receptorów i przekazywane przez nie sygnały do wnętrza kardiomiocytu warunkują przeżycie tejsze komórki. Inna z hipotez zakłada, że mechanizm kardiotoksyczności sunitinibu, podawanego w dawce terapeutycznej, może być związany z hamowaniem kinazy aktywującej białko (AMPK) i kinazy z grupy kinaz rybosomalnych S6 (RSK 1). Być może nieselektywność hamowania kinaz i blokowanie innych szlaków metabolicznych przyczynia się do rozwoju kardiotoksyczności polekowej.</p> <p>Ogólnym wnioskiem przedstawionym w niniejszym opracowaniu, jest fakt, iż leczenie</p>

sunitynibem jest związane z wysoką częstością wystąpienia nadciśnienia tętniczego, oraz niższą (ale w dalszym ciągu istotną statystycznie) częstością wystąpienia niewydolności serca.

A zatem, w trakcie leczenia sunitynibem istotny jest wywiad w kierunku chorób układu sercowo-naczyniowego, gdyż odpowiedni monitoring tych chorych w trakcie terapii onkologicznej może zapobiec poważnym powikłaniom ze strony układu krążenia, które mogą skutkować zaprzestaniem kontynuacji leczenia przyczynowego.

#### **7.7.4. Opis przypadków (Grande 2011 [29], Lee 2011 [30], Zugazagoita 2012 [35])**

Przeanalizowano również 3 przypadki (*case reports*) dotyczące działań niepożądanych związanych z zastosowaniem terapii sunitynibem u pacjentki z nowotworem neuroendokrynnym trzustki (pNET) oraz u pacjenta z nieczynnym rakiem neuroendokrynnym trzustki (pNEC) z przerzutami do wątroby. Szczegółowe dane dotyczące opisu analizowanych przypadków przedstawionych w publikacjach Grande 2011 [29], Lee 2011 [30] oraz Zugazagoita 2012 [35] zostały zamieszczone poniżej.

**Tabela 51.**  
**Opis działań niepożądanych na podstawie opisu przypadków (case reports)**

Badanie	AEs	Opis przypadku pacjenta	Wnioski
Grande 2011 [29]	Zmęczenie; trombocytopenia	<p>55-letnia kobieta z przerzutowym pNET:  <b>sierpień 2002</b> - odnotowano 3-5 epizodów biegunki dziennie, ból prawej i górnej części brzucha oraz zawroty głowy; nie stwierdzono powiązania medycznego podczas wywiadu rodzinnego; podniesiony poziom enzymów wątrobowych (fosfataza alkaliczna wynosiła 319 IU/l w porównaniu z normą wynoszącą 40-120 IU/l) brak odpowiedzi na markery nowotworowe (o-fetoproteina, antygen rakowy płodowy i Ca 19-9); brak reakcji serologicznej zapalenia wątroby; USG i skany CT brzucha oraz później wykonane skany z oktreotydem wykazały powiększenie ogona trzustki oraz bogato unaczynione oba płaty wątroby sugerujące przerzuty;  <b>wrzesień 2002</b> - wykonano resekcję ogona trzustki i biopsję kilku ognisk wątrobowych; analiza patologiczna wykazała nowotwór endokrynnny ogona trzustki (z niskim indeksem proliferacyjnym Ki-67 &lt; 10%) z wielokrotnymi przerzutami do wątroby; po operacji poprawa stanu chorej i niski indeks proliferacyjny nie wymagały leczenia;  <b>lipiec 2003</b> - nawrót biegunek i progresja w wątrobie (skany CT); rozpoczęto leczenie cisplatiną (100 mg/m<sup>2</sup> w 1 dzień) i etopozydem (100 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1-3) w cyklu 21-dniowym; po 3 cyklach u chorej pojawiły się zmęczenie stopnia 3 i wymioty oraz stwierdzono progresję radiologiczną na skanach CT;  <b>wrzesień 2003</b> - rozpoczęto leczenie drugiej linii z użyciem dokсорubicyny (60 mg/m<sup>2</sup> w dniu 1) w cyklach 21-dniowych; po 6 cyklach nastąpiła stabilizacja choroby jako najlepsza odpowiedź na chemioterapię (akceptowalne wymioty i osłabienie stopnia 2);  <b>styczeń 2004</b> - wykryto progresję objawową i zaproponowano nowe leczenie oktreotydem (50 µg/d podskórnie) i interferonem alfa (5MU 3 razy/tyd. podskórnie); leczenie przerwano na skutek objawów grypopodobnych, zmęczenia i wymiotów stopnia 3 po pierwszym miesiącu leczenia; do maja 2008 udzielono BSC odnośnie paliatywnego bólu i biegunek;  <b>maj 2008</b> - pacjentka przyjęta do badania klinicznego otrzymywała lanreotyd w długodystansowym działaniu terapeutycznym (120 mg/miesiąc domięśniowo); osiągnięto odpowiedź objawową ale nie zaobserwowano wpływu radioterapii;  <b>grudzień 2008</b> - wykryto progresję choroby wątrobie i zaferowano BSC;  <b>do października 2009</b> - stopniowe pogorszenie stanu pacjenta spowodowane AEs; progresja choroby w wątrobie (skany CT); zaproponowano leczenie sunitynibem (37,5 mg/d) łącznie z oktreotydem LAR (30 mg/m-c domięśniowo); pacjentka wyraziła pisemną zgodę na leczenie; po 3 miesiącach leczenia, pomimo braku odpowiedzi w kryteriach RECIST skany CT wykazały jawny spadek w gęstości ognisk nowotworowych; zastosowanie leczenia radiologicznego dało odpowiedź w ustąpieniu biegunek i osłabienia; poziom chromograniny A obniżył się z 4345 ng/ml (przy rozpoczęciu leczenia SUN) do 410 ng/ml po 4 miesiącach leczenia SUN (norma to do 18 ng/ml); terapia SUN była dobrze tolerowana i tylko 1 tygodniowa przerwa była konieczna ze względu na pojawienie się trombocytopenii stopnia 2 oraz zmęczenia stopnia 2; następnie kontynuacja leczeniem SUN z towarzyszącą terapią z zastosowaniem oktreotydu LAR bez konieczności zmiany dawki aż do <b>września 2010 roku</b> (po 11 miesiącach od rozpoczęcia leczenia).</p>	<p>Ciągle niezdefiniowana pozostaje rola standardowej chemioterapii w leczeniu zaawansowanego wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki, choć rośnie liczba dowodów wskazujących na zwiększoną czułość pNET w porównaniu z rakowiakami względem chemioterapii. Leczenie z zastosowaniem sunitynibu pacjentów z nowotworami neuroendokrynnymi trzustki ukazało polepszony profil skuteczności klinicznej przejawiający się w takich punktach końcowych jak całkowite oraz wolne od progresji przeżycia.</p> <p>Jak dotąd nie ma bezpośrednich dowodów na podstawie badań prospektywnych, że terapia sunitynibem w połączeniu z zastosowaniem oktreotydu LAR ma efekt synergiczny w leczeniu analizowanej populacji.</p> <p>Powszechnie wiadome jest, iż leczenie sunitynibem lub sorafenibem wywołuje nasiloną martwicę w przerzutowym raku nerki, co świadczy o istotnej korzyści klinicznej, pomimo braku odpowiedzi radiologicznej wg skali RECIST.</p> <p>Analizowany przypadek 55-letniej kobiety z pNET stanowi pierwszy przypadek, który wg kryteriów <i>Choi</i> przejawia kliniczną, biochemiczną oraz radiologiczną odpowiedź na leczenie sunitynibem w połączeniu z terapią oktreotydem LAR. Odpowiedź na leczenie wg kryteriów <i>Choi</i> może być, zatem pomocna w wyborze pacjentów z potencjalnymi korzyściami względem nowej terapii z użyciem sunitynibu. Autorzy sugerują, że diagnoza wg kryteriów <i>Choi</i> powinna stanowić przyszłe kryterium przewidujące kliniczne korzyści analizowanej terapii.</p>



Badanie	AEs	Opis przypadku pacjenta	Wnioski
Lee 2011 [30]	Hipoglikemia	<p>43-letni mężczyzna z nieczynnym pNEC z przerzutami do wątroby (zdiagnozowany w 2005 r.; brak przypadków cukrzycy w wywiadzie pacjenta i rodzinnym poziom glukozy 3,44 mmol/L):</p> <p><b>do 2007 (2 lata)</b> – pacjent leczony konwencjonalną chemioterapią (powolna progresja choroby);</p> <p><b>listopad 2007</b> – rozpoczęte leczenie sunitynibem; od tego czasu – brak dalszej progresji choroby; krótko po rozpoczęciu terapii pojawiły się nawracające epizody głodu, kołatania serca, pocenia się i osłabienia podczas snu; pacjent w celu złagodzenia objawów jadł przekąski w czasie nocy; poziom glukozy nigdy nie przewyższył 5,55 mmol/L podczas leczenia;</p> <p><b>kwiecień 2010</b> – przewiezienie na izbę pogotowia chorego z utratą przytomności (poziom glukozy we krwi: 1,53 mmol/L); odzyskanie przytomności po podaniu dożylną glukozy (poziom HbA1c wynosił 5,6%); potwierdzono hipoglikemię spowodowaną endogenym hiperinsulinizmem na podstawie badania wykonanego na czczo (po 9h) - poziom glukozy: 2,28 mmol/L (poziom insuliny: 46,2 pmol/L, poziom białka-C: 1,2 nmol/L); wynik testu immuno-histochemicznego tkanki nowotworowej na obecność insuliny i autoprzeciwciał insulinowych/receptora insuliny był negatywny – potwierdzenie hipoglikemii związanej z leczeniem sunitynibem; wykonanie badań: FSIVGTT (wrażliwość na insulinę w normie, osłabienie ostrej odpowiedzi insuliny na obciążenie glukozą), CGMS (wysoki poziom glukozy po posiłkach i poważna hipoglikemia na czczo wcześniej rano – bezobjawowa); niestałość glukozy oszacowana z MAGE wynosiła 5,7 mmol/L.</p> <p>Zamiast przerwania terapii SUN zastosowano prednizolon (2,5 mg w nocy) – po 6 tygodniach terapii glukokortykosteroidowej – zanik hipoglikemii i poprawa poposiłkowej hiperglikemii (wynik potwierdzony przez obserwację CGMS); niestałość glukozy (MAGE) zredukowana do 2,0 mmol/L.</p>	<p>Zastosowanie małych dawek prednizolonu mogło zapobiec poważnej hipoglikemii i poprawić homeostazę glukozy. Nie tylko niekontrolowane wydzielanie insuliny mogło mieć wpływ na hipoglikemię, ale również względny ubytek hormonów kontregulacyjnych. W innych badaniach pacjentów z cukrzycą leczonych sunitynibem nie odnotowano przypadków zagrażającej życiu hipoglikemii. Mechanizm przeciwdziałania prednizolonu przy wywołanej terapią SUN hipoglikemii nie jest jasny. Wyjaśnienie mechanizmu wpływu sunitynibu na obniżenie poziomu glukozy jak również precyzyjniejsza identyfikacja pacjentów wysokiego ryzyka wystąpienia hipoglikemii wymaga dodatkowych badań.</p>
Zugazagoitia 2012 [35]	Ciężki krwíak okołonerkowy	<p>48-letnia kobieta z zespołem MEN 1 (MEN 1 = <i>Multiple Endocrine Neoplasia type I</i>, wcześniej określony, jako zespół MEA 1 - <i>Multiple Endocrine Adenomatosis type 1</i> lub jako zespół Wermera, jest zespołem klinicznym charakteryzującym się występowaniem nowotworów lub hiperplazji przytarczyc, trzustki i dwunastnicy oraz przysadki), u której w 2007 roku zdiagnozowano wysoko zróżnicowany nowotwór neuroendokrynną trzustki (Ki67: 12%) po operacji usunięcia ogona trzustki oraz lewej nerki.</p> <p>W sierpniu 2009 r. CT wykazało nowe przerzuty do wątroby, węzłów chłonnych i zaotrzewnowych tkanek miękkich. Pacjentka podjęła leczenie w <i>Medical Oncology Department</i>. Zastosowano leczenie interferonem alfa (5 x 10<sup>6</sup>, podskórną, trzy razy w tygodniu) oraz zastosowano scyntyografię receptorową z wynikiem negatywnym (metoda polega na podaniu dożylnym analogów somatostatyny - oktreotydu skoniugowanych z niewielkimi cząsteczkami związków organicznych (i jonami izotopów promieniotwórczych: indu 111, technetu 99m).</p> <p><b>luty 2012 r.</b> – do lutego 2010 r. pacjentka otrzymywała ww. leczeniu. W lutym 2010 r. zaobserwowano progresję choroby.</p> <p>Od tego momentu zastosowano leczenie sunitynibem w dawce wynoszącej 50 mg/d, przyjmowanym doustnie przez 4 kolejne tygodnie, po czym następowała 2-tygodniowa przerwa, co stanowi pełny cykl 6 tygodni. Po dwóch tygodniach leczenia pacjentka skarżyła</p>	<p>Autorzy opracowania stwierdzają, że powyższe działanie niepożądane najprawdopodobniej jest związane z leczeniem sunitynibem. Pacjenci otrzymujących leczenie sunitynibem powinni być monitorowani pod kątem wystąpienia zdarzeń krowotocznych. Rutynowa ocena takiego zdarzenia niepożądanego powinna obejmować pełną morfologię oraz badanie fizykalne.</p>

Badanie	AEs	Opis przypadku pacjenta	Wnioski
		<p>się bóle brzucha. W wyniku zastosowanej diagnostyki (CT) zdiagnozowano u niej obecność spontanicznego krwaka okołonerkowego bez obecnych krwawień oraz hospitalizowano. Pacjent został przyjęty do szpitala z rozpoznaniem samoistnego krwaka okołonerkowej bez aktywnego krwawienia. Urologiczny ocena została wezwana i konserwatywne podejście zostało przyjęte. Tygodni po przyjęciu, zaczęła mieć kolce gorączka do 38,5. A nadkażeń zaotrzewnowej z krwakiem została potwierdzona po zakończeniu nowego brzucha skanowania CT.</p> <p>Pacjentka została przyjęta do szpitala z rozpoznaniem samoistnego krwaka okołonerkowej bez aktywnego krwawienia. Przeprowadzono urologiczną ocenę oraz zastosowano podejście konserwatywne. Po tygodniu od przyjęcia do szpitala u pacjentki wystąpiła gorączka do 38,5°C. Przeprowadzono nowe badanie CT brzucha i zdiagnozowano nadkażenie tkanki zaotrzewnowej w okolicy krwaka. Zaleca się w dalszym ciągu leczenie zachowawcze, zważywszy, że istnieje wysokie ryzyko konieczności interwencji chirurgicznej. Zastosowano leczenie karbapeną oraz podskórną linezolidem z korzystnym efektem terapeutycznym. Leczenie sunitynibem przerwano i nie wznowiono.</p>	

FSIVGTT – frequently sam pled intravenous glucose tolerance test;

CGMS – continuous glucose monitoring system;

MAGE – mean amplitude of glycaemic excursions

## 8. PODSUMOWANIE WYNIKÓW PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

### **Analiza porównawcza efektywności klinicznej SUN+BSC z PL+BSC w leczeniu nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami) u dorosłych, u których doszło do progresji choroby**

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jedno pierwotne, wielośrodkowe badanie kliniczne (*Raymond 2011*) z randomizacją (*podtyp II A*) z podwójnym zaślepieniem spełniające kryteria włączenia do analizy. W eksperymencie bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną sunitynibu (SUN) z placebo w leczeniu nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych, zaawansowanych lub z przerzutami nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów, u których doszło do progresji choroby. Dodatkowo, w obu analizowanych grupach terapeutycznych pacjenci otrzymywali najlepsze leczenie wspomagające (*best supportive care*, BSC).

W obserwacji klinicznej *Raymond 2011* łącznie wzięło udział 171 osób, z czego 86 pts przypisano do

grupy stosującej doustnie w dawce 37,5 mg/dobę sunitynib wraz z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC), natomiast 85 pts - do grupy przyjmującej placebo, również łącznie z BSC. Z powodu wysokiej liczby zgonów oraz poważnych działań niepożądanych w grupie placebo oraz w związku z wysoką skutecznością sunitynibu w ocenie głównego punktu końcowego, jakim było przeżycie wolne od progresji choroby zgodnie z zaleceniem niezależnej Komisji ds. Monitorowania Leków analizowana próba kliniczna została przerwana. Za datę odcięcia (*date cut-off point*) przyjęto dzień 15 kwietnia 2009. Terapia trwała do wystąpienia progresji choroby, poważnego działania niepożądanego lub zgonu.

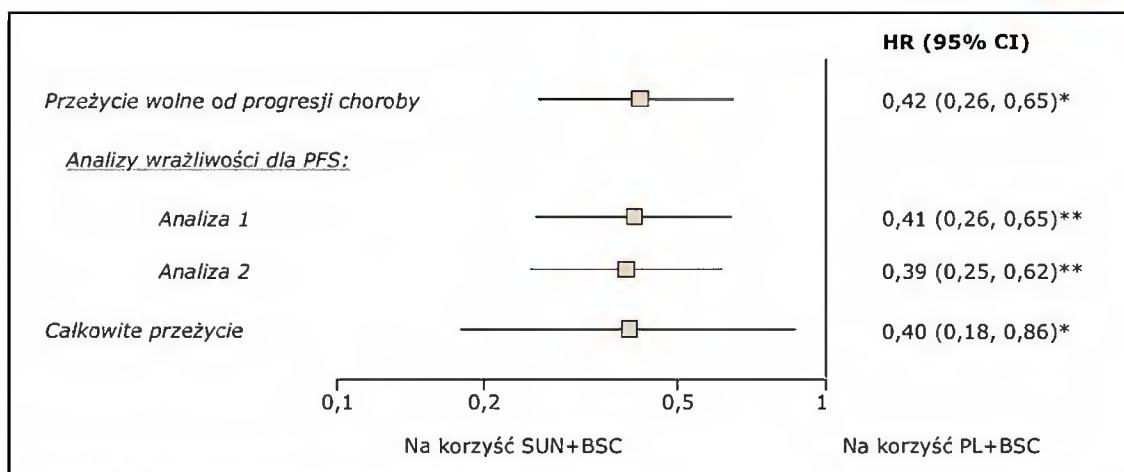
#### **Analiza skuteczności klinicznej**

##### **Przeżycie wolne od progresji choroby (analiza pierwotna, analizy wrażliwości, analizy w podgrupach) oraz czas całkowitego przeżycia (OS)**

Wyniki z badania *Raymond 2011* wskazują, że zastosowanie sunitynibu prowadzi do opóźnienia w czasie wystąpienia progresji choroby lub zgonu bez względu na przyczynę oraz redukuje prawdopodobieństwo ich wystąpienia. Mediana PFS była ponad dwukrotnie wyższa w grupie SUN+BSC (11,4 miesięcy) w porównaniu do PL+BSC (5,5 miesięcy). Na podstawie przeprowadzonej analizy wykazano istotności statystyczne na korzyść sunitynibu w ocenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) zarówno w analizie pierwotnej jak i w dwóch analizach wrażliwości.

Wyniki znamienne statystycznie na korzyść ocenianej interwencji ( $p = 0,02$ ) uzyskano również w ocenie czasu całkowitego przeżycia. Po zastosowanej terapii ryzyko wystąpienia zgonu w grupie SUN+BSC zmniejszyło się o 60% w porównaniu do tego ryzyka w grupie kontrolnej.

Należy podkreślić, iż w opinii eksperta medycznego otrzymane wyniki są wynikami istotnymi z klinicznego punktu widzenia.



\* Obliczone na podstawie dostępnych danych

\*\* Obliczone przez autorów badania Raymond 2011

Obliczony przez autorów publikacji Raymond 2011 czas całkowitego przeżycia dla populacji *intention-to-treat* wykazał różnicę znamienne statystycznie na korzyść sunitynibu i wyniósł 0,41 (95% CI: 0,19; 0,89). Otrzymany wynik jest zbieżny z wynikiem obliczonym przez autorów niniejszego raportu.

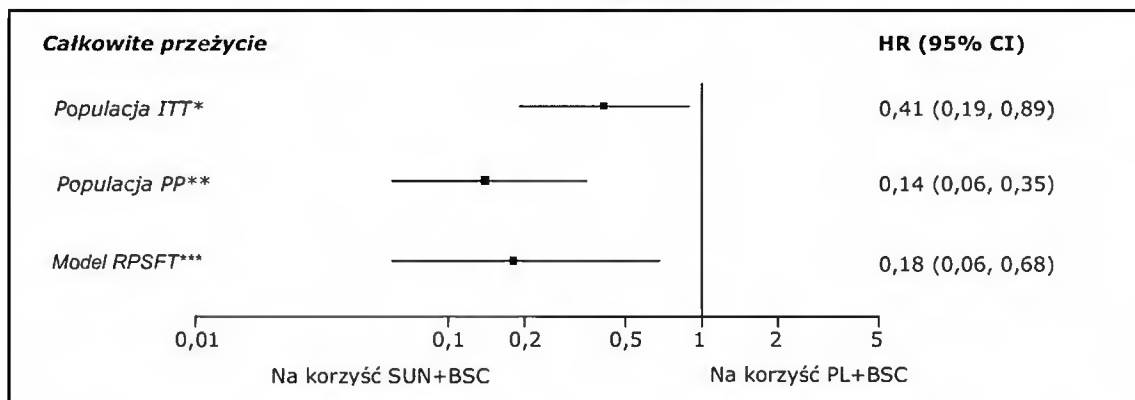
W przypadku analizy *per protocol* (PP) uzyskany hazard względny wyniósł: 0,14 (0,06; 0,35), a zatem ryzyko zgonu w grupie SUN+BSC zmniejszyło się, aż o 86% w porównaniu do grupy kontrolnej. Otrzymany wynik wykazuje znamienność statystyczną oraz kliniczną na korzyść ocenianej interwencji.

Istotną kwestią, którą należy w tym miejscu podkreślić jest fakt, iż wnioskowanie na podstawie wyników dla analizy ITT charakteryzuje się wysoką wiarygodnością wewnętrzną, ze względu na równomierny rozkład czynników zakłócających uzyskany dzięki procesowi randomizacji. Analizując wyniki dla populacji PP należy zwrócić uwagę na

możliwość nierównomiernego rozłożenia czynników zakłócających, a zatem obniżenie wiarygodności wewnętrznej (*selection bias*). Populacje te są jednak najbardziej zbliżone do populacji docelowej, a zatem wyniki uzyskane dla populacji PP charakteryzują się wysoką wiarygodnością zewnętrzną.

W celu otrzymania wyniku, w którym będzie zachowana istota randomizacji oraz uwzględniona korekta na *crossover*, autorzy badania przeprowadzili dodatkową analizę bazującą na modelu RPSFT. Wyniki uzyskane w oparciu o model RPSFT są zbliżone do wyników otrzymanych dla populacji PP i wynoszą: HR (95% CI) = 0,18 (0,06; 0,68). Oszacowanie czasu całkowitego przeżycia przy użyciu modelu RPSFT nie jest obciążone już błędem selekcji, a jedynym ograniczeniem jest relatywnie mała próba. Parametr OS oszacowany przy pomocy modelu RPSFT minimalizuje niedoszacowanie wyników dla SUN+BSC wynikające z efektu *crossover*.

Szczegółowe dane przedstawione zostały na poniższym wykresie.





\*ITT – analiza *intention-to-treat* (populacja wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji biorących udział w badaniu: SUN+BSC: 86 pts vs PL+BSC: 85 pts);

\*\*PP – analiza *per protocol* (czyli populacja chorych, w której nie uwzględniono pacjentów z grupy PL+BSC, którzy zmienili leczenie na SUN+BSC z powodu progresji choroby);

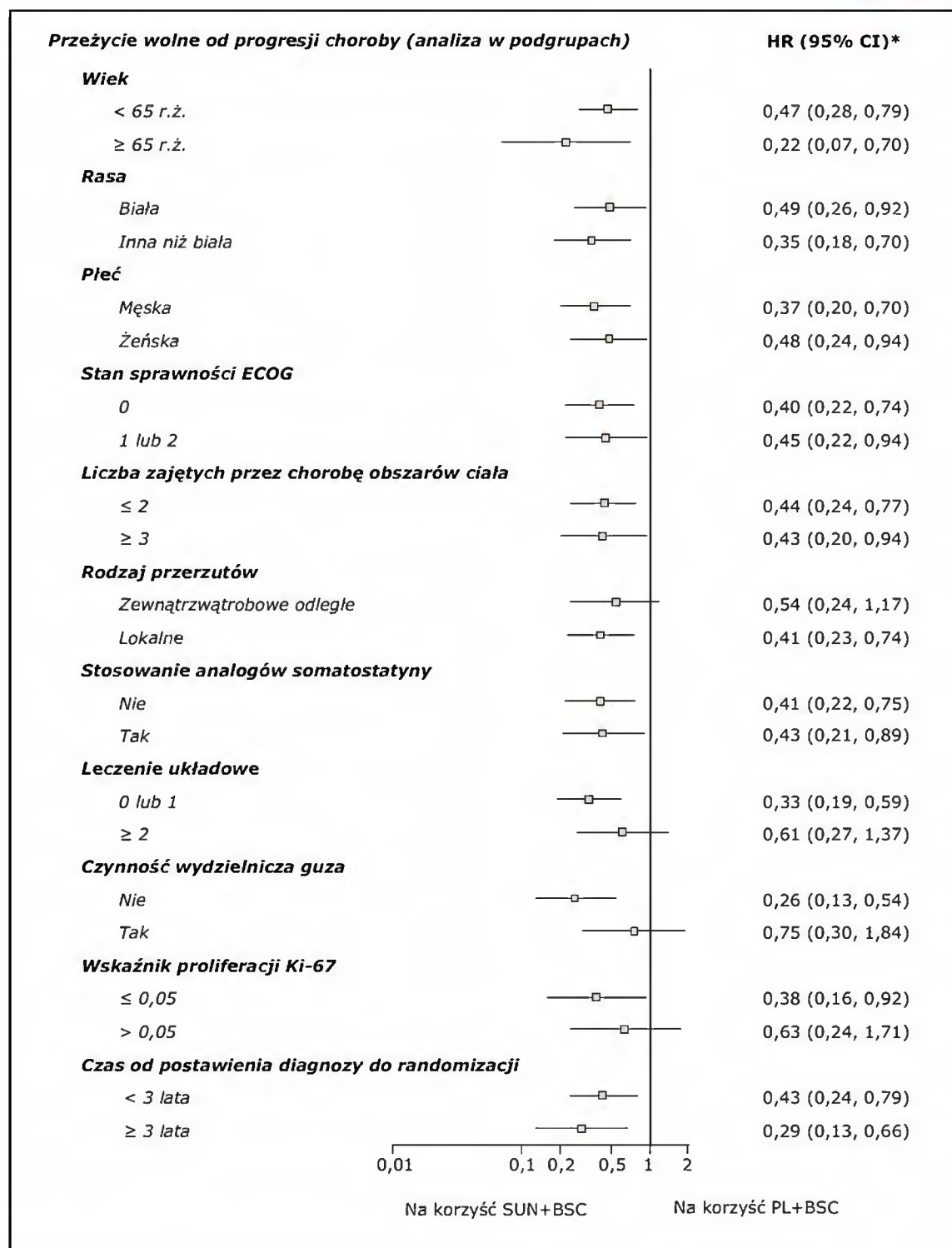
\*\*\*RPSFT - *the rank-preserving structural failure time model*

#### **Przeżycie wolne od progresji choroby – analiza w podgrupach**

Obliczone przez autorów badania *Raymond 2011* hazardy względne wykazały znamienności statystyczne na korzyść leczenia sunitynibem w przypadku pogrup pacjentów wyróżnionych ze względu na takie parametry wyjściowe jak: wiek (< 65 r.ż. oraz ≥ 65 r.ż.), rasa (biała oraz inna niż biała), płeć (męska, żeńska), stan sprawności ECOG (0 oraz 1 lub 2), liczba zajętych obszarów ciała (≤ 2 oraz ≥ 3), przerzuty lokalne, zastosowanie lub

jego brak leczenia analogami somatostatyny, brak lub jeden rzut leczenia układowego, brak czynności wydzielniczej guza, wskaźnik proliferacji Ki-67 ≤ 5% oraz czas od postawienia diagnozy do procesu randomizacji (< 3 lata oraz ≥ 3 lata).

W przypadku pozostałych podgrup nie wykazano różnic znamiennych statystycznie pomiędzy analizowanymi ramionami terapeutycznymi.



\* Obliczone przez autorów badania Raymond 2011

#### Odpowiedź na leczenie według kryteriów RECIST

Dane dotyczące wystąpienia u pacjentów odpowiedzi na leczenie określono według kryteriów RECIST wersja 1.0 (*Response Evaluation Criteria in*

*Solid Tumors version 1.0*). Mediana czasu trwania leczenia była dłuższa w grupie sunitynibu (SUN+BSC) i wyniosła 4,6 miesięcy (zakres: 0,4; 17,5)

w porównaniu do tego czasu w grupie PL+BSC wynoszącego 3,7 miesiący (zakres: 0,03; 20,2).

**Obiektywny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (OOR), czas trwania odpowiedzi na leczenie, czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie**

Jedynie wśród pacjentów leczonych sunitynibem podawanym łącznie z BSC wystąpiła obiektywna odpowiedź na leczenie (CR lub PR). Dla omawianego punktu końcowego wykazano różnice znamienne statystycznie na korzyść grupy SUN+BSC. Szansa wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie (CR lub PR) w grupie sunitynibu była ponad 18 razy większa od analogicznej szansy w grupie placebo.

Istotnym jest fakt, iż już po średnio trzech miesiącach terapii sunitynibem u pacjentów wystąpiła pierwsza odpowiedź na leczenie. Natomiast mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie w grupie ocenianej interwencji wynosiła ponad 8 miesięcy.

**Całkowita odpowiedź na leczenie, częściowa odpowiedź na leczenie, stabilizacja choroby, brak możliwości oceny**

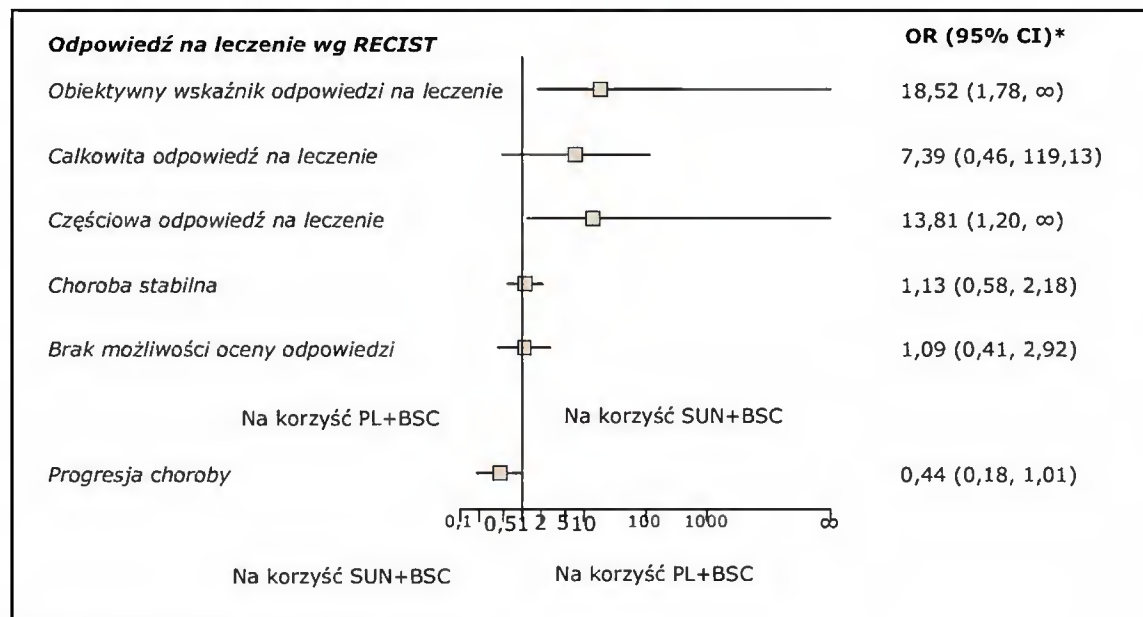
Pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi odnotowano istotne statystycznie różnice jedynie w szansie wystąpienia częściowej odpowiedzi na leczenie. Otrzymany wynik jest

korzystny dla pacjentów leczonych sunitynibem. W przypadku pozostałych poddanych punktów końcowych nie wykazano istotności statystycznych pomiędzy porównywanymi grupami.

**Progresja choroby**

W toku przeprowadzonej analizy statystycznej wynik określający jaka jest szansa wystąpienia u pacjentów progresji choroby znalazł się na pograniczu istotności statystycznej. Po przeprowadzeniu dodatkowych obliczeń wykazano

istotność statystyczną analizowanego punktu końcowego na korzyść ocenianej interwencji. Prawdopodobieństwo wystąpienia progresji choroby w grupie leczonej SUN+BSC stanowi 52% tego prawdopodobieństwa w grupie PL+BSC.



\* Obliczone na podstawie dostępnych danych

**Jakość życia według kwestionariusza EORTC QLQ-C30**

W oparciu o przeprowadzone przez autorów badania Raymond 2011 analizy statystyczne nie wykazano różnic znamienych statystycznie pomiędzy

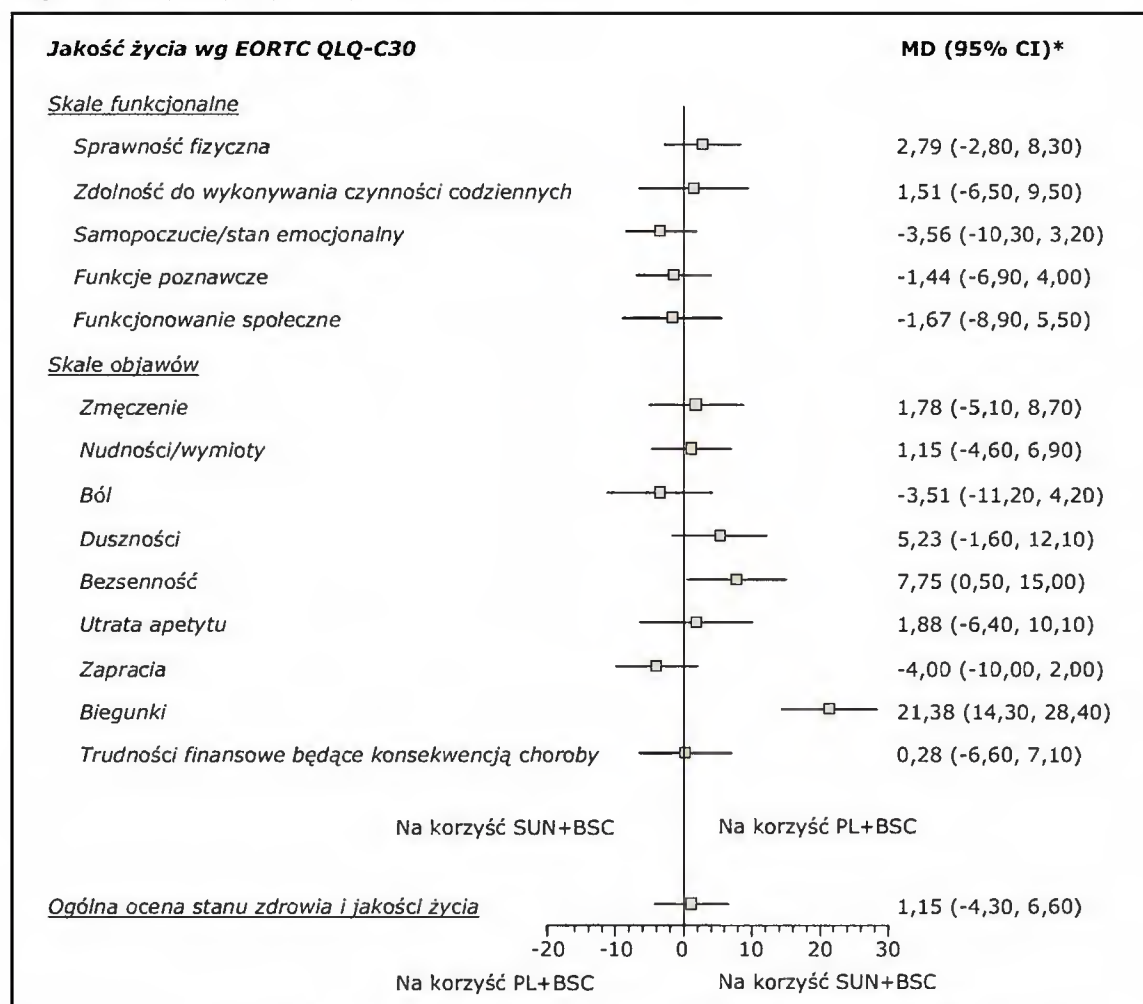
analizowanymi grupami terapeutycznymi w ogólnej ocenie stanu zdrowia oraz jakości życia (global QoL).

Na skutek zastosowanej terapii sunitynibem nie odnotowano również istotności klinicznych w pięciu domenach skali funkcjonalnej (fizyczna, czynności, emocje, społeczna, funkcje poznawcze). Nie wykazano różnic znamienych statystycznie oraz różnic znamienych klinicznie pomiędzy analizowanymi grupami w ocenie takich objawów jak: zmęczenie, nudności/wymioty, ból, duszności, utrata apetytu, zaparcia oraz trudności finansowe.

W grupie pacjentów otrzymujących terapię sunitynibem (SUN+BSC) zaobserwowano istotne pogorszenie objawów związanych z wystąpieniem biegunki. Otrzymany wynik wykazał znamieność

statystyczną oraz znamieność kliniczną na korzyść grupy kontrolnej ( $p < 0,001$ ).

Znamieność statystyczną na korzyść grupy kontrolnej odnotowano również dla objawu, jakim jest bezsenność. Powyższy wynik nie wykazuje jednak istotności klinicznej (minimalna istotna różnica nie przekroczyła 10 punktów).



\* Dane zaczerpnięte z wyników przedstawionych na stronie [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov): A Study Of Sunitinib Compared To Placebo For Patients With Advanced Pancreatic Islet Cell Tumors (NCT00428597)

## Bezpieczeństwo

### Zgony oraz rezygnacje z leczenia

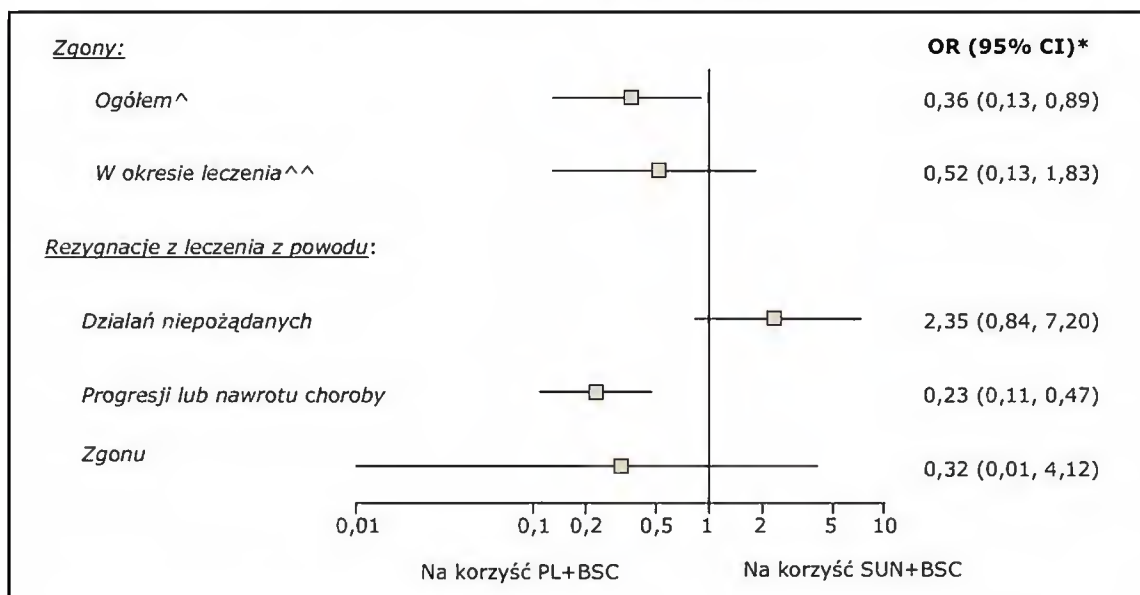
Na podstawie przeprowadzonych obliczeń różnice na korzyść ocenianej interwencji w szansie statystycznych wykazano znamienne statystycznie wystąpienia zgonów ogółem oraz rezygnacji z leczenia



z powodu progresji lub nawrotu choroby. Szansy wystąpienia analizowanych punktów końcowych w grupie SUN+BSC stanowią odpowiednio 36% oraz 23% analogicznych szans w grupie kontrolnej. Istotnym jest fakt, iż biorąc pod uwagę wąską granicę przedziału ufności parametru NNT w przypadku rezygnacji z leczenia z powodu nawrotu lub progresji choroby, można wnioskować o małych odchyleniach

wartości z próby od wartości z populacji, czyli istotności klinicznej uzyskanego wyniku.

Natomiast w przypadku pozostałych punktów końcowych poddanych analizie (zgon ogółem, rezygnacje z powodu działań niepożądanych, rezygnacje z leczenia z powodu zgonu) nie wykazano różnic znamienych statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi.



\* Obliczone na podstawie dostępnych danych

<sup>^</sup> Wynik przedstawiony dla daty odcięcia (*date cut-off point*): 15-04-2009r.

<sup>^^</sup> W okresie pomiędzy przyjęciem pierwszej dawki leku, a 28 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku

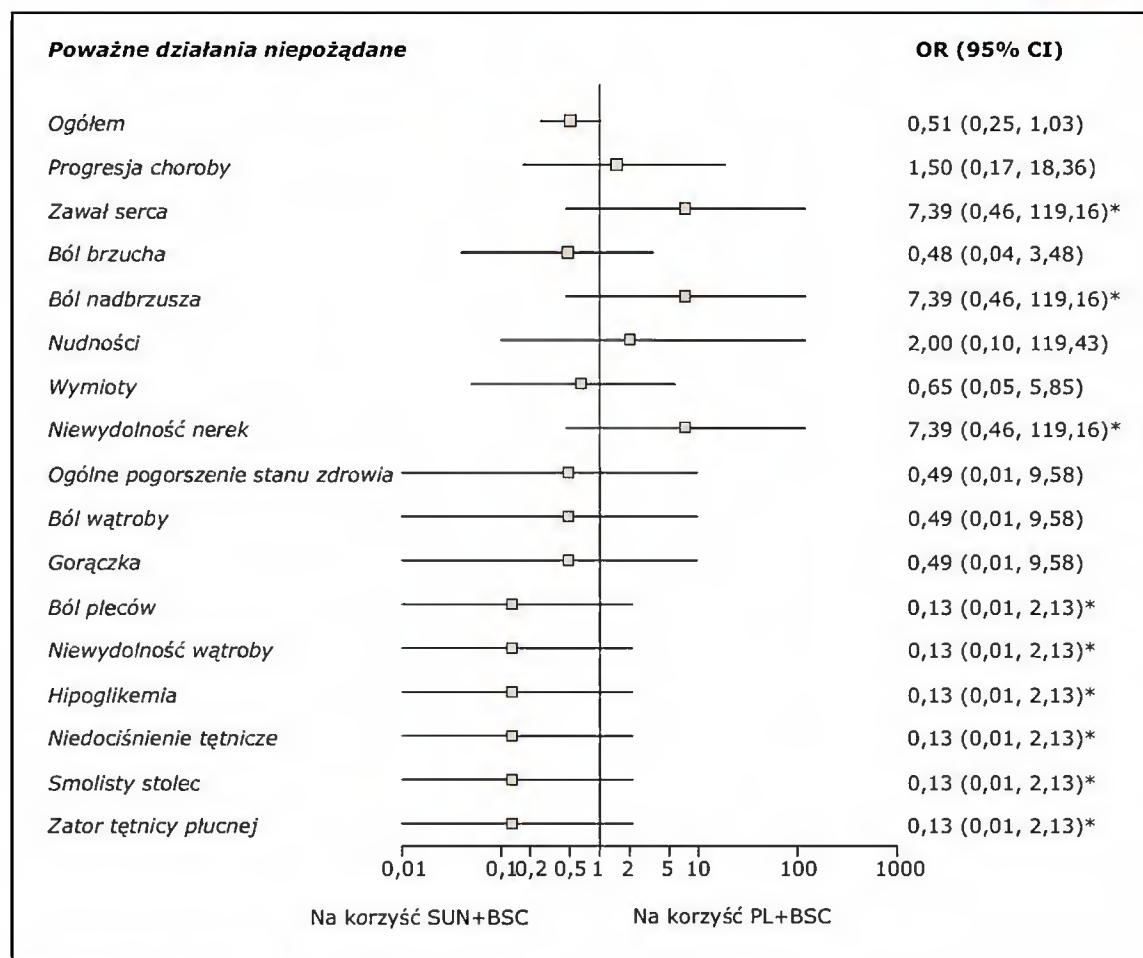
### Poważne działania niepożądane

W świetle przeprowadzonej analizy statystycznej można stwierdzić, iż sunitynib podawany łącznie z najlepszym leczeniem wspomagającym jest terapią bezpieczniejszą w porównaniu do grupy kontrolnej.

Świadczy o tym m.in. fakt, iż częstość wystąpienia poważnych działań niepożądanych ogółem była dużo niższa w grupie SUN+BSC (41,5%) w porównaniu do grupy PL+BSC (26,5%). Wprawdzie obliczony dla analizowanego punktu końcowego iloraz szans znajdował się na pograniczu istotności statystycznej, ale już parametr względny (ryzyko względne) wykazał

istotność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji.

W przypadku poszczególnych poważnych działań niepożądanych takich jak: ból wątroby, gorączka, ból pleców, hipoglikemia, ból nadbrzusza, nudności, wymioty, niewydolność nerek, ogólne pogorszenie stanu zdrowia, progresja choroby, zawał serca, ból brzucha, niewydolność wątroby, nadciśnienie tętnicze, smolisty stolec oraz zator tętnicy płucnej nie wykazano znamienności statystycznej pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi.



\* Obliczone metodą Peto

### Pozostałe działania niepożądane

Autorzy przeglądu w analizie statystycznej uwzględnili działania niepożądane 1. lub 2. oraz 3. lub 4. stopnia toksyczności NCI-CTCAE występujące najczęściej tzn. u co najmniej 15% pacjentów w grupie eksperymentalnej lub kontrolnej. Przedstawiono również dane dla analizowanych działań niepożądanych bez względu na występujący stopień toksyczności (ogółem).

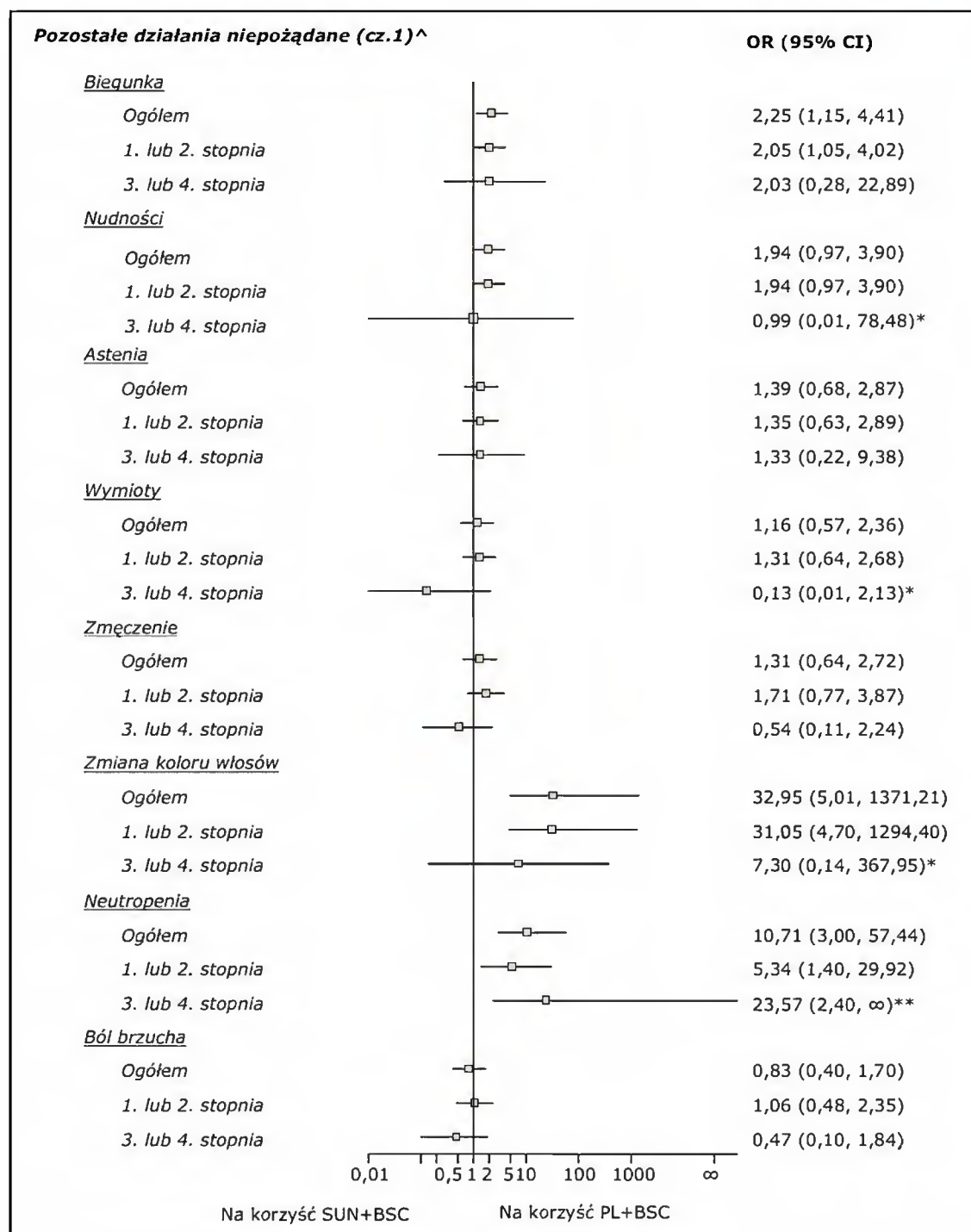
Przeprowadzona analiza statystyczna wykazała znamienności statystyczne na korzyść grupy kontrolnej w przypadku następujących działań niepożądanych: biegunka (ogółem oraz stopnia 1. lub 2.), zmiana koloru włosów (ogółem oraz stopnia 1. lub 2.), neutropenia (ogółem oraz stopnia 1. lub 2. oraz 3. lub 4.), nadciśnienie (ogółem oraz stopnia 1. lub 2. oraz 3. lub 4.), erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (ogółem oraz stopnia 1. lub 2.), zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (ogółem

oraz stopnia 1. lub 2.), zaburzenia smaku (ogółem oraz stopnia 1. lub 2.), krwawienia z nosa (ogółem oraz stopnia 1. lub 2.), wysypka (ogółem oraz stopnia 1. lub 2.) oraz trombocytopenia (ogółem).

W przypadku pozostałych działań niepożądanych obliczone ilorazy szans były nieistotne statystycznie.

Istotnym jest jednak fakt, iż znamienności statystyczne pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi analizowanych działań niepożądanych występujących w 3. lub 4. stopniu toksyczności określonej według NCI-CTCAE uzyskano jedynie dla neutropenii oraz nadciśnienia.

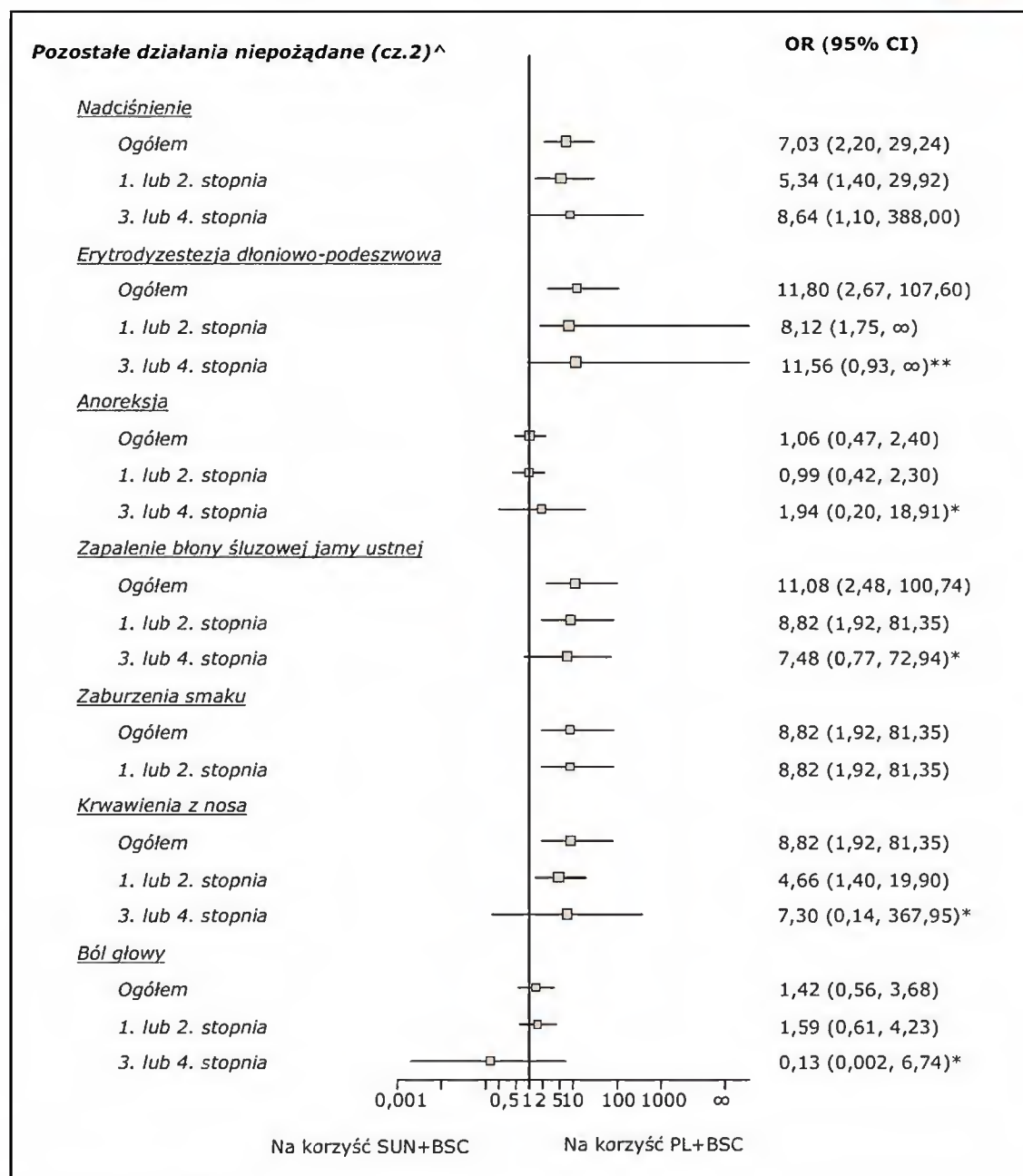
Należy także pamiętać, że w chorobach nowotworowych działania niepożądane stanowią nieodzowny element terapii, a kluczowym celem leczenia jest przedłużenie życia pacjenta oraz opóźnienie postępu choroby.



\* Obliczone metodą Peto

\*\* Obliczone metodą Mantela-Haenszla z korektą pól zerowych (M-H\*)

^Występujące, u co najmniej 15% pacjentów w grupie eksperymentalnej lub kontrolnej

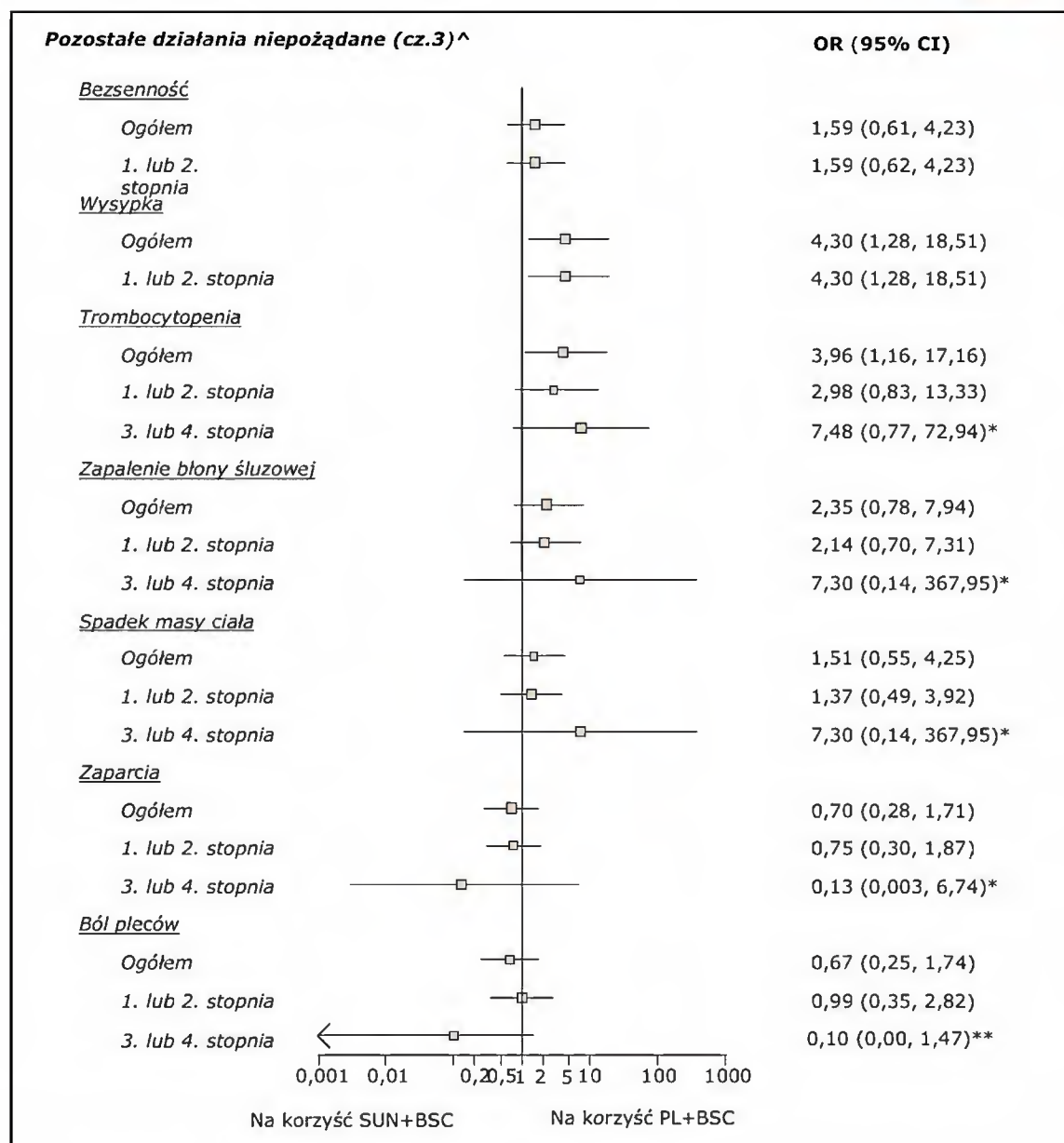


\* Obliczone metodą Peto

\*\* Obliczone metodą Mantela-Haenszla z korektą pól zerowych (M-H\*)

^Występujące u ≥ 15% pacjentów, w co najmniej jednej z analizowanych grup





\* Obliczone metodą Peto

\*\* Obliczone metodą Mantela-Haenszla z korektą pól zerowych (M-H\*)

^Występujące u  $\geq 15\%$  pacjentów, w co najmniej jednej z analizowanych grup

### Analiza porównawcza efektywności klinicznej SUN+BSC z PL+BSC w leczeniu nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami) u dorosłych, u których doszło do progresji choroby (updated data)

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w szerokim zakresie analizowała sytuację (marzec 2012 r.) odnaleziono updated data przechodzenia (crossover) pacjentów z grupy placebo (faza open-label) do włączonego badania do grupy sunitynybu. Należy podkreślić fakt, iż Raymond 2011. Dane dla czasu całkowitego przeżycia (OS) zostały przedstawione na czerwiec 2010 r. możliwość crossover istotnie wpływa na uzyskane wyniki, a w konsekwencji prowadzi do (date cut-off point). Omawiana aktualizacja niedoszacowania otrzymanego wyniku, określającego

skuteczność terapii sunitynibem. Spośród pacjentów przypisanych w procesie randomizacji do grupy PL+BSC (85 pts), 38 pts (45%) zmieniło leczenie na SUN+BSC z powodu progresji choroby oraz 21 pts (25%) z powodu zamknięcia badania.

Dodatkowo, przedstawiono dane dla PFS ocenione retrospektywnie przy użyciu BICR celem potwierdzenia wyników z publikacji *Raymond 2011*.

### Czas całkowitego przeżycia (OS)

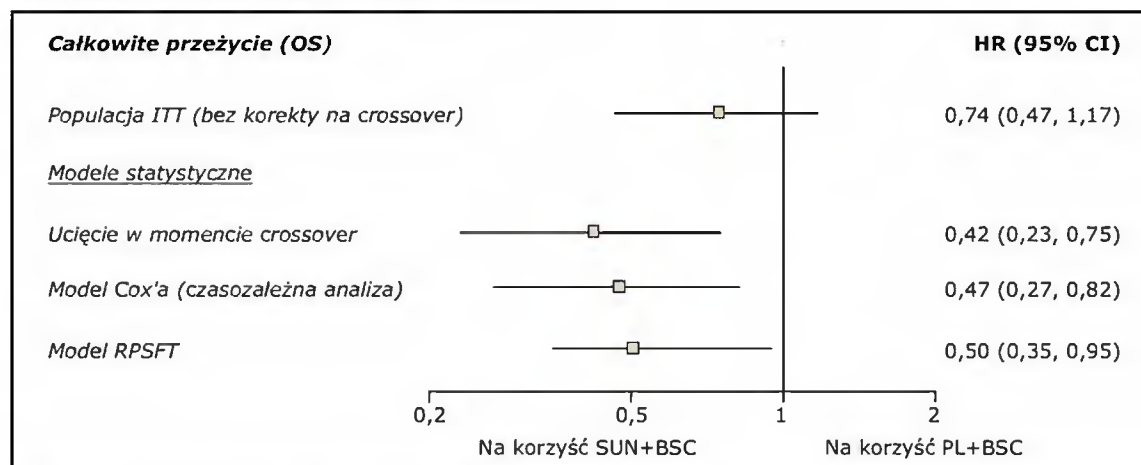
Na czerwiec 2010 r. odnotowano łącznie 73 (43%) zgony: 34 zgony w grupie sunitynibu oraz 39 zgonów w grupie PL, w której łącznie 59 pts (69%) przeszło na sunitynib. Mediana okresu *follow-up* dla omawianej analizy wyniosła 26 miesięcy (95% CI: 23,2; 27,1).

Mediana OS w grupie SUN+BSC wyniosła 30,5 miesięcy (95% CI: 20,6; NR), natomiast w grupie kontrolnej równa była 24,4 miesięcy (95% CI: 16,3; NR). Hazard względny dla omawianego okresu obserwacji wyniósł 0,737 (95% CI: 0,465; 1,168) i nie wykazuje istotności statystycznej. Brak znamienności statystycznej otrzymanego wyniku jest spowodowany faktem zmiany leczenia pacjentów z PL+BSC na SUN+BSC (*crossover*).

Celem zminimalizowania efektu *crossover*, autorzy publikacji zaproponowali 3 różne metody statystyczne. Dla omawianego okresu obserwacji wszystkie wyniki oszacowanych hazardów względnych

po zastosowaniu korekty na *crossover* wykazują różnice znamienne statystycznie na korzyść sunitynibu (np. dla modelu RPSFT uzyskany hazard względny wyniósł 0,499 (95% CI: 0,351; 0,947).

Należy podkreślić, iż możliwość przechodzenia pacjentów z grupy kontrolnej do grupy leczenia aktywnego jest sytuacją powszechną w badaniach dotyczących chorób nowotworowych, zwłaszcza w tak zaawansowanym jej stadium. Nie zagwarantowanie chorym możliwości zmiany leczenia na terapię aktywną w momencie progresji choroby byłoby wysoce nieetyczne.



### Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Na podstawie danych uwzględniających założenia metody BICR (analiza retrospektywna), mediana PFS wyniosła 12,6 miesięcy w grupie SUN+BSC vs 5,8 miesięcy w grupie PL+BSC. Analiza ta potwierdziła wyniki z publikacji *Raymond 2011*. Hazard względny dla PFS oceniony metodą BICR

wyniósł 0,315 (95% CI: 0,181; 0,546). A zatem, ryzyko wystąpienia progresji choroby lub zgonu niezależnie od przyczyny w grupie sunitynibu podawanego łącznie z BSC zmniejszyło się o 68,5% w porównaniu do tego ryzyka w grupie kontrolnej.

## 9. OCENA JAKOŚCI DANYCH WEDŁUG GRADE

Tabela 52.

Ocena jakości danych zgodnie z GRADE dla badania *Raymond 2011* (wraz z danymi *updated data*), w których porównano skuteczność SUN+BSC z PL+BSC u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, wysoko zróżnicowanym nowotworem neuroendokrynnym trzustki (w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami), u których doszło do progresji choroby

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki <sup>1,2,3,4</sup>	Jakość wyników	Waga
<b>punkt końcowy: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)</b>							
<i>Raymond 2011</i>	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń*	nie dotyczy	tak	2 <sup>a</sup>	wysoka	krytyczna
<b>punkt końcowy: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) – ocena metodą BICR</b>							
<i>Raymond 2011@</i>	wieloośrodkowe badania z randomizacją (II A)	retrospektywna ocena na podstawie BICR*	nie dotyczy	tak	2 <sup>b</sup>	niska**	ważne
<b>punkt końcowy: 6-miesięczny wskaźnik PFS</b>							
<i>Raymond 2011</i>	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń*	nie dotyczy	tak	1	średnia	krytyczna
<b>punkt końcowy: przeżycie wolne od progresji choroby (analiza wrażliwości)</b>							
<i>Raymond 2011</i>	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń*	nie dotyczy	tak	2 <sup>c</sup>	wysoka	krytyczna
<b>punkt końcowy: przeżycie wolne od progresji choroby (analiza w podgrupach)</b>							
<i>Raymond 2011</i>	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń*	nie dotyczy <sup>^</sup>	tak	-	średnia**&	ważne
<b>punkt końcowy: całkowite przeżycie - analiza ITT</b>							
<i>Raymond 2011</i>	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń*	nie dotyczy	tak	2 <sup>d</sup>	średnia <sup>^</sup>	krytyczna

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki <sup>1,2,3,4</sup>	Jakość wyników	Waga
<b>punkt końcowy: całkowite przeżycie – analiza PP</b>							
<b>Raymond 2011</b>	wiełoośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń*	nie dotyczy	tak	2 <sup>e</sup>	średnia <sup>^**</sup>	krytyczna
<b>punkt końcowy: całkowite przeżycie – model RPSFT</b>							
<b>Raymond 2011</b>	wiełoośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń*	nie dotyczy	tak	2 <sup>f</sup>	średnia	krytyczna
<b>punkt końcowy: całkowite przeżycie – updated data</b>							
<b>Raymond 2011-update</b>	kontynuacja wiełoośrodkowego badania z randomizacją (II A)	ograniczenia (open-label)	nie dotyczy	tak	2 <sup>g</sup>	niska <sup>^^</sup>	krytyczna
<b>punkt końcowy: całkowite przeżycie – 3 modele statystyczne</b>							
<b>Raymond 2011-update</b>	kontynuacja wiełoośrodkowego badania z randomizacją (II A)	ograniczenia (open-label)	nie dotyczy	tak	2 <sup>h</sup>	średnia <sup>^^^</sup>	krytyczna
<b>punkt końcowy: obiektywny wskaźnik odpowiedzi na leczenie</b>							
<b>Raymond 2011</b>	wiełoośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń*	nie dotyczy	tak	2 <sup>i</sup>	wysoka	krytyczna
<b>punkt końcowy: całkowita odpowiedź na leczenie</b>							
<b>Raymond 2011</b>	wiełoośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń*	nie dotyczy	tak	-	wysoka	ważne
<b>punkt końcowy: częściowa odpowiedź na leczenie</b>							
<b>Raymond 2011</b>	wiełoośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń*	nie dotyczy	tak	2 <sup>j</sup>	wysoka	ważne
<b>punkt końcowy: stabilizacja choroby</b>							



Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki <sup>1,2,3,4</sup>	Jakość wyników	Waga
<b>Raymond 2011</b>	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń*	nie dotyczy	tak	-	wysoka	ważne
<b>punkt końcowy: progresja choroby</b>							
<b>Raymond 2011</b>	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń*	nie dotyczy	tak	-	wysoka	krytyczna
<b>punkt końcowy: brak możliwości oceny odpowiedzi</b>							
<b>Raymond 2011</b>	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń*	nie dotyczy	tak	-	wysoka	ważne
<b>punkt końcowy: czas trwania odpowiedzi na leczenie</b>							
<b>Raymond 2011</b>	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń*	nie dotyczy	tak	-	wysoka	ważne
<b>punkt końcowy: czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie</b>							
<b>Raymond 2011</b>	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń*	nie dotyczy	tak	-	wysoka	ważne
<b>punkt końcowy: jakość życia wg EORTC QLQ-C30</b>							
<b>Raymond 2011</b>	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń*	nie dotyczy	tak	-	średnia**	krytyczna
<b>punkt końcowy: stopień dyscypliny terapeutycznej (compliance)</b>							
<b>Raymond 2011</b>	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń*	nie dotyczy	tak	-	średnia^	ważne

<sup>1</sup>Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych;

<sup>2</sup> Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym;

<sup>3</sup> Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana;

<sup>4</sup> Wykazanie zależności efektu od dawki;

@ Dane zaczerpnięte z abstraktu *Raymond 2011* oraz *Van Cutsem 2011*;

\* Nieznacznym ograniczeniem badania jest przedwczesne jego przerwanie z powodu wysokiej skuteczności SUN w porównaniu do PL oraz dużej liczby zgonów w grupie PL;

\*\* Analiza ITT niezachowana;

& Analiza w podgrupach (zaburzona istota randomizacji, możliwość przeszacowania wyników);

^ Nierównomierna liczba obserwacji uciętych (cenzurowanych) mogła poważnie obciążyć wyniki porównania, a także wpłynąć na oszacowanie HR;

^^ Wyniki bez korekty na *crossover* (niedoszacowanie wyników dla SUN);

^^^ Wyniki z korektą (modele: ucięcie w momencie *crossover* - zaburzona istota randomizacji (błąd selekcji), czaso-zależny model Cox'a - niedoszacowanie wyników dla

SUN, RPSFT - ograniczony relatywnie małą próbą;

<sup>a</sup> HR (95% CI) = 0,42 (0,26; 0,65) - ITT, HR (95% CI) = 0,18 (0,06; 0,68) - korekta na *crossover* modelem RPSFT;

<sup>b</sup> HR (95% CI) = 0,315 (0,181; 0,546);

<sup>c</sup> Analiza 1: HR (95% CI) = 0,407 (0,257; 0,646); analiza 2: HR (95% CI) = 0,393 (0,25; 0,62);

<sup>d</sup> HR obliczony przez autorów przeglądu = 0,40 (95% CI : 0,18; 0,87) ; HR przedstawiony w publikacji *Raymond 2011* = 0,41 (95% CI : 0,19 ; 0,89). Oba parametry przedstawione dla populacji ITT (niedoszacowane z powodu efektu *crossover*);

<sup>e</sup> HR dla populacji PP: 0,14 (0,06 ; 0,35), gdzie analiza ITT nie jest zachowana, ale nie uwzględniono pacjentów po *crossover*;

<sup>f</sup> HR (95% CI) = 0,18 (0,06 ; 0,68) z użyciem modelu RPSFT : zachowana istota randomizacji, uwzględniona korekta na *crossover*, ograniczenie - mała próba;

<sup>g</sup> Wynik *updated data*: HR (95% CI) = 0,737 (0,465; 1,168) - analiza ITT zachowana, efekt *crossover*: spośród pacjentów przypisanych w procesie randomizacji do grupy placebo (85 pts), 38 pts (45%) przeszło na leczenie sunitynibem z powodu progresji choroby oraz 21 pts (25%) z powodu zamknięcia badania;

<sup>h</sup> Wyniki dla 3 metod statystycznych: HR (95% CI) = 0,416 (0,230; 0,752) - korekta ucięcie w momencie *crossover*, HR (95% CI) = 0,468 (0,268; 0,818) - korekta modelem Cox'a, HR (95% CI) = 0,499 (0,351; 0,947) - korekta modelem RPSFT;

<sup>i</sup> RR (95% CI) = 16,80 (2,12; ∞);

<sup>j</sup> RR (95% CI) = 12,85 (1,59; ∞).

**Tabela 53.**  
Ocena jakości danych zgodnie z GRADE dla badania *Raymond 2011*, w których porównano bezpieczeństwo SUN+BSC z PL+BSC u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, wysoko zróżnicowanym nowotworem neuroendokrynnym trzustki (w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami), u których doszło do progresji choroby

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki <sup>1, 2, 3</sup>	Jakość wyników	Waga
<b>punkt końcowy: zgony ogółem</b>							
<i>Raymond 2011</i>	wiełosrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	2 <sup>b</sup>	wysoka	krytyczna
<b>punkt końcowy: zgony w okresie leczenia</b>							
<i>Raymond 2011</i>	wiełosrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	wysoka	krytyczna
<b>punkt końcowy: rezygnacja z leczenia z powodu działań niepożądanych</b>							
<i>Raymond 2011</i>	wiełosrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	wysoka	krytyczna
<b>punkt końcowy: rezygnacja z leczenia z powodu progresji lub nawrotu choroby</b>							
<i>Raymond 2011</i>	wiełosrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	2 <sup>b</sup>	wysoka	krytyczna
<b>punkt końcowy: rezygnacja z leczenia z powodu zgonu</b>							
<i>Raymond 2011</i>	wiełosrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	wysoka	krytyczna
<b>punkt końcowy: poważne działania niepożądane</b>							
<i>Raymond 2011</i>	wiełosrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	średnia*	krytyczna

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki <sup>1,2,3</sup>	Jakość wyników	Waga
<b>punkt końcowy: pozostałe działania niepożądane</b>							
<b>Raymond 2011</b>	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	2 <sup>c</sup>	średnia*	ważne

<sup>1</sup>Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych;

<sup>2</sup>Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym;

<sup>3</sup> Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana;

<sup>4</sup> Wykazanie zależności efektu od dawki;

\*Analiza ITT niezachowana. Wyniki przedstawione na populację *safty*, czyli wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji, którzy przyjęli conajmniej 1 dawkę leku;

<sup>a</sup> RR (95% CI) = 0,42 (0,21; 0,85);

<sup>b</sup> RR (95% CI) = 0,40 (0,25; 0,61);

<sup>c</sup> Neutropenia ogółem: RR (95% CI) = 7,90 (2,68; 24,08); neutropenia 1. lub 2. stopnia: RR (95% CI) = 4,61 (1,49; 14,62); neutropenia 3. lub 4. stopnia: RR (95% CI) = 20,75 (2,66; ∞); nadciśnienie ogółem: RR (95% CI) = 5,43 (2,08; 14,65); nadciśnienie 1. lub 2. stopnia: RR (95% CI) = 4,61 (1,49; 14,62); nadciśnienie 3. lub 4. stopnia: 7,90 (1,33; 48,20); erytrodyestezja dłoniowo-podeszwowa ogółem: RR (95% CI) = 9,39 (2,56; 35,64); erytrodyestezja dłoniowo-podeszwowa 1. lub 2. stopnia: RR (95% CI) = 6,92 (1,84; 26,79); zapalenie błony śluzowej jamy ustnej ogółem: RR (95% CI) = 8,89 (2,41; 33,87); zapalenie błony śluzowej jamy ustnej 1. lub 2. stopnia: RR (95% CI) = 7,41 (1,98; 28,56); zaburzenia smaku ogółem: RR (95% CI) = 7,41 (1,98; 28,56); wysypka ogółem: RR (95% CI) = 3,70 (1,36; 10,32); trombocytopenia ogółem: RR (95% CI) = 3,46 (1,26; 9,71). Neutropenia 3. lub 4. stopnia również wykazuje bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym. Brak RR, z uwagi na zastosowaną metodę obliczeniową (M-H\*).



## 9.1. Wnioski z analizy efektywności klinicznej w oparciu o badania RCT

Celem raportu jest odpowiedź na pytanie: czy zastosowanie sunitynibu (Sutent®) podawanego wraz z najlepszym leczeniem wspomagającym (*best supportive care*) w leczeniu dorosłych pacjentów ( $\geq 18$  r.ż.) z nieoperacyjnym, wysoko zróżnicowanym nowotworem neuroendokrynnym trzustki (w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami), u których doszło do progresji choroby jest terapią skuteczniejszą oraz bezpieczniejszą w porównaniu z placebo podawanym w połączeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym?

Przeprowadzona analiza statystyczna była przeprowadzona w oparciu o randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie *Raymond 2011* oraz o niez zaślepioną aktualizację tego badania (*Raymond 2011 - update*), w których pacjenci z grupy kontrolnej (PL+BSC) mieli możliwość zmiany leczenia (*crossover*) na terapię z użyciem sunitynibu (Sutent®) wraz z towarzyszącym leczeniem wspomagającym (SUN+BSC), jeśli wystąpiła u nich progresja choroby lub w momencie przerwania badania. Na podstawie tej analizy wykazano, iż zastosowanie SUN+BSC u chorych z nieoperacyjnym, wysoko zróżnicowanym nowotworem neuroendokrynnym trzustki (w stadium zaawansowanym lub z przerzutami), u których doszło do progresji choroby jest terapią skuteczniejszą oraz o lepszym profilu bezpieczeństwa w porównaniu do grupy PL+SUN.

Inhibitor kinazy białkowej – sunitynib, wykazuje znamienne większą skuteczność nad grupą kontrolną w ocenie przeżycia wolnego od progresji choroby, jak również czasu całkowitego przeżycia. A zatem zastosowanie sunitynibu w analizowanej populacji pacjentów prowadzi do opóźnienia progresji choroby lub zgonu bez względu na przyczynę, jak również redukuje prawdopodobieństwo ich wystąpienia. Otrzymane wyniki nie tylko świadczą o istotności statystycznej uzyskanych wyników na korzyść sunitynibu, ale zdaniem eksperta medycznego również o istotności z klinicznego punktu widzenia.

Na uwagę zasługuje również fakt, iż jedynie wśród pacjentów leczonych sunitynibem wystąpiła obiektywna odpowiedź na leczenie (CR lub PR) określona zgodnie z kryteriami RECIST (8 pts). Znamienności statystyczne na korzyść ocenianej interwencji wykazano w szansie wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie, jak również w szansie wystąpienia częściowej odpowiedzi na leczenie. Dodatkowo, wynik dla progresji choroby, określony przy pomocy parametru ryzyka względnego, również wykazał znaczącą różnicę pomiędzy analizowanymi grupami na korzyść terapii sunitynibem. Obliczone prawdopodobieństwo wystąpienia progresji choroby w grupie SUN+BSC stanowi 52% tego prawdopodobieństwa w grupie PL+BSC.

Ocena jakości życia przeprowadzona w skali EORTC-QLQ-C30 w leczeniu wysoko zróżnicowanej, nieoperacyjnej oraz zaawansowanej lub z przerzutami formy pNET u pacjentów, u których doszło do progresji choroby, nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi (SUN+BSC vs PL+BSC) w ogólnej ocenie stanu zdrowia oraz jakości życia (*Global QoL*), jak również w większości ocenianych domen. A zatem nie zaobserwowano istotnego pogorszenia jakości życia pacjentów zarówno z grupy sunitynibu (SUN+BSC), jak i z grupy placebo

(PL+BSC). Znamienności statystyczne na korzyść grupy kontrolnej zaobserwowano jedynie w przypadku objawów związanych z wystąpieniem biegunki oraz bezsenności.

W świetle przeprowadzonej analizy statystycznej można stwierdzić, iż sunitynib podawany łącznie z najlepszym leczeniem wspomagającym jest terapią bezpieczną oraz dobrze tolerowaną. Świadczą o tym znamienne statystycznie wyniki na korzyść sunitynibu w ocenie takich punktów końcowych jak: zgony ogółem, rezygnacje z leczenia z powodu progresji lub nawrotu choroby oraz poważne działania niepożądane ogółem.

Wśród pacjentów leczonych sunitynibem obserwowano natomiast wyższą niż w grupie kontrolnej częstość występowania nadciśnienia (ogółem, 1. lub 2. oraz 3. lub 4. stopnia). Po zastosowanej terapii sunitynibem odnotowano również wyższe niż w grupie kontrolnej częstości występowania takich działań niepożądanych jak: biegunka, zmiana koloru włosów, neutropenia, erytrodyzesteza dłoniowo-podeszwowa, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zaburzenia smaku, krwawienia z nosa, wysypka. Warto zwrócić uwagę na fakt, iż w większości przypadków analizowane działania niepożądane, zwłaszcza te wykazujące znamienność statystyczną, były działaniami niskiego stopnia toksyczności według NCI-CTCAE (1. lub 2. stopnia) Znamienność statystyczną na korzyść grupy PL+BSC dla wyższych stopni toksyczności (3. lub 4. stopnia) wykazano jedynie w przypadku neutropenii oraz nadciśnienia.

Należy jednak podkreślić, iż w chorobach nowotworowych działania niepożądane stanowią nieodzowny element terapii, a kluczowym celem leczenia jest przedłużenie życia pacjenta oraz opóźnienie postępu choroby.

Podsumowując, przeprowadzona analiza porównawcza efektywności klinicznej SUN+BSC z PL+BSC potwierdziła znamienne statystycznie korzyść kliniczną związaną z zastosowaniem ocenianej technologii medycznej u chorych z nieoperacyjnym, wysoko zróżnicowanym nowotworem neuroendokrynnym trzustki (w stadium zaawansowanym lub z przerzutami), u których doszło do progresji choroby. Pozytywna decyzja refundacyjna w odniesieniu do preparatu Sutent® w ww. wskazaniu umożliwi najcięższym chorym pacjentom kontynuację, a tym samym dostęp do aktywnej, bezpiecznej i skutecznej formy terapii, która przede wszystkim pozwoli na wydłużenie i poprawę jakości ich życia.

## 9.2. Wnioski z dodatkowej analizy bezpieczeństwa

Przeprowadzona dodatkowa ocena bezpieczeństwa potwierdziła, iż sunitynib stosowany doustnie w leczeniu nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (w stadium zaawansowanym lub z przerzutami) u dorosłych, u których doszło do progresji choroby jest lekiem dobrze tolerowanym, a częstość odnotowanych działań niepożądanych związanych z leczeniem jest akceptowalna.

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL dla preparatu Sutent®, jak również informacjami pochodzącymi z badań obserwacyjnych (Kulke 2008, Faivre 2006, Strosberg 2012, Barriuso 2010, Ewer 2008, Khakoo 2008, Okusaka 2012) do najczęściej występujących działań niepożądanych zaliczono: zmęczenie, zmniejszenie apetytu, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia smaku, zaburzenia

układu pokarmowego (biegunka i nudności), przebarwienia skóry, zespół ręka-stopą (erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa). Warto również wymienić ciężkie działania niepożądane związane z ocenianą interwencją: niewydolność nerek, niewydolność serca, zator tętnicy płucnej, perforacja jelita oraz krwotoki.

Analizę bezpieczeństwa uzupełniono także o dodatkowe źródła informacji, uzyskane po wprowadzeniu leku na rynek. W oparciu o informacje zawarte w ChPL ocenianej technologii medycznej można stwierdzić, że częstość występowania oraz charakter i natężenie zgłoszonych działań niepożądanych w porównaniu do danych zawartych w badaniach klinicznych nie przedstawiają nowego sygnału dotyczącego bezpieczeństwa stosowania preparatu Sutent®.

[REDACTED]

Dodatkowo, analiza profilu bezpieczeństwa na podstawie badań wtórnych potwierdziła akceptowalny profil bezpieczeństwa terapii sunitynibem, zwracając jednocześnie uwagę na zaburzenia związane z układem sercowo-naczyniowym (tj. nadciśnienie, w tym 1/3 epizodów o wysokim stopniu toksyczności, zaburzenia czynności lewej komory serca i problemy zakrzepowe) oraz czynniki wpływające na wystąpienie ww. działań niepożądanych (lek, wiek pacjenta, schemat dawkowania).

Większość analizowanych doniesień wtórnych, w tym również przeglądów systematycznych, zwraca szczególną uwagę na potrzebę monitorowania pacjentów pod względem wystąpienia działań niepożądanych związanych z układem sercowo-naczyniowym (nadciśnienia czy niewydolności serca) zwłaszcza u chorych z grupy wysokiego ryzyka (pacjenci z zastoinową niewydolnością serca lub chorobą wieńcową).

Podsumowując, w oparciu o przedstawione powyżej dane można wnioskować, iż terapia sunitynibem jest bezpieczną formą leczenia nie tylko pacjentów z wysoko zróżnicowanymi nowotworami neuroendokrynnymi trzustki, ale również w przypadku pacjentów z zaawansowanym rakiem nerki czy nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego.

## 10. OGRANICZENIA

W ocenie ograniczeń niniejszego przeglądu należy uwzględnić cechy samej analizy (przyjęte kryteria włączenia i wykluczenia badań) oraz jakość dostępnych danych wejściowych, a także zakres analizy w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego.

W niniejszym przeglądzie systematycznym uwzględniono wszystkie odnalezione badania randomizowane spełniające predefiniowane kryteria włączenia do analizy. Autorzy raportu nie włączyli do analizy głównej publikacji dostępnych jedynie w postaci abstraktów oraz doniesień konferencyjnych, ze względu na niemożliwą do przeprowadzenia ocenę wiarygodności tego typu doniesień. Metodyka raportu dopuszcza jednak włączenie do analizy danych z abstraktów lub posterów konferencyjnych będących dodatkowymi informacjami (m.in. *updated data*) do materiałów opublikowanych w pełnej wersji tekstowej.

Niniejszy przegląd systematyczny opiera się na danych pochodzących z jednej próby klinicznej – *Raymond 2011*. Wnioskowanie dotyczące efektywności klinicznej zalicza się do bardziej precyzyjnych, kiedy dostępna jest większa liczba wiarygodnych badań. W przypadku niewielkiej liczby publikacji wnioskowanie dotyczące efektu interwencji należy przeprowadzać bardzo ostrożnie. Istotnym jest jednak fakt, iż dokonanie oceny technologii medycznych w odniesieniu do leków stosowanych w chorobach rzadkich jest zagadnieniem trudnym z uwagi na częsty brak leków porównawczych oraz niewielką ilość dostępnych doniesień naukowych, wynikającą z trudności prowadzenia miarodajnych badań na niewielkich populacjach. Decyzje refundacyjne w odniesieniu do leków stosowanych w chorobach rzadkich podlegają nie tylko ocenom ekonomicznym, ale również ocenom etycznym.

Głównym ograniczeniem niniejszej analizy mogącym mieć wpływ na otrzymane wyniki jest fakt, iż włączone badanie *Raymond 2011* było eksperymentem przerwany. Zgodnie z zaleceniem niezależnej Komisji ds. Monitorowania Leków analizowana próba kliniczna została przerwana z powodu wysokiej liczby zgonów oraz poważnych działań niepożądanych w grupie placebo, jak również w związku z wysoką skutecznością sunitynybu w ocenie głównego punktu końcowego (przeżycia wolnego od progresji choroby). Za datę odcięcia (*date cut-off point*) przyjęto dzień 15 kwietnia 2009. Należy podkreślić, iż przerwanie eksperymentu może mieć wpływ na wiarygodność uzyskanych wyników.

Specyfika analizowanej jednostki chorobowej (tj. choroba nowotworowa w bardzo zaawansowanym stadium) sprawia, że protokół badania dopuszcza przejście pacjentów (*crossover*) z grupy placebo na leczenie aktywne w momencie wystąpienia u nich progresji choroby. Powyższe założenie jest podyktowane względami etycznymi. Zastosowanie *crossover* istotnie wpływa na uzyskane wyniki, wprowadzając takie błędy jak: efekt przeniesienia (*carry-over effect*) czy efekt fazy leczenia (*period effect*), mogących mieć wpływ na niedoszacowanie wyników dla ocenianej interwencji.



Podstawą analizy było opublikowane badanie *Raymond 2011*, w którym wykazano wyższość ocenianej interwencji nad grupą kontrolną, w związku z tym w analizie farmakoekonomicznej przyjęta zostanie technika koszty–efektywność oraz koszty–użyteczność.

### 10.1. Ograniczenia wyników

W niniejszym przeglądzie systematycznym uwzględniono efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające szczególną rolę w leczeniu wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki tj.: zgony, jakość życia, działania niepożądane, przeżycie wolne od progresji choroby, czas całkowitego przeżycia etc. Podczas wyboru włączonych do analizy punktów końcowych autorzy przeglądu uwzględnili opinię eksperta medycznego, dane literaturowe oraz zalecenia opracowane podczas *National Cancer Institute Neuroendocrine Tumor Clinical Trials Planning Meeting* [2].

Głównym punktem końcowym ocenianym w badaniu *Raymond 2011* jest czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS). Dodatkowo w analizie uwzględniono także: czas całkowitego przeżycia (*overall survival*), odpowiedź na leczenie (w tym: odpowiedź całkowita, częściowa), czas trwania odpowiedzi na leczenie (*duration of response*), stabilizację choroby, progresję choroby, jakość życia (EORTC QLQ-C30), zgony oraz bezpieczeństwo (rezygnacje z leczenia, działania niepożądane).

Istotnym jest fakt, iż z powodu wysokiej liczby obserwacji uciętych (cenzurowanych) mediana czasu całkowitego przeżycia (OS) zawarta w publikacji *Raymond 2011* nie mogła zostać oszacowana. Obserwacje określane, jako ucięte pojawiają się wtedy, gdy zmienna zależna zawiera czas do wystąpienia pewnego zdarzenia, a okres badań jest ograniczony i nie zawsze do tego zdarzenia dochodzi. W tym przypadku, w momencie odcięcia – kwiecień 2009 r. (*data cut-off point*) większość pacjentów uczestniczących w badaniu nadal żyła. Dodatkowo, nierównomierna liczba obserwacji uciętych (cenzurowanych) może poważnie obciążyć wyniki porównania, a także wpłynąć na oszacowanie HR.

Kontynuacja włączonego badania *Raymond 2011* (*Raymond 2011 - update*) pozwoliła na osiągnięcie mediany OS (data odcięcia: czerwiec 2010 r.) oraz przedstawienie zaktualizowanego wyniku OS. Ocena całkowitego przeżycia dla *updated data* uwzględnia odkodowane dane pacjentów (*open-label*). Należy mieć, zatem na uwadze ograniczenie wynikające z braku zastosowanego maskowania próby.

Dodatkowo, wyniki dla OS przedstawiono dla różnych populacji pacjentów (ITT, PP). Wnioskowanie na podstawie wyników dla analizy ITT (populacja wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji) charakteryzuje się wysoką wiarygodnością wewnętrzną, ze względu na równomierny rozkład czynników zakłócających uzyskany dzięki procesowi randomizacji. Analizując wyniki dla populacji *per protocol* (PP = populacja chorych, w której nie uwzględniono pacjentów z grupy PL+BSC, którzy zmienili leczenie na SUN+BSC z powodu progresji choroby) należy zwrócić uwagę na możliwość nierównomiernego rozłożenia czynników zakłócających, a zatem obniżenie wiarygodności wewnętrznej (*selection bias*). Populacje te są jednak najbardziej zbliżone do populacji docelowej, a zatem wyniki uzyskane dla populacji PP charakteryzują się wysoką

wiarygodnością zewnętrzną.

Reasumując, przy podejściu konserwatywnym, a więc zachowanej analizie ITT, możliwe jest niedoszacowanie efektu ocenianej interwencji, gdyż wśród pacjentów ocenianych w grupie PL+BSC znajdują się również pacjenci z progresją, którzy zmienili leczenie na sunitynib (przeszacowanie efektu placebo).

Celem zminimalizowania efektu *crossover*, autorzy publikacji zaproponowali 3 różne metody statystyczne: ucięcie w momencie *crossover*, model Cox'a i RPSFT. Zarówno model z ucięciem w momencie *crossover*, jak i czaso-zależny model Cox'a zaburzają istotę randomizacji (*selection bias*), która jest zachowana w modelu RPSFT. Jedynym ograniczeniem modelu RPSFT jest relatywnie mała próba zastosowana w badaniu. Model RPSFT jest rekomendowany przez takie organy oceny technologii medycznych jak: NICE (*National Institute of Clinical Excellence in the UK*) i *Tandvards-och läkemedelsförmansverket in Sweden*.

Zastosowana mediana okresu leczenia dla analizy *Raymond 2011* wyniosła odpowiednio: 4,6 miesiąca dla grupy SUN+BSC oraz 3,7 miesiące dla grupy PL+BSC. Mediana okresu obserwacji dla głównego punktu końcowego (PFS) oscylowała wokół 12 miesięcy (dane z publikacji *Raymond 2011*). Natomiast mediana okresu *follow-up* dla *updated data* wyniosła już 26 miesięcy (95% CI: 23,2; 27,1). Autorzy niniejszego przeglądu w oparciu o opinię eksperta medycznego uznali, iż jest to wystarczający okres czasu, aby móc dokonać uogólnienia na całą populację.

W celu zbadania potencjalnego wpływu rozpoznanych działań niepożądanych związanych z zastosowaną terapią (SUN) na wyniki skuteczności klinicznej (brak maskowania badaczy) zastosowano BICR skanów (trzeci niezależny radiolog) w ocenie przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS). Jednak ta ocena PFS była retrospektywna i służyła jedynie potwierdzeniu wyników PFS uzyskanych w badaniu prospektywnym.

Należy także podkreślić, iż w omawianej próbie klinicznej dozwolone było stosowanie analogów somatostatyny. Autorzy próby klinicznej *Raymond 2011* wskazują, iż ogółem 68 pacjentów (SUN+BSC: 31 pts vs PL+BSC: 37 pts) przyjmowało leczenie analogami somatostatyny (przed przystąpieniem do badania: SUN+BSC: 30 pts vs PL+BSC: 32 pts; w czasie trwania badania: Sun+BSC: 23 pts vs PL+BSC: 25 pts). Z uwagi na fakt, iż analizowane odsetki pacjentów przyjmujących dodatkowe leczenie analogami somatostatyny są zbliżone w obu porównywanych grupach terapeutycznych w wszystkich analizowanych momentach czasowych, ww. ograniczenie nie ma znaczącego wpływu na wiarygodność otrzymanych wyników oraz nie powoduje przeszacowania lub niedoszacowania uzyskanych efektów terapeutycznych w obrębie porównywanych interwencji.

## 11. DYSKUSJA

### 11.1. Wyszukiwanie

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji dla preparatu Sutent® (sunitynib) nie zastosowano limitów dotyczących jednostki chorobowej, interwencji alternatywnej oraz poszukiwanych punktów końcowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania. Nie zastosowano również ograniczeń dotyczących rodzaju publikacji, co umożliwiło identyfikację badań wtórnych oraz badań obserwacyjnych zawierających dodatkowe informacje z zakresu efektywności praktycznej oraz bezpieczeństwa w długim okresie czasu. W celu zidentyfikowania dodatkowych badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia, zostało przeanalizowane piśmiennictwo doniesień naukowych oraz opracowań wtórnych (artykułów poglądowych, przeglądów systematycznych, opracowań i metaanaliz dostępnych w medycznych serwisach internetowych), które po selekcji analizowano w postaci pełnych tekstów. Poszukiwano również badań niepublikowanych oraz badań „w toku”. W tym celu przeszukano rejestry badań klinicznych tj. [www.clinicaltrial.gov](http://www.clinicaltrial.gov).

Z niniejszego przeglądu wykluczono badania, w których leczeniu poddano pacjentów z nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego czy rakiem nerki w stadium zaawansowanym i (lub) z przerzutami. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego preparatu Sutent® [1] sunitynib w analizowanym wskazaniu powinien być stosowany doustnie w dawce 37,5 mg/dobę w sposób ciągły. W związku z tym, wszystkie próby kliniczne, które oceniały sunitynib w innej, niż zalecana, dawce zostały wykluczone z analizy głównej. Z analizy wyłączono również badania bez randomizacji, bez grupy kontrolnej, badania I fazy oraz badania dotyczące farmakodynamiki czy farmakokinetyki.

W wyniku niezależnego przeszukiwania baz danych przez 2 osoby zidentyfikowano 1 pierwotne badanie kliniczne *Raymond 2011* z randomizacją, spełniające kryteria włączenia do niniejszego raportu. Celem analizowanej próby klinicznej była ocena efektywności klinicznej sunitynibu (Sutent®) w porównaniu z placebo w leczeniu nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (zaawansowanych lub z przerzutami) u dorosłych, u których doszło do progresji choroby. Dodatkowo, wszyscy pacjenci otrzymywali najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*, BSC).

W ramach I aktualizacji przeprowadzonej do marca 2012 r. odnaleziono dodatkowe dane w postaci doniesień konferencyjnych (abstrakty i postery konferencyjne) będące aktualizacją wyników (*updated data*) do włączonego badania *Raymond 2011*. Natomiast w ramach II aktualizacji przeprowadzonej do listopada 2012 r. odnaleziono 1 dodatkowy abstrakt *Vinik 2012* do włączonego badania *Raymond 2011*.

W procesie wyszukiwania publikacji odnaleziono także 1 pierwotne, nierandomizowane badanie kliniczne bez grupy kontrolnej (*Kulke 2008*) oceniające efektywność kliniczną sunitynibu podawanego doustnie w dawce 50 mg/dobę w cyklach 6-tygodniowych (4 tygodnie leczenia

+ 2 tygodnie przerwy) u pacjentów z zaawansowanymi nowotworami neuroendokrynnymi. Z uwagi na brak randomizacji, nieadekwatną interwencję oraz brak grupy kontrolnej powyższa próba kliniczna nie została włączona do analizy głównej niniejszego raportu. Wnioski płynące z tego badania przedstawiono zarówno w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa, jak również w dalszej części dyskusji.

Wyszukiwanie doniesień naukowych przeprowadzono pod kątem analizowanej interwencji. Pominięcie w strategii słów kluczowych dla punktów końcowych oraz rodzaju badania pozwoliło zachować wysoką czułość wyszukiwania. Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku angielskim, niemieckim, francuskim lub polskim (wytyczne AOTM) [3].

## **11.2. Wybór komparatora**

Zgodnie z wytycznymi AOTM analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być, zatem istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną. Podejmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego [3]. Powyższe kryterium wyboru komparatora jest zgodne z aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [4].

Sunitynib jest lekiem, który hamuje receptory kinazy tyrozynowej biorące udział we wzroście nowotworów, patologicznej angiogenezie, a także rozsiewie choroby nowotworowej z przerzutami [1]. Podawany w monoterapii został od niedawna zarejestrowany w leczeniu wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych, u których doszło do progresji choroby [6]. Obecnie sunitynib finansowany jest przez budżet Narodowego Funduszu Zdrowia w ramach programu zdrowotnego (lekowego) „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST), (ICD-10 C 15, C 16, C 17, C 18, C 20, C 48)”, „Leczenie raka nerki” (ICD-10 C 64) [9, 10] oraz w ramach programu chemioterapii niestandardowej w leczeniu pacjentów z NET (zgodnie ze zleceniem MZ [5]). W celu udowodnienia jego efektywności klinicznej preparat powinien być porównywany ze schematami leczenia stosowanymi w ww. wskazaniu oraz zgodnymi z wytycznymi AOTM.

Istotnym jest jednak fakt, iż dokonanie oceny technologii medycznych w odniesieniu do leków stosowanych w chorobach rzadkich jest zagadnieniem trudnym z uwagi na częsty brak leków porównawczych oraz niewielką ilość dostępnych doniesień naukowych, wynikającą z trudności prowadzenia miarodajnych badań na niewielkich populacjach. Decyzje refundacyjne w odniesieniu do leków stosowanych w chorobach rzadkich podlegają nie tylko ocenom ekonomicznym, ale również ocenom etycznym.



Zgodnie z zasadami postępowania opracowanymi przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynnych (PSGN 2008) [7, 8] w leczeniu nowotworów neuroendokrynnych przewodu pokarmowego (GEP NET) zaleca się zastosowanie między innymi:

- analogów somatostatyny (oktreotyd i lanreotyd) m.in. w leczeniu pacjentów z progresją choroby z przerzutami, nawet przy braku objawów klinicznych;
- analogów somatostatyny znakowanych Iterm-90 i Lutetem-177 w leczeniu chorych z nieoperacyjnymi nowotworami neuroendokrynnymi układu pokarmowego (*Grade C*);
- chemioterapii w leczeniu m.in. progresji wysoko zróżnicowanego nowotworu o wysokim wskaźniku proliferacji po wcześniejszym leczeniu chirurgicznym oraz progresji wysoko zróżnicowanego nowotworu o niskim wskaźniku proliferacji po wcześniejszym leczeniu chirurgicznym lub biologicznym;
- interferonu alfa w przypadku podobnych wskazań jak analogi SST (ważnym jest, że dotychczas w Polsce nie ma doświadczeń własnych z zastosowaniem interferonu alfa w GEP NET);
- wielokinazowych inhibitorów angiogenezy i proliferacji tj. sunitinib, sorafenib, temsirolimus jest obiecujące, ale wymaga potwierdzenia (wytyczne PSGN 2008 nie wymieniają ewerolimusu).

Podobnie, aktualne europejskie (ENETS 2012) [11] oraz amerykańskie (NCCN 2012) [12] rekomendacje kliniczne w ramach leczenia analizowanej grupy pacjentów wymieniają zastosowanie: chemioterapii (tj. doksorubicyna, 5-fluorouracyl, cisplatyna lub karboplatyna, etopozyd, streptozotocyna), analogów somatostatyny, sunitynibu oraz ewerolimusu (NCCN 2012, ENETS 2012 – nowa opcja) oraz analogów somatostatyny znakowanych Iterm-90 i Lutetem-177 (ENETS 2012).

Należy również wymienić pozytywną rekomendację AOTM dla ewerolimusu wydaną w październiku 2012 r. W oparciu o rekomendację AOTM nr 87/2012 z dnia 29 października 2012 r. Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, ani dokonania zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej: podanie ewerolimusu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym. Prezes Agencji, przychyłając się do stanowiska Rady Przejrzystości<sup>5</sup>, uważa za niezasadne usunięcie ewerolimusu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej [31].

A zatem, biorąc pod uwagę rekomendacje kliniczne (polskie i zagraniczne) potencjalnym komparatorem dla sunitynibu mogą być wszystkie wyżej wymienione terapie tj. ewerolimus, analogi somatostatyny (oktreotyd i lanreotyd), analogi somatostatyny znakowane Iterm-90

<sup>5</sup> Stanowisko Rady Przejrzystości nr 97/2012 z dnia 29 października 2012r. w zakresie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „podanie ewerolimusu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym”.

i Lutetem-177, interferon alfa oraz chemioterapia w skład, której wchodzić mogą takie substancje czynne jak: doksorubicyna, 5-fluorouracyl, cisplatyna lub karboplatyna, etopozyd, streptozotocyna.

Należy jednak podkreślić, iż jedynie analogi somatostatyny (oktreotyd, lanreotyd oraz znakowane Itrem-90 i Lutetem-177) oraz ewerolimus<sup>6</sup> (preparat Afinitor®) mają zarejestrowane wskazanie w leczeniu guzów neuroendokrynnych trzustki [5]. Ponadto, analogii somatostatyny<sup>7</sup>, interferon alfa i chemioterapia (potencjalne komparatory) mają inne drogi podania niż sunitynib (sunitinib i ewerolimus podawane są doustnie w formie tabletek/kapsułek).

Istotnym jest również fakt, iż w wyniku przeprowadzonego przeglądu dostępnej literatury oraz wyszukiwania publikacji, aktualnie nie ma badań typu *head to head*, w których oceniano efektywność kliniczną sunitynibu w porównaniu z wyżej wymienionymi technologiami alternatywnymi w leczeniu nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (w stadium zaawansowanym lub z przerzutami) u dorosłych, u których doszło do progresji choroby. Jedynym odnalezionym badaniem jest próba kliniczna *Raymond 2011*, w której oceniano efektywność kliniczną sunitynibu podawanego łącznie z najlepszym leczeniem wspomagającym (ang. *best supportive care*, BSC) w porównaniu z placebo podawanym również łącznie z BSC w leczeniu nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych (w stadium zaawansowanym lub z przerzutami) nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych, u których doszło do progresji choroby. Istotnym jest fakt, iż część pacjentów z ww. próby klinicznej przyjmowała również analogi somatostatyny.

Mając na uwadze wytyczne postępowania klinicznego, opinię eksperta oraz dane dotyczące rejestracji preparatów w Polsce w poniższej tabeli przedstawiono interwencje (zarówno ocenianą interwencją, jak i technologie alternatywne) stosowane w leczeniu wysoko zróżnicowanych pNET u dorosłych pacjentów, u których doszło do progresji choroby [5, 9].

**Tabela 54**  
**Oceniana interwencja oraz technologie dla niej alternatywne wg statusu rejestracyjnego oraz dostępności w Polsce w leczeniu wysoko zróżnicowanych pNET [5, 9]**

Interwencja	Rejestracja w Polsce we wskazaniu pNET	Refundacja w Polsce w pNET	Tryb finansowania	Źródła danych
Sunitynib	tak	brak danych	Program lekowy: „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST), (ICD-10 C 15, C 16, C 17, C 18, C 20, C 48)”, „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)”. W ramach programu chemioterapii niestandardowej w leczeniu pacjentów z NET (zgodnie ze zleceniem MZ).	[5, 9]

<sup>6</sup> Zarejestrowane wskazanie w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym.

<sup>7</sup> Oktreotyd (Sandostatin®; roztwór do wstrzykiwań lub koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) oraz oktreotyd (Sandostatin LAR®) i lanreotyd (Somatuline PR®) w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, jak również lanreotydu (Somatuline Autogel®; roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce).

Interwencja	Rejestracja w Polsce we wskazaniu pNET	Refundacja w Polsce w pNET	Tryb finansowania	Źródła danych
<b>Ewerolimus</b>	tak	brak danych	Leki dostępne w aptece we wskazaniu: „Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku”, „Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku - u dzieci do 18 roku życia”, „Stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek”. Program lekowy: „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)”.	[5, 9]
<b>Chemioterapia</b>	nie	tak*	Streptozotocyna, 5-fluorouracyl, dokсорubicyna; cisplatylna lub karboplatyna, etopozyd: w ramach chemioterapii nowotworów, za wyjątkiem streptozotocyny.	[5, 7, 8]
<b>Długodziałające analogi somatostatyny</b>	tak	tak**	Oktreotyd i lanreotyd: Leki dostępne w aptece we wskazaniu: „Akromegalia”, „Leczenie objawów hipersekcji występujących w przebiegu nowotworów neuroendokrynnych”, „Leczenie guzów wydzielających insulinę”, „Leczenie hyperinsulinizmu u dzieci do 18 roku życia” katalog substancji. W ramach chemioterapii nowotworów.	[5, 7, 8]
<b>Analogi somatostatyny znakowane Itrem-90 i Lutetem-177</b>	tak	brak danych	brak danych	[5]

bd - brak danych (nie otrzymano informacji z NFZ w związku z czym nie można stwierdzić, że niniejsze substancje stosowane są w przedmiotowym wskazaniu [5]); \*w ramach katalogu chemioterapii (brak informacji o streptozotocynie), \*\* w ramach wykazu leków refundowanych (leczenie objawów hipersekcji występujących w przebiegu nowotworów neuroendokrynnych; Leczenie guzów wydzielających insulinę oraz leczenie hyperinsulinizmu u dzieci do 18 roku życia) [9].

A zatem, zgodnie z ww. danymi nie można stwierdzić, czy substancje zawierające ewerolimus oraz analogi somatostatyny znakowane Itrem-90 i Lutetem-177 są refundowane w Polsce w przedmiotowym wskazaniu (brak informacji z NFZ).

Podsumowując, sunitynib jest lekiem o wysokiej skuteczności stanowiącym nową wartość w leczeniu nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (w stadium zaawansowanym lub z przerzutami) u dorosłych, u których doszło do progresji choroby. Nie należy, zatem mówić o jego zastąpieniu przez interwencję alternatywną, lecz o postępie w leczeniu oraz nowych możliwościach terapeutycznych z udziałem ww. leku. Opinia eksperta z raportu AOTM (AOTM-OT-431-20/2011) [5], potwierdza, że zgodnie z aktualną wiedzą medyczną nie ma technologii alternatywnej, która może zastąpić technologię wnioskowaną.

Należy dodatkowo podkreślić, iż przeprowadzanie analizy HTA dla chorób występujących rzadko, do których niewątpliwie należy analizowana jednostka chorobowa związane jest z istotnymi ograniczeniami doboru grupy, z którą ma być porównywana oceniana interwencja.

Zgodnie z opinią eksperta medycznego standardem leczenia w tak zaawansowanym stadium choroby nowotworowej jest możliwość pełnego dostępu pacjentów do najlepszego leczenia



wspomagającego (ang. *best supportive care*, BSC)<sup>B</sup> w skład, które wchodzi m.in. leczenie przeciwbólowe (opioidy oraz niesteroidowe leki przeciwzapalne), leczenie przeciwwymiotne oraz przeciwbiegunkowe, zastosowanie inhibitorów pompy protonowej, nawadnianie pozajelitowe (dożylne).

W oparciu o przeanalizowane informacje na temat: aktualnych polskich standardów leczenia analizowanej populacji pacjentów, praktyki klinicznej, wytycznych AOTM oraz opinii eksperta medycznego za adekwatny komparator dla ocenianej interwencji rozpatrywany na etapie tworzenia analizy problemu decyzyjnego można uznać wszystkie wymienione technologie alternatywne. Jednak biorąc pod uwagę zarejestrowane wskazania, różne drogi podania, brak informacji o refundacji w Polsce w przedmiotowym wskazaniu (dotyczy ewerolimusu, analogów somatostatyny znakowanych Itrem-90 i Lutetem-177) oraz braku badań *head to head* porównujących SUN z wyżej wymienionymi technologiami alternatywnymi zdecydowano, że komparatorem dla ocenianej interwencji będzie najlepsze leczenie wspomagające (BSC).

A zatem, w niniejszym raporcie najlepsze leczenie wspomagające (BSC) stanowi komparator dla ocenianej przez nas interwencji. Powyższy wybór został potwierdzony opinią eksperta medycznego w drodze konsultacji bezpośrednich.

### 11.3. Subpopulacje

Populację docelową stanowią pacjenci powyżej 18 roku życia z nieoperacyjnym, wysoko zróżnicowanym nowotworem neuroendokrynnym trzustki (zaawansowanym lub z przerzutami), u których doszło do progresji choroby.

W przypadku punktu końcowego czas przeżycia wolny od progresji choroby (*progression-free survival*) analizowano również podgrupy (subpopulacje) w oparciu o parametry charakterystyki wyjściowej pacjentów tj.: wiek, rasa, płeć, stan sprawności ECOG, liczba zajętych przez chorobę obszarów ciała, obecność przerzutów, stosowanie analogów somatostatyny, liczba wcześniejszych terapii układowych, wskaźnik proliferacji Ki-67, czynności wydzielnicza guza, czas od diagnozy do randomizacji oraz zastosowanie leczenia układowego.

Należy zaznaczyć, iż wyodrębnienie subpopulacji może spowodować zaburzenie istoty randomizacji, a zatem wystąpienie błędu selekcji. Z kolei otrzymane wyniki mogą charakteryzować się ograniczoną wiarygodnością.

### 11.4. Wiarygodność zewnętrzna (odniesienie)

Włączanie pacjentów do badania opiera się na ściśle sprecyzowanych kryteriach, które są często rygorystyczne. Kryteria te muszą być rozpatrywane przed ekstrapolowaniem wyników badania na populację generalną. Z tego względu istotne jest, aby oceniać podobieństwo pomiędzy

<sup>B</sup> Należy jednak podkreślić, iż zgodnie z opinią eksperta medycznego leczenie wspomagające jest bardzo zróżnicowane oraz w dużym stopniu zależy od stanu zdrowia pacjenta (standardem w BSC uznaje się leczenie przeciwbólowe).



badaną populacją a populacją docelową, biorąc pod uwagę cechy kliniczne i demograficzne pacjentów. Wiarygodność zewnętrzna dotyczy możliwości uogólniania wniosków z badania tj. w jakim stopniu wnioski wyciągnięte na podstawie badanej próby można odnieść do większej populacji w dłuższym horyzoncie czasowym i w warunkach rutynowej praktyki klinicznej.

Populację docelową niniejszego raportu mają stanowić dorośli pacjenci (tj. powyżej 18 r.ż.) z nieoperacyjnym, wysoko zróżnicowanym nowotworem neuroendokrynnym trzustki (w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami), u których doszło do progresji choroby.

Wybrana populacja jest zgodna z populacją włączoną do badania *Raymond 2011*, stanowiącego podstawę niniejszej analizy. Wyżej wymieniona populacja pacjentów jest także zgodna z populacją określoną w projekcie programu lekowego dla sunitynibu: „Leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki” [30] oraz populacją, której dotyczy wniosek refundacyjny.

Natomiast zgodnie z ChPL [1] preparat Sutent® jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z wysoko zróżnicowanym nowotworem neuroendokrynnym trzustki nieoperacyjnym lub z przerzutami, u których doszło do progresji choroby.

A zatem populacja wnioskowana (docelowa) i rejestracyjna różnią się w zastosowanych sformułowaniach. Należy jednak wyraźnie podkreślić, iż z klinicznego punktu widzenia ww. populacje są ze sobą zbieżne. Wynika to z faktu, iż wszyscy pacjenci kwalifikujący się do leczenia sunitynibem należą do grupy pacjentów nieoperacyjnych. Niemożność przeprowadzenia operacji jest podyktowana dwoma czynnikami: zbyt dużymi rozmiarami guza lub obecnością przerzutów rozsianych w ciele pacjenta (opinia eksperta medycznego przeprowadzona na drodze konsultacji bezpośrednich).

Autorzy niniejszego przeglądu przeprowadzili ocenę efektywności klinicznej porównywanych interwencji w oparciu o wyniki randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania klinicznego *Raymond 2011*. Z powodu wysokiej liczby zgonów oraz poważnych działań niepożądanych w grupie placebo oraz w związku z wysoką skutecznością sunitynibu w ocenie głównego punktu końcowego, jakim było przeżycie wolne od progresji choroby zgodnie z zaleceniem niezależnej Komisji ds. Monitorowania Leków analizowana próba kliniczna została przerwana. Za datę odcięcia (*date cut-off point*) przyjęto dzień 15 kwietnia 2009. *Updated data* zostały przedstawione dla daty odcięcia określonej na czerwiec 2010 r.

W oparciu o charakterystykę wyjściową pacjentów zakwalifikowanych do udziału we włączonym badaniu (*Raymond 2011*) można wnioskować, iż populacje wyjściowe analizowane w powyższym eksperymencie są zbliżone pod względem większości cech demograficznych i klinicznych.

Populacja pacjentów analizowana w niniejszym przeglądzie została ograniczona kryteriami włączenia (określonymi bardzo precyzyjnie) do rozpatrywanego badania klinicznego. Populacja pacjentów uwzględniona w badaniu *Raymond 2011* jest zbieżna z populacją docelową.

Zastosowane we włączonej próbie klinicznej leczenie trwało do wystąpienia udokumentowanej progresji choroby według kryteriów RECIST (wersja 1.0), poważnego (nieodpuszczalnego) działania niepożądanego lub zgonu. Mediana czasu trwania terapii w grupie SUN+BSC wyniosła 4,6 miesięcy

(zakres: 0,4; 17,5) i była dłuższa w porównaniu do tego czasu w grupie PL+BSC: 3,7 miesiący (zakres: 0,03; 20,2). Zdaniem eksperta medycznego powyższy czas leczenia jest czasem wystarczającym celem uogólnienia otrzymanych wyników na populację generalną.

Na wiarygodność zewnętrzną badania składa się również to, w jakim stopniu wnioski wyciągnięte z badania odpowiadają rzeczywistości związkowi pomiędzy badanym postępowaniem a obserwowanym punktem końcowym badania.

W analizie klinicznej uwzględniono efekty zdrowotne stanowiące istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w leczeniu nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych, zaawansowanych lub z przerzutami nowotworów neuroendokrynnych trzustki (u dorosłych, u których doszło do progresji choroby), tj.: zgony, jakość życia, działania niepożądane. Podczas wyboru włączonych do analizy punktów końcowych autorzy przeglądu uwzględnili zalecenia opracowane podczas *National Cancer Institute Neuroendocrine Tumor Clinical Trials Planning Meeting* [2].

Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Oceniane w przeglądzie punkty końcowe odzwierciedlały wpływ zastosowanego leczenia sunitynybem: przedłużając życie czy pozwalając żyć bez progresji choroby. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej dotyczą specyfiki ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji.

Głównym punktem końcowym ocenianym w badaniu *Raymond 2011* jest czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS). Dodatkowo w analizie uwzględniono także: czas całkowitego przeżycia (*overall survival*), odpowiedź na leczenie (w tym: odpowiedź całkowita, częściowa), czas trwania odpowiedzi na leczenie (*duration of response*), stabilizację choroby, progresję choroby, jakość życia (EORTC QLQ-C30), zgony oraz bezpieczeństwo (rezygnacje z leczenia, działania niepożądane).

Decyzję o uznaniu ww. parametrów za punkty końcowe, które zostaną poddane ocenie, podjęto w oparciu o odnalezione doniesienia literaturowe, opinię eksperta medycznego oraz w związku z faktem, iż w badaniach klinicznych dotyczących analizowanej jednostki chorobowej stanowią one kluczowe punkty oceny nasilenia choroby oraz obrazują efektywność kliniczną zastosowanej terapii.

Podsumowując, przeprowadzona analiza efektywności klinicznej sunitynybu (wraz z najlepszym leczeniem wspomagającym) w leczeniu pacjentów z nieoperacyjnym, wysoko zróżnicowanym nowotworem neuroendokrynnym trzustki (zaawansowanym lub z przerzutami), u dorosłych, u których doszło do progresji choroby jest zgodna z założeniami przedstawionymi w analizie problemu decyzyjnego. Populacja pacjentów włączonych do analizy jest zgodna z populacją zamieszczoną w Charakterystyce Produktu Leczniczego preparatu Sutent® [1]. Przyjęty w publikacjach sposób dawkowania sunitynybu był zgodny z założeniami analizy. Porównanie skuteczności schematu SUN+BSC dokonano w oparciu o wybrany i umotywowany w analizie

problemu decyzyjnego komparator. Czas leczenia oraz wybór punktów końcowych wydaje się być słuszny i wystarczający, aby w pełni wykazać skuteczność ocenianej interwencji.

Mając na uwadze przedstawioną powyżej argumentację można uznać, iż uzyskane wyniki mają duże odniesienie do populacji generalnej.

### 11.5. Wiarygodność wewnętrzna

Odnaleziona próba kliniczna (*Raymond 2011*) oznaczona została zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych numerem II A. A zatem, stanowi poprawnie zaprojektowaną, kontrolną próbę kliniczną z randomizacją zapewniającą równowagę czynników zakłócających pomiędzy porównywanymi grupami. W procesie oceny wiarygodności badań przyporządkowano jej odpowiedni współczynnik wiarygodności EBM w skali Jadad.

Analizowana próba kliniczna *Raymond 2011* uzyskała 5 punktów w skali Jadad na 5 możliwych do zdobycia. Uzyskanie maksymalnej liczby punktów w skali Jadad świadczy o wysokiej wiarygodności wewnętrznej omawianego badania. Autorzy włączonego badania przedstawili dokładny opis zastosowanej metody zaślepienia. Wiedza, do której grupy terapeutycznej przydzieleni byli uczestnicy badania była niedostępna zarówno dla pacjentów, jak i lekarzy (kapsułki ocenianego leku oraz kontroli były identyczne w wyglądzie oraz podawane w identycznym schemacie). W omawianej próbie klinicznej została zastosowana randomizacja (1:1) centralna z zastosowaniem systemu IMPLA (system rejestracji przy pomocy internetu/telefonu). Proces randomizacji został zrównoważony pod względem kraju/regionu, w którym przeprowadzono badanie.

Autorzy publikacji nie przedstawili jednak informacji, czy dokonano utajenia procesu randomizacji (*allocation concealment*). Należy mieć, zatem na uwadze, iż wyniki uzyskane w badaniu mogą być nieznacznie przeszacowane.

Z drugiej strony, z uwagi na możliwość zmiany leczenia przez pacjentów z grupy kontrolnej na aktywną terapię sunitynibem podawaną z najlepszym leczeniem wspomagającym w momencie wystąpienia progresji choroby podczas trwania eksperymentu (*crossover*) wyniki ocenianej interwencji mogły być obciążone błędem niedoszacowania.

W badaniu klinicznym (*Raymond 2011*) założono przeprowadzenie jednej etapowej analizy efektywności klinicznej porównywanych opcji terapeutycznych (*interim analysis*). Zaplanowana z góry etapowa analiza efektywności klinicznej w oparciu o kryteria O'Briena i Fleminga zostałyby przeprowadzona w momencie wystąpienia 130 zdarzeń PFS. Powyższe dane szacunkowe nie zostały spełnione z uwagi na decyzję niezależnej Komisji ds. Monitorowania Leków o przerwaniu badania.

Komisja zarekomendowała przerwania badania (z datą odcięcia na 15 kwietnia 2009 r.) z powodu wysokiej liczby zgonów oraz poważnych działań niepożądanych w grupie placebo oraz w związku z wysoką skutecznością sunitynibu w ocenie głównego punktu końcowego, jakim było przeżycie wolne od progresji choroby. Po kwietniu 2009 dane pacjentów zostały odkodowane. Chorym zaoferowano leczenie sunitynibem w ramach oddzielnie prowadzonego, otwartego badania

*open-label* (NCT00443534 lub NCT00428220). W sumie 44 pacjentów z grupy sunitynibu oraz 59 pacjentów z grupy placebo podjęła się uczestnictwa w ww. eksperymentach.

Wyniki z publikacji *Raymond 2011* dla większości punktów końcowych analizy skuteczności (PFS, OS, ORR, CR, PR, ORR, SD, PD) zostały przedstawione dla populacji ITT (*intention-to-treat*), czyli wszystkich zrandomizowanych pacjentów biorących udział w badaniu (SUN+BSC: 86 pts vs PL+BSC: 85 pts). Jedynie w przypadku oceny jakości życia analiza ITT nie została zachowana. Dodatkowo, w przypadku analizy OS wyniki zostały przedstawione również dla populacji *per protocol*.

W przypadku analizy bezpieczeństwa jedynie takie punkty końcowe jak zgony oraz rezygnacje z leczenia zostały przedstawione dla populacji ITT, natomiast wyniki dla pozostałych punktów końcowych przedstawiono dla populacji *safety*, czyli wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy przyjęli, co najmniej jedną dawkę leku (SUN+BSC: 83 pts vs PL+BSC: 82 pts).

Należy w tym miejscu podkreślić, iż wnioskowanie na podstawie wyników dla populacji ITT charakteryzuje się wysoką wiarygodnością wewnętrzną, ze względu na równomierny rozkład czynników zakłócających uzyskany dzięki procesowi randomizacji. W analizie *per protocol* (PP) istnieje możliwość nierównomiernego rozłożenia czynników zakłócających, co w konsekwencji prowadzi do obniżenia wiarygodności wewnętrznej tych wyników (*selection bias*), choć ich wiarygodność zewnętrzna pozostaje wysoka. Szczegółowe dane dotyczące tej problematyki zostały opisane w ograniczeniach wyników (rozdział 11.1).

## 11.6. Dyskusja z przeglądami

Zgodnie z wytycznymi AOTM należy przeprowadzić systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych w ramach rozpatrywanego problemu decyzyjnego, celem odnalezienia badań z najwyższego poziomu klasyfikacji doniesień naukowych. Najwyższy poziom wiarygodności zajmują przeglądy systematyczne (z metaanalizą lub bez niej), odzwierciedlające problem kliniczny pod względem badanego punktu końcowego, populacji, komparatora, pod warunkiem, że są one aktualne i zgodne z wytycznymi przeprowadzania takich badań [3].

Przeprowadzono systematyczne wyszukiwania badań wtórnych – przeglądów systematycznych. Przeszukano następujące bazy badań wtórnych:

- *Cochrane Library* (*The Cochrane Database of Systematic Reviews, The Cochrane Controlled Trials Register*);
- *NICE* (*National Institute for Health and Clinical Excellence*);
- *SBU* (*Statens beredning för medicinsk utvärdering*);
- *NCCHTA* (*The National Coordinating Centre for Health Technology Assessment*);
- *INAHTA* (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*);
- *CRD* (*Center for Reviews and Dissemination*).



Wyszukiwanie doprowadziło do odnalezienia łącznie 12 publikacji spełniających formalne wymogi stawiane przeglądom systematycznym, w których oceniano m.in. efektywność kliniczną sunitynybu w leczeniu nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki (w tym 7 przeglądów, których główne punkty końcowe były z zakresu bezpieczeństwa):

1. Choueiri 2010 [15] (źródło finansowania: brak danych);
2. Faivre 2010 [13] (źródło finansowania: brak jasnych danych, ale publikacja była wspierana przez *Association d'Aide a la Recherche et l'Enseignement en Cancerologie*);
3. Ganetsky 2012 [24] (źródło finansowania: brak informacji);
4. Je 2009 [16] (źródło finansowania: brak);
5. Lipworth 2009 [17] (źródło finansowania: częściowo przez *Bayer Healthcare Pharmaceuticals*);
6. Rosenbaum 2008 [19] (źródło finansowania: brak jasnych danych, ale publikacja była wspierana przez *Zell Scholarship – Lurie Cancer Center*);
7. Rossi 2012 [25] (źródło finansowania: brak);
8. Sablin 2010 [14] (źródło finansowania: brak jasnych danych, ale publikacja była wspierana przez *Association d'Aide a la Recherche et l'Enseignement en Cancerologie*);
9. Sivendran 2012 [23] (źródło finansowania: brak danych);
10. Stoyianni 2011 [21] (źródło finansowania: brak).
11. Vaklavas 2010 [18] (źródło finansowania: *Apostolia Maria Tsimberidou*);
12. Zhu 2009 [20] (źródło finansowania: *Onyx Pharmaceuticals*).

Autorzy raportu dokonali pełnej weryfikacji referencji odnalezionych przeglądów systematycznych.

#### **11.6.1. Pierwotna wersja raportu (wyszukiwanie do 25-03-2011 r.)**

Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych w ramach pierwotnej wersji raportu przeprowadzono pomiędzy 15-03-2011 r. a 25-03-2011 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”). Przeprowadzone wyszukiwanie doprowadziło do odnalezienia 2 przeglądów systematycznych (+ 6 przeglądów dot. bezpieczeństwa – wymienione poniżej): *Faivre 2010* [13] oraz *Sablin 2010* [14].

Wymienione powyżej opracowania wtórne spełniają formalne wymogi przeglądu systematycznego oraz predefiniowane kryteria PICO. W odnalezionych przeglądach (*Faivre 2010*, *Sablin 2010*) analizowano m.in. efektywność kliniczną sunitynybu w leczeniu nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów, u których doszło do progresji choroby. W przeglądzie *Faivre 2010* oceniono efektywność kliniczną nowych leków (w tym również ocenianej interwencji) wskazanych w leczeniu wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych. Natomiast w przeglądzie *Sablin 2010* analizowano

farmakokinetykę, korzyści farmakologiczne oraz efektywność kliniczną sunitynibu. Poniżej zostana zaprezentowane jedynie wnioski dotyczące analizowanego problemu decyzyjnego (sunitynib w leczeniu pNET).

Zakres czasowy wyszukiwania w odnalezionych przeglądach systematycznych obejmował badania opublikowane do stycznia 2010 (*Faivre 2010*) oraz do marca 2010 r. (*Sablin 2010*).

Autorzy przeglądów (*Faivre 2010*, *Sablin 2010*) przeprowadzili systematyczne wyszukiwanie danych jedynie w bazie *PubMed* przez *MEDLINE*.

Kryteria włączenia do wspomnianych badań wtórnych były szersze niż w przypadku prezentowanej analizy, ponieważ 1) w przypadku przeglądu systematycznego *Sablin 2010* włączono również te badania, które dotyczyły takich obszarów terapeutycznych jak: nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego czy zaawansowane i (lub) przerzutowe raki nerki; 2) natomiast w opracowaniu *Faivre 2010* kryteria rozszerzono do badań dla innych nowatorskich leków stosowanych w analizowanym wskazaniu takich jak np. ewerolimus.

Punkty końcowe przedstawione we włączonych przeglądach są zbieżne z punktami ocenianymi w niniejszym raporcie: czas przeżycia wolny od progresji choroby, czas całkowitego przeżycia, odpowiedź na leczenie, zgony oraz bezpieczeństwo (działania niepożądane).

Autorzy analizowanych przeglądów (*Faivre 2010*, *Sablin 2010*) do analizy włączyli także publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktów czy doniesień konferencyjnych. Autorzy niniejszego raportu nie włączali tego typu doniesień naukowych ze względu na brak możliwości przeprowadzenia oceny wiarygodności tego typu danych. Istotnym jest fakt, iż do niniejszego przeglądu włączano jedynie badania najwyższej wiarygodności (poprawnie zaprojektowane kontrolowane próby kliniczne z randomizacją). Natomiast do przeglądów *Faivre 2010* i *Sablin 2010* włączano również badania bez randomizacji, bez grup kontrolnych czy badań I lub II fazy. Badania I fazy, badania farmakokinetyczne oraz badania farmakologiczne nie będą wymieniane oraz nie będą podlegały poniższej dyskusji.

Wyniki i wnioski z odnalezionych przeglądów systematycznych w zakresie efektywności klinicznej sunitynibu w leczeniu wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki:

- Do systematycznego przeglądu *Sablin 2010* włączono 2 badania kliniczne: *Kulke 2008* oraz abstrakt z konferencji ASCO-GI 2010: *Raymond 2010*<sup>9</sup>. Eksperyment *Kulke 2008* nie został włączony do analizy głównej niniejszego przeglądu z uwagi na brak grupy kontrolnej oraz brak randomizacji (opisane w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa oraz dyskusji). Abstrakt *Raymond 2010* jest doniesieniem konferencyjnym dotyczącym włączonego do analizy głównej badania *Raymond 2011*;
- Sytuację bardzo zbliżoną obserwujemy w badaniach włączonych do przeglądu *Faivre 2010*, gdzie również włączono badanie *Kulke 2008* oraz abstrakt *Raymond 2009*<sup>10</sup> do włączonego do analizy głównej badania *Raymond 2011*;

<sup>9</sup> Raymond E., Niccoli-Sire P., Bang Y. Updated results of the phase III trial of sunitinib (SU) versus placebo (PBO) for treatment of advanced pancreatic neuroendocrine tumors (NET) [abstract # 127]. ASCO GI 2010.

<sup>10</sup> Raymond E., Faivre S., Hammel P. Sunitinib paves the way for targeted therapies in neuroendocrine tumors. *Target Oncol* 2009; 4: 253-4.

- Autorzy uwzględnionych przeglądów wnioski wyciągnięte dla analizowanego wskazania przedstawili w formie opisowej oraz tabelarycznej (osobno dla każdego z badań);
- Dane dotyczące skuteczności klinicznej w zakresie analizowanych punktów końcowych (PFS, OS, PR, SD) są zbieżne z wynikami przedstawionymi w niniejszej analizie;
- Profil działań niepożądanych przedstawiony w analizowanych badaniach wtórnych jest zbieżny z wynikami niniejszej analizy i został określony, jako dobrze tolerowany przez pacjentów z pNET.

Dodatkowo, po przeszukiwaniu baz informacji medycznej (wyszukiwanie łącznie z badaniami pierwotnymi) odnaleziono również 6 przeglądów systematycznych (*Choueiri 2010* [15], *Je 2009* [16], *Lipworth 2009* [17], *Vaklavas 2010* [18], *Rosenbaum 2008* [19], *Zhu 2009* [20]) analizowanych

w rozdziale: „Dodatkowa ocena bezpieczeństwa” z uwagi na specyfikę analizowanych punktów końcowych (punkty końcowe z zakresu bezpieczeństwa). Kryteria włączenia badań do powyższych przeglądów systematycznych były dużo szersze, niż kryteria badań włączonych do niniejszego przeglądu i dotyczyły zazwyczaj całej populacji pacjentów, w których sunitynib może być stosowany (populacja pacjentów z: nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego, rakiem nerki oraz nowotworami neuroendokrynnymi trzustki). Należy podkreślić również fakt, iż jedynie 2 przeglądy *Choueiri 2010* oraz *Je 2009* uwzględniły badania dotyczące analizowanego populacji chorych.

#### **11.6.2. I aktualizacja raportu (wyszukiwanie do 05-03-2012 r.)**

W ramach I aktualizacji raportu przeprowadzonej na początku roku 2012 (wyszukiwanie artykułów przeprowadzone w dniach od 02.03.2012 r. do 05.03.2012 r.) odnaleziono dodatkowo 1 opracowanie wtórne spełniające formalne wymogi stawiane przeglądom systematycznym – *Stoyianni 2011* [21]. Dodatkowo, odnaleziono również opracowanie wtórne - *Deeks 2011* [22], które wprawdzie nie spełnia minimalnych 4 z 5 kryteriów Cook'a, a zatem nie jest przeglądem systematycznym, ale jako jedyne zawiera dane najbardziej aktualne (data wyszukiwania: do 22 sierpnia 2011 r.). A zatem, istotnym jest ich weryfikacja pod kątem rozpatrywanego problemu decyzyjnego.

Celem opracowania wtórnego *Stoyianni 2011* [21] była ocena raków neuroendokrynnych z nieznanego ogniska pierwotnego (przerzuty nowotworowe bez uchwytanego w postępowaniu diagnostycznym punktu wyjścia choroby nowotworowej) w porównaniu z innymi guzami neuroendokrynnymi. Autorzy ww. przeglądu przeszukiwali bazę informacji medycznej *PubMed* (do czerwca 2010 r.). Kryteria włączenia do wspomnianego opracowania były skoncentrowane głównie na identyfikacji danych (wszystkie dostępne opcje leczenia) dotyczących raków neuroendokrynnych z nieznanego ogniska pierwotnego (ang. *neuroendocrine carcinoma of unknown primary*, NCUP), a zatem są szersze niż w przypadku prezentowanej analizy i odbiegające od analizowanego problemu decyzyjnego określonego kryteriami PICO. W związku z powyższym, nie można bezpośrednio odnieść wyników raportu IA do wyników otrzymanych w przeglądzie *Stoyianni 2011*.

Autorzy raportu przeanalizowali również informacje odnalezione w badaniu wtórnym *Deeks 2011* [22], którego celem była ocena efektywności klinicznej sunitynibu w leczeniu wysoko zróżnicowanych, zaawansowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki. A zatem, w analizowanym opracowaniu *Deeks 2011* problem decyzyjny jest zbieżny z głównymi założeniami niniejszej analizy. Autorzy ww. przeglądu w celu identyfikacji badań pierwotnych (opublikowanych i nieopublikowanych) przeszukali takie bazy informacji medycznych jak: *MEDLINE*, *EMBASE*, *in-hause Adis Base*). Zakres czasowy wyszukiwania w odnalezionym przeglądzie obejmował badania opublikowane do 22 sierpnia 2011 r. Punkty końcowe analizowane w ramach omawianej publikacji są zbieżne z punktami końcowym uwzględnionymi w raporcie IA (OS, PFS, odpowiedź na leczenie wg RECIST, czas trwania odpowiedzi na leczenie, zgony oraz bezpieczeństwo).

Autorzy badania wtórnego *Deeks 2011* do analizy efektywności klinicznej sunitynibu w analizowanej populacji pacjentów włączyli 1 badanie III fazy – *Raymond 2011* (wraz z danymi *updated* na podstawie abstraktu<sup>11</sup>) oraz 1 eksperyment II fazy – *Kulke 2008*. Eksperyment *Kulke 2008* nie został włączony do analizy głównej niniejszego przeglądu z uwagi na brak grupy kontrolnej oraz brak randomizacji (opisane w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa oraz dyskusji). Badanie *Raymond 2011* włączono do raportu IA. W związku z faktem, iż oba przeglądy bazują na tej samej próbie klinicznej, dokonano weryfikacji danych liczbowych omawianych parametrów. Wszystkie uwzględnione dane są ze sobą zbieżne.

### **11.6.3. II aktualizacja raportu (wyszukiwanie do 06-11-2012 r.)**

W ramach II aktualizacji raportu przeprowadzonej w pod koniec roku 2012 (wyszukiwanie artykułów przeprowadzone w dniach od 05.11.2012 r. do 06.11.2012 r.) odnaleziono 3 opracowania wtórne spełniające formalne wymogi stawiane przeglądom systematycznym – *Sivendran 2012* [23], *Ganetsky 2012* [24], *Rossi 2012* [25]. Przegląd systematyczny *Sivendran 2012* [23] z uwagi na specyfikę analizowanych punktów końcowych (punkty końcowe z zakresu bezpieczeństwa) przedstawiono w rozdziale 7: „*Dodatkowa ocena bezpieczeństwa*”.

Poniżej znajduje się tabelaryczne zestawienie wyników z najbardziej aktualnych przeglądów systematycznych (2012 r.) oceniających efektywność kliniczną sunitynibu w leczeniu nowotworów neuroendokrynych trzustki.

<sup>11</sup> Raymond E, Niccoli P, Raoul J, et al. Updated overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) by blinded independent central review (BICR) of sunitinib (SU) versus placebo (PBO) for patients (pts) with advanced unresectable pancreatic neuroendocrine tumors (NET) [abstract no. 4008]. *J Clin Oncol* 2011 May 20; 29 (15 Suppl.)



**Tabela 55.**  
**Tabelaryczne zestawienie wyników z najbardziej aktualnych przeglądów systematycznych oceniających efektywność kliniczną sunitynibu w leczeniu pNET**

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p><b><u>Ganetsky 2012</u></b> [24]</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p><b>Cel:</b> przegląd dostępnej literatury dotyczącej leczenia nowotworów neuroendokrynnych trzustki oraz rakowiaków.</p> <p><b>Synteza wyników:</b> przegląd systematyczny bez metaanalizy.</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> od stycznia 1977 do grudnia 2011 r.</p> <p><b>Przeszukiwane bazy danych:</b> Pubmed.</p> <p><b>Słowa kluczowe:</b> <i>gastroenteropancreatic, neuroendocrine tumor, pancreatic neuroendocrine, carcinoid, pancreatic islet cell tumor</i></p>	<p><b>Populacja:</b> pacjenci z nowotworami neuroendokrynnymi trzustki, rakowiakami oraz ogólnie przewodu pokarmowego;</p> <p><b>Wskazane opcje terapeutyczne (lekowe):</b> analogi somatostatyny, ewerolimus, sunitinib, chemioterapia, interferon alfa;</p> <p><b>Metodyka:</b> wszystkie opublikowane badania oraz abstrakty, dostosowane do analizowanego problemu zdrowotnego;</p> <p><b>Język:</b> angielski.</p>	<p>Autorzy raportu IA odnieśli się jedynie do wyników dotyczących oceny interwencji (<i>sunitynibu</i>).</p> <p>W zakresie oceny sunitynibu w analizowanej populacji pacjentów włączono 1 badanie III fazy – <i>Raymond 2011</i> oraz 1 eksperyment II fazy – <i>Kulke 2008</i>. Eksperyment <i>Kulke 2008</i> nie został włączony do analizy głównej niniejszego przeglądu z uwagi na brak grupy kontrolnej oraz brak randomizacji (opisane w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa oraz dyskusji). Badanie <i>Raymond 2011</i> stanowiło podstawę raportu IA. W związku z faktem, iż oba przeglądy w zakresie analizowanej interwencji bazują na tej samej próbie klinicznej, dokonano weryfikacji danych liczbowych omawianych parametrów. Wszystkie uwzględnione dane są ze sobą zbieżne.</p> <p><b>Wnioski:</b> pojawienie się nowych terapii w leczeniu nowotworów neuroendokrynnych trzustki oraz rakowiaków otwiera nowe możliwości terapeutyczne w zarządzaniu tą zróżnicowaną grupą nowotworów.</p>
<p><b><u>Rossi 2012</u></b> [25]</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak</p>	<p><b>Cel:</b> przegląd literatury dotyczącej interdyscyplinarnego podejścia w leczeniu pacjentów z GEP-NET, u których doszło do przerzutów oraz wypuklenie postępów w leczeniu ww. grupy pacjentów.</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> od 1995 do lutego 2012 r.</p> <p><b>Przeszukiwane bazy danych:</b> Pubmed (referencje odnalezionych badań były ręcznie weryfikowane).</p> <p><b>Słowa kluczowe:</b> <i>gastro-entero-pancreatic neuroendocrine, tumors (GEP NETs), digestive neuroendocrine tumors, liver metastases, liver-directed therapies, somatostatin, analogues, liver transplantation.</i></p>	<p><b>Populacja:</b> pacjenci nowotworami neuroendokrynnymi przewodu pokarmowego, u których wystąpiły przerzuty do wątroby;</p> <p><b>Wskazywane opcje terapeutyczne (lekowe):</b> sunitinib, ewerolimus, analogi somatostatyny (oktreotyd i lanreotyd), analogi somatostatyny znakowane Itrm-90 i Lutetem-177, interferon alfa oraz chemioterapia w skład, której wchodzić mogą takie substancje czynne jak: doksorubicyna, 5-fluorouracyl, cisplatyna lub karboplatyna, etopozyd, streptozotocyna.;</p> <p><b>Metodyka:</b> wszystkie opublikowane badania oraz abstrakty, dostosowane do analizowanego problemu zdrowotnego;</p> <p><b>Język:</b> angielski (publikacje w języku</p>	<p>Autorzy raportu IA odnieśli się jedynie do wyników dotyczących oceny interwencji (<i>sunitynibu</i>).</p> <p>W zakresie oceny sunitynibu w analizowanej populacji pacjentów włączono 1 badanie III fazy – <i>Raymond 2011</i> oraz 1 eksperyment II fazy – <i>Kulke 2008</i>. Eksperyment <i>Kulke 2008</i> nie został włączony do analizy głównej niniejszego przeglądu z uwagi na brak grupy kontrolnej oraz brak randomizacji (opisane w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa oraz dyskusji). Badanie <i>Raymond 2011</i> stanowiło podstawę raportu IA. W związku z faktem, iż oba przeglądy w zakresie analizowanej interwencji bazują na tej samej próbie klinicznej, dokonano weryfikacji danych liczbowych omawianych parametrów. Wszystkie uwzględnione dane są ze sobą zbieżne.</p> <p><b>Wnioski z przeglądu:</b> ogólnym wnioskiem płynącym z przeglądu jest fakt, iż podstawą leczenia pacjentów z nowotworami neuroendokrynnymi jest podejście interdyscyplinarne oraz multimodalne. Lekarze powinni</p>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
		innym niż język angielski były wyłączone z przeglądu).	personalnie podchodzić do leczenia tej grupy pacjentów, dążyć do zachowania u nich jak najlepszej jakości życia, a zastosowana opcja terapeutyczna powinna być dopasowana do typu nowotworu, cech oraz czynników prognostycznych.

GEP-NET - guzy neuroendokryne przewodu pokarmowego (ang. *gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors*)

### 11.7. Dodatkowe dane dotyczące efektywności klinicznej

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono próbę kliniczną fazy II przedstawioną wcześniej w dodatkowej analizie bezpieczeństwa, która nie spełniała predefiniowanych kryteriów włączenia do analizy (wg PICO). Jednakże ze względu na fakt, iż badanie to zawiera istotne z klinicznego punktu widzenia dane dotyczące efektywności (czas do wystąpienia progresji choroby (TTP), czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie, 1-roczy wskaźnik całkowitego przeżycia, odpowiedź na leczenie (ogółem, całkowita, częściowa, stabilizacja choroby, stabilizacja choroby  $\geq 6$  miesięcy, progresja choroby), zostało ono włączone do dyskusji. Dodatkowo w rozdziale tym ujęto dane z abstraktu *Barriuso 2010* dotyczące skuteczności klinicznej sunitynibu (PFS i ORR).

#### 11.7.1. Kulke 2008 [26]

Autorzy niniejszego raportu odnaleźli 1 prospektywną próbę kliniczną bez randomizacji (*Kulke 2008*), w której badano 107 pacjentów z zaawansowanymi nowotworami neuroendokrynnymi trzustki (66 pts) i rakowiakami (41 pts) poddanych terapii sunitynibem. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania została opisana w części raportu dotyczącej dodatkowej oceny bezpieczeństwa (rozdział 7.7.1.1.).

W analizowanej próbie 66 pacjentów z pNET otrzymywało leczenie sunitynibem w powtarzanych 6-tygodniowych cyklach stosowanym doustnie w dawce średnio 49,6 mg/dobę (od 28,3 mg do 58,3 mg) przez 4 tyg, po których następował 2-tyg. interwał w leczeniu. 57 pacjentów było poddanych terapii sunitynibem przez okres  $> 1$  cykl, a 41 pts rozpoczęło  $\geq 5$  cykli leczenia (około 6 miesięcy). Średnia okresu obserwacji (*follow-up*) chorych z nowotworami neuroendokrynnymi trzustki wynosiła 12,5 miesiąca.

Obiektywny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR) sunitynibem wystąpił u 11 pacjentów (16,7% (95% CI: 8,6; 27,9)) z pNET, z czego u 1 pacjenta z *gastrinoma*, 1 pacjenta z *VIPoma* oraz 9 pacjentów z nieczynnymi hormonalnie pNET. Przy czym przyjmowanie leku nie wpływało na zmianę jakości życia chorych. Wśród pacjentów z pNET 62,1% wykazywało pewien stopień kurczenia się nowotworu, z czego u większości stwierdzono stabilizację choroby zgodnie z kryteriami RECIST. Poniżej w tabeli przedstawiono dane dotyczące wystąpienia najlepszej

odpowiedzi na leczenie analizowaną interwencją wśród pacjentów z pNET.

**Tabela 56.**  
**Liczby i odsetki pacjentów z pNET, u których wystąpiła najlepsza obserwowana odpowiedź na leczenie sunitynibem określona według kryteriów RECIST (Kulke 2008)**

Badanie	Najlepsza obserwowana odpowiedź na leczenie wg RECIST	n	%
Kulke 2008 [26]	Całkowita odpowiedź na leczenie	0	0,0
	Częściowa odpowiedź na leczenie	11	16,7
	Choroba stabilna	45	68,2
	≥ 6 miesięcy	37	56,1
	Progresja choroby	5	7,6
	Brak możliwości oceny odpowiedzi	3	4,5
	Utracone dane	2	3,0

W badaniu autorzy przedstawiają również dane dotyczące średnich: czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR) oraz czasu do wystąpienia progresji choroby (TTP), które wynoszą w miesiącach odpowiednio: 4,0 (95% CI: 3,7; 6,5) oraz 7,7 (95% CI: 6,5; 12,5). Należy zwrócić uwagę na fakt, iż przy ocenie TTP liczba pacjentów cenzurowanych (uciętych), u których ze względu na niewystarczający okres obserwacji punkt końcowy nie wystąpił w momencie oceny, wynosiła 34 pts (około 50% pacjentów). W próbie u 66 pts oceniano także 1-roczny wskaźnik przeżyć, który wyniósł 81,1% (95% CI: 67,3; 89,5).

Jako drugorzędne autorzy oceniali punkty końcowe dotyczące jakości życia pacjentów oraz występowanie zmęczenia na podstawie kwestionariuszy EQ-5D oraz *FACIT-Fatigue*. Przy każdorazowej diagnozie w 1. i 28. dniu każdego z 6 cykli leczenia, 90% – 100% pts dostarczyło możliwe do oceny kwestionariusze EQ-5D, które nie dostarczyły dowodów na wystąpienie istotnych zmian podczas 6 cykli terapii. Podczas pierwszych 4 cykli leczenia ocenę na podstawie kwestionariusza *FACIT-Fatigue* otrzymano z 84-99% w dniach 1, 7, 14, 21 i 28 oraz 47-78% w dniu 35. Pomimo względnie stabilnej średniej oceny dla każdego cyklu leczenia, widoczny był systematyczny wzrost pogorszenia jakości życia z polepszeniem pojawiającym się w czasie 2-tygodniowych interwałów w leczeniu. Podsumowując na podstawie formalnej oceny nie wydaje się, by terapia sunitynibem powodowała istotne klinicznie zmiany w porównaniu z wyjściowymi jakością życia i oceną zmęczenia występujących u pacjentów podczas leczenia.

Konkluzją przeprowadzonego badania jest stwierdzenie, iż wynikiem zastosowania terapii sunitynibem jest uzyskanie odpowiedzi na leczenie u pacjentów z nowotworami neuroendokrynnymi trzustki.



### 11.7.2. **Barriuso 2010 [27]**

W odnalezionym abstrakcie *Barriuso 2010* przedstawiono wyniki dotyczące efektywności klinicznej sunitynibu w populacji pacjentów zbliżonej do analizowanej, mianowicie pacjentów z NET (70% stanowiło pNET; 67,5% - wysoko zróżnicowane NET; 80% - otrzymującej dawki 37,5 mg/d w terapii ciągłej w cyklach 28-dniowych).

Autorzy oceniają takie punkty końcowe jak: przeżycie całkowite i wolne od progresji (PFS) oraz odpowiedź na leczenie ogółem (ORR). Oszacowane przy użyciu metody Kaplana-Meiera średnie PFS dla całej kohorty pts wynosiło 12 miesięcy (95% CI: 11; 13), natomiast całkowite przeżycie nie zostało osiągnięte w analizowanej populacji. ORR wynosił 7,5% (95% CI: 1,5; 20), z czego 3 przypadki stanowiły odpowiedzi częściowe. Średnie PFS w grupie pts przejawiających korzyści kliniczne (stabilna choroba 67,5% + częściowa odpowiedź 7,5%) w porównaniu z średnim PFS u pts, u których wystąpiła progresja choroby wynosiły odpowiednio 12 miesięcy (95% CI: 11,1; 12,9) vs 4 miesiące (95% CI: 2,5; 5,8). Nie stwierdzono różnic w wynikach dotyczących PFS związanych z rozwojem nadciśnienia lub leczeniem analogami somatostatyny.

### 11.7.3. **Castellano 2011 [28]**

Ogromny rozwój badań z zakresu medycyny doprowadził do powstania w każdej jednostce chorobowej kilku alternatywnych sposobów postępowania. Skuteczność tych metod najczęściej oceniana jest w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, niewiele jest natomiast dowodów na temat ich efektywności w codziennej praktyce klinicznej.

Lekarze w swojej praktyce mają do czynienia z niejednorodną grupą pacjentów, znacznie różniącą się od wyselekcjonowanej populacji biorących udział w badaniach wyjaśniających, co znacznie utrudnia przełożenie wyników tych badań na codzienną praktykę.

Istnieje, więc ogromna potrzeba przeprowadzenia praktycznych badań klinicznych, których celem będzie porównanie efektywności istniejących sposobów postępowania w warunkach najbardziej zbliżonych do codziennej praktyki lekarskiej. Wyniki tych badań będą użyteczne w podejmowaniu decyzji zarówno przez lekarzy klinicystów, jak i osoby zarządzające systemem opieki zdrowotnej.

Publikacja *Castellano 2011 [28]*, będąca listem do opublikowanego badania *Raymond 2011* konfrontuje wyniki tejże analizy z wynikami analizy retrospektywnej (29 pacjentów) przeprowadzonej w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Szczegółowe dane dotyczące porównywanych danych z zakresu charakterystyki wyjściowej oraz podstawowych wyników przedstawiono w tabeli poniżej.



**Tabela 57.**  
**Charakterystyka wyjściowa oraz podstawowe wyniki dla grupy pacjentów otrzymujących sunitynib (+BSC) - porównanie badania Raymond 2011 z analizą retrospektywną**

Parametr		Grupa retrospektywna otrzymująca SUN	Raymond 2011 (II A) SUN+BSC
<b>Charakterystyka wyjściowa</b>			
<b>Liczebność populacji, N</b>		29	86
<b>Stan sprawności ECOG, n (%)</b>	<b>0</b>	4 (14)	53 (62)
	<b>1</b>	22 (76)	33 (38)
	<b>2</b>	3 (10)	0 (0)
<b>Czynność wydzielnicza guza, n (%)</b>	<b>Niefunkcjonalny</b>	12 (41)	42 (49)
	<b>Funkcjonalny:</b>	17 (59)	25 (29)
	<b>Nieokreślona</b>	0	19 (22)
<b>Wyniki dla głównych punktów końcowych</b>			
<b>Leczenie towarzyszące analogami somatostatyny, n (%)</b>		24 (83)	23 (27)
<b>Przeżycie wolne od progresji choroby, mediana (95% CI)</b>		12 (3,7; 20,3)	11,4 (7,4; 19,8)
<b>Odpowiedź według kryteriów RECIST, n (%)</b>	<b>Odpowiedź całkowita</b>	0	2 (2)
	<b>Odpowiedź częściowa</b>	2 (7)	6 (7)
	<b>Choroba stabilna</b>	19 (66)	54 (63)
	<b>Progresja choroby</b>	4 (14)	12 (14)
	<b>Brak możliwości oceny odpowiedzi</b>	4 (14)	12 (14)

W oparciu o wyniki dla badania *Raymond 2011* można wnioskować, iż zastosowanie leczenia sunitynibem (Sutent®) wraz z towarzyszącym leczeniem wspomagającym (SUN+BSC) u chorych z nieoperacyjnym, wysoko zróżnicowanym nowotworem neuroendokrynnym trzustki (w stadium zaawansowanym lub z przerzutami), u których doszło do progresji choroby jest terapią skuteczniejszą w porównaniu do grupy placebo podawanego łącznie z najlepszym leczeniem wspomagającym (PL+SUN).

Pacjenci uczestniczący w omawianej analizie retrospektywnej są populacją chorych z zaawansowanym, wysoko zróżnicowanym nowotworem neuroendokrynnym trzustki otrzymujący leczenie sunitynibem w dawce 37,5 mg dziennie w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Na podstawie powyższej tabeli można stwierdzić, iż zarówno dane wyjściowe, jak i otrzymane wyniki w obu porównywanych analizach (analiza retrospektywna w porównaniu do badania *Raymond 2011*) są do siebie zbliżone. W związku z powyższym, można stwierdzić, iż sunitynib jest lekiem, który wykazuje skuteczność kliniczną w leczeniu pacjentów z zaawansowanym, wysoko zróżnicowanym pNET nie tylko w ściśle kontrolowanych warunkach badań randomizowanych, ale również w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

### 11.7.1. Okusaka [29]

W odnalezionym abstrakcie *Okusaka 2012 (NCT01121562)* przedstawiono wyniki dotyczące efektywności klinicznej sunitynibu w populacji pacjentów japońskich w leczeniu nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych, zaawansowanych lub z przerzutami nowotworów neuroendokrynnych trzustki. Powyższy eksperyment jest badaniem II fazy bez grupy kontrolnej typu *open-label*, w którym wszyscy pacjenci otrzymują sunitinib w dawce 37,5 mg raz na dobę w schemacie ciągłym (1 cykl = 4 tygodnie). Do badania włączono 12 pacjentów, będących Japończykami. Badanie nie zostało włączone do analizy głównej z powodu braku grupy kontrolnej. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania została opisana w części raportu dotyczącej dodatkowej oceny bezpieczeństwa (rozdział 7.7.1.4.).

W zakresie punktów końcowych dotyczących oceny skuteczności analizowano:

- Wskaźnik klinicznej korzyści (ang. *clinical benefit rate*, CBR) – definiowany jako CR + PR + SD  $\geq$  24 tyg., gdzie CR – całkowita odpowiedź, PR – częściowa odpowiedź, SD – stabilizacja choroby trwająca co najmniej 24 tyg.;
- Obiektywny wskaźnik na leczenie (ang. *objective response rate*, ORR) – definiowany jako CR+PR;
- 6-miesięczne prawdopodobieństwo PFS (ang. *progression free survival*, PFS) – przeżycie wolne od progresji choroby.

Ocena odpowiedzi na leczenie była przeprowadzana na początku badania oraz w 8-tygodniowych interwałach za pomocą CT lub MRI zgodnie z kryteriami RECIST. Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 58.**  
**Wyniki skuteczności klinicznej leczenia japońskich pacjentów z pNET sunitynibem w dawce 37,5 mg/d (Okusaka 2012)**

Badanie	Punkt końcowy	Odsetki	95% CI
<b>Okusaka 2012 [29]</b>	<b>CBR</b>	75%	(42,8; 94,5)
	<b>ORR</b>	41,7%	(15,2; 72,3)
	<b>6-miesięczne prawdopodobieństwo PFS</b>	91,7%	53,9; 98,8)
	<b>PR*</b>	41,7%^	-
	<b>SD <math>\geq</math> 24 tyg.**</b>	33,3%	-

^Obliczone na podstawie dostępnych danych

\*PR wystąpiła u 5 pacjentów

\*\* SD  $\geq$  24 tyg. wystąpiła u 4 pacjentów

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż całkowita odpowiedź na leczenie (CR) nie wystąpiła w analizowanej populacji 12 pacjentów, natomiast PR wystąpiła u 5 pacjentów, a SD u 4 pacjentów. Odsetki uzyskania CBR były wysokie i wyniosły 75%.

A zatem, sunitinib okazał się skuteczną terapią w leczeniu japońskich pacjentów z pNET.

## 12. ZAŁĄCZNIKI

### 12.1. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

Tabela 59  
Strategia wyszukiwania w bazie CRD

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	sunitinib	49
2.	sunitynib	0
3.	"sunitinib malate"	8
4.	sutent	11
5.	"5-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihydroindolylidenemethyl)-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxylic acid (2-diethylaminoethyl)amide"	0
6.	"5 (5 fluoro 1, 2 dihydro 2 oxo 3 indolylidenemethyl) 2, 4 dimethyl 1h pyrrole 3 carboxylic acid (2 diethylaminoethyl) amide"	0
7.	"5 (5 fluoro 2 oxo 1, 2 dihydroindol 3 ylidenemethyl) 2, 4 dimethyl 1h pyrrole 3 carboxylic acid (2 diethylaminoethyl) amide"	0
8.	"n [2 (diethylamino) ethyl] 5 [(5 fluoro 1, 2 dihydro 2 oxo 3h indol 3 ylidene) methyl] 2, 4 dimethyl 1h pyrrole 3 carboxamide"	0
9.	pha2909040ad	0
10.	"su 011248"	0
11.	"su 11248"	0
12.	"su11248"	3
13.	"su011248"	0
14.	"su 10398"	0
15.	"su 010398"	0
16.	"su010398"	0
17.	"su10398"	0
18.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	51
19.	<b>(#18) WHERE PD FROM 01/03/2012 TO 05/11/2012</b>	<b>13</b>

Data ostatniego wyszukiwania: 05.11.2012 r.

## 12.2. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych

Tabela 60  
Strategia wyszukiwania w bazie PubMed

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	sunitinib	2457
2.	"sunitinib" [Supplementary Concept]	1484
3.	sunitynib	0
4.	sunitinib malate	2457
5.	sutent	2470
6.	'5-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihydroindolylidenemethyl)-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxylic acid (2-diethylaminoethyl)amide'	2
7.	5 (5 fluoro 1, 2 dihydro 2 oxo 3 indolylidenemethyl) 2, 4 dimethyl 1h pyrrole 3 carboxylic acid (2 diethylaminoethyl) amide	0
8.	5 (5 fluoro 2 oxo 1, 2 dihydroindol 3 ylidenemethyl) 2, 4 dimethyl 1h pyrrole 3 carboxylic acid (2 diethylaminoethyl) amide	2
9.	n [2 (diethylamino) ethyl] 5 [(5 fluoro 1, 2 dihydro 2 oxo 3h indol 3 ylidene) methyl] 2, 4 dimethyl 1h pyrrole 3 carboxamide	1
10.	pha2909040ad	0
11.	su 11248	2463
12.	su 011248	2457
13.	su011248	2460
14.	su11248	2484
15.	su 10398	3
16.	su10398	0
17.	su010398	0
18.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	2508
19.	<b>#18 Filters: Publication date from 2012/03/01 to 2012/11/05</b>	<b>409</b>

Data ostatniego wyszukiwania: 05.11.2012 r.



**Tabela 61**  
**Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane**

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	(sunitinib):ti,ab,kw	102
2.	(sunitynib):ti,ab,kw	0
3.	"sunitinib malate":ti,ab,kw	11
4.	(sutent):ti,ab,kw	6
5.	"5-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihydroindolidenemethyl)-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxylic acid (2-diethylaminoethyl)amide":ti,ab,kw	0
6.	"5 (5 fluoro 1, 2 dihydro 2 oxo 3 indolidenemethyl) 2, 4 dimethyl 1h pyrrole 3 carboxylic acid (2 diethylaminoethyl) amide":ti,ab,kw	0
7.	"5 (5 fluoro 2 oxo 1, 2 dihydroindol 3 ylidemethyl) 2, 4 dimethyl 1h pyrrole 3 carboxylic acid (2 diethylaminoethyl) amide":ti,ab,kw	0
8.	"n [2 (diethylamino) ethyl] 5 [(5 fluoro 1, 2 dihydro 2 oxo 3h indol 3 ylidene) methyl] 2, 4 dimethyl 1h pyrrole 3 carboxamide":ti,ab,kw	0
9.	"pha2909040ad":ti,ab,kw	0
10.	"su 11248":ti,ab,kw	0
11.	"su 011248":ti,ab,kw	1
12.	"su011248":ti,ab,kw	0
13.	"su11248":ti,ab,kw	7
14.	"su 10398":ti,ab,kw	0
15.	"su 010398":ti,ab,kw	0
16.	"su10398":ti,ab,kw	0
17.	"su010398":ti,ab,kw	0
18.	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17)	104
19.	<b>#18 from 2012 to 2012</b>	<b>2</b>

Data wyszukiwania 06.11.2012 r.

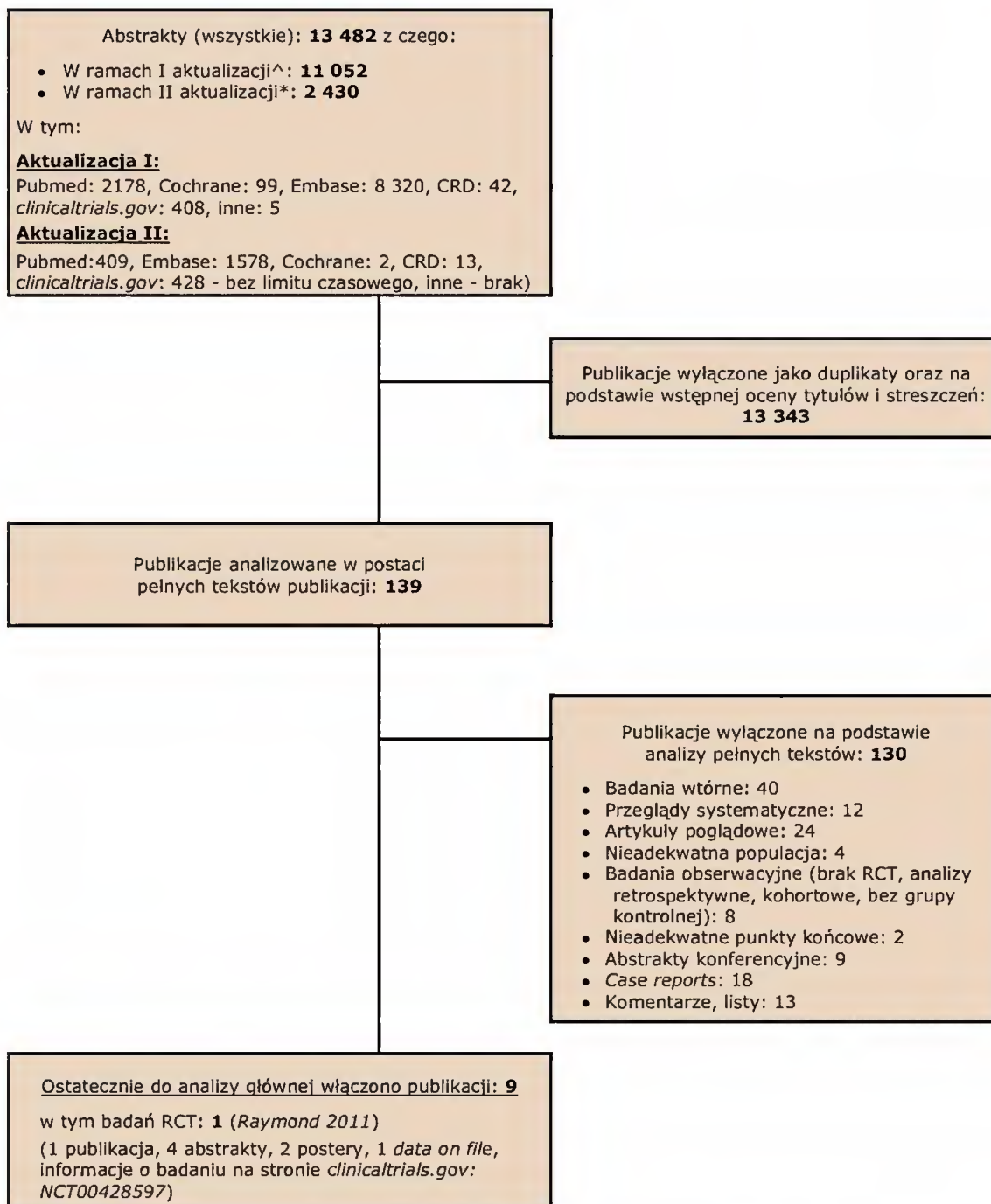
**Tabela 62**  
**Strategia wyszukiwania w bazie Embase**

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	'sunitinib'/exp OR sunitinib	9771
2.	'sunitinib malate'/exp OR 'sunitinib malate'	9585
3.	sunitinib	9771
4.	'sunitinib malate'	306
5.	sunitynib	9771
6.	sutent	1847
7.	'5-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihydroindolylidenemethyl)-2,4-dimethyl-1h-pyrrole-3-carboxylic acid (2-diethylaminoethyl)amide'	1
8.	'5 (5 fluoro 1, 2 dihydro 2 oxo 3 indolylidenemethyl) 2, 4 dimethyl 1h pyrrole 3 carboxylic acid (2 diethylaminoethyl) amide'	1
9.	'5 (5 fluoro 2 oxo 1, 2 dihydroindol 3 ylidenemethyl) 2, 4 dimethyl 1h pyrrole 3 carboxylic acid (2 diethylaminoethyl) amide'	0
10.	'n [2 (diethylamino) ethyl] 5 [(5 fluoro 1, 2 dihydro 2 oxo 3h indol 3 ylidene) methyl] 2, 4 dimethyl 1h pyrrole 3 carboxamide'	0
11.	pha2909040ad	0
12.	'su 011248'	139
13.	'su 11248'	1173
14.	'su11248'	185
15.	'su011248'	21
16.	'su 10398'	0
17.	'su 010398'	2
18.	'su010398'	0
19.	'su10398'	0
20.	(#1) OR (#2) OR (#3) OR (#4) OR (#5) OR (#6) OR (#7) OR (#8) OR (#9) OR (#10) OR (#11) OR (#12) OR (#13) OR (#14) OR (#15) OR (#16) OR (#17) OR (#18) OR (#19)	9787
21.	<b>#20 AND [1-3-2012]/sd</b>	<b>1578</b>

Data wyszukiwania: 05.11.2012 r.

### 12.3. Diagram wyszukiwania publikacji

**Wykres 1.**  
Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM)



<sup>^</sup>W ramach I aktualizacji raportu wyszukiwania dokonano pomiędzy 02-03-2012 r. a 06-03-2012 r.

\*W ramach II aktualizacji raportu wyszukiwania dokonano pomiędzy 05-11-2012 r. a 06-11-2012 r., gdzie zastosowano limit czasowy wyników wyszukiwania: od 01-03-2012 r. – do dnia wyszukiwania („present”). W przypadku bazy Cochrane limit czasowy wyszukiwania obejmował rok 2012, natomiast w przypadku bazy Clinical Trials nie zastosowano limitu wyszukiwania.

## 12.4. Opis arkusza Jadad

Tabela 63.  
Opis arkusza skali Jadad

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	+1/0
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	+1/0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	-1/0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	+1/0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	+1/0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	-1/0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	+1/0
<b>MAX</b>	<b>5</b>

### 12.4.1. Ocena wiarygodności badań wg Jadad

Tabela 64.  
Ocena wiarygodności badania Raymond 2011

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	1
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	1
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	1
<b>MAX</b>	<b>5</b>



## 12.5. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

**Table 65.**  
Charakterystyka włączonego do analizy głównej badania **Raymond 2011** wraz z **updated date**

**Raymond 2011** (Raymond 2011, protokół do badania [data on file], NCT00428597, abstrakty: Valle 2011, Raymond 2011, Van Custer 2011, Vinik 2012 oraz posterzy: Valle 2011, Ishak 2011) – 5 punktów w skali Jadad

Populacja	Interwencja	Punkty końcowe									
<p><u>Kryteria włączenia do badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wiek <math>\geq 18</math> r.ż.;</li> <li>Obecność nieoperacyjnego, wysoko zróżnicowanego, zaawansowanego lub przerzutowego (lub jedno i drugie) nowotworu neuroendokrynnego trzustki (wg klasyfikacji WHO z 2000 r.) potwierdzona cytologicznie lub histologicznie;</li> <li>Udokumentowa progresja choroby w czasie 12 miesięcy przed włączeniem do badania określona według kryteriów RECIST (<i>the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>);</li> <li>Obecność co najmniej jednego, mierzalnego ogniska nowotworowego (<i>target lesions</i>);</li> <li>Stopień 0 (sprawność prawidłowa, zdolność do samodzielnego wykonywania codziennych czynności) lub 1 (obecność objawów choroby, możliwość chodzenia i wykonywania lekkiej pracy) według skali sprawności <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>;</li> <li>Prawidłowe funkcjonowanie hematologiczne, wątrobowe oraz nerkowe;</li> <li>Dostępne raporty patologiczne z okresu skryningowego, w których określono indeks Ki-67 (odsetek komórek pozytywnych względem receptora Ki-67 określone metodą barwienia immunologicznego pierwotnego nowotworu);</li> <li>Podpisanie zgody na udział w badaniu.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia z badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci z nisko zróżnicowanym nowotworem neuroendokrynnym trzustki (wg klasyfikacji WHO z 2000 r.);</li> <li>Wcześniejsze leczenie inhibitorem kinazy tyrozynowej lub VEGF (naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu; ang. <i>Vascular endothelial growth factor</i>);</li> <li>Obecność w ciągu ostatnich 12 miesięcy incydentów związanych z układem krążenia tj.: zator tętnicy płucnej;</li> <li>Obecność zaburzeń rytmu serca lub wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG;</li> <li>Symptomatyczne (objawowe) przerzuty do mózgu;</li> <li>Fracja wyrzutowa lewej komory wynosząca 50% lub mniej.</li> </ul>	<p>Pacjentów spełniających kryteria włączenia losowo przypisano do jednej z dwóch grup, przyjmujących:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sunitynib + BSC* (86 pts)</li> <li>Placebo + BSC* (85 pts)</li> </ul> <p>Sunitynib stosowany był doustnie w dawce 37,5 mg/dobę w sposób ciągły łącznie z BSC*.</p> <p>Placebo w formie zamaskowanych kapsulek stosowane było w schemacie podobnym do schematu aktywnego leczenia.</p> <p>Leczenie trwało do czasu wystąpienia progresji choroby wg kryteriów RECIST, poważnego (nie dopuszczalnego) działania niepożądanego lub zgonu. W momencie stwierdzenia progresji choroby dane pacjentów odkodowano, a chorym otrzymującym placebo zaproponowano dostęp do leczenia sunitynibem.</p> <p>Protokół eksperymentu dopuszczał zastosowanie przerw w leczeniu SUN+BSC lub tymczasowe zmniejszenie dawki leku do 25 mg na dobę celem opanowania występujących AEs (powrót do analizowanej dawki w momencie unormowania się zaistniałych AEs). W czasie przyjmowania interwencji dozwolone było stosowanie analogów somatostatynny.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS);</li> <li>Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR);</li> <li>Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR);</li> <li>Całkowite przeżycie (OS);</li> <li>Obiektywny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR);</li> <li>Odpowiedź całkowita (CR), częściowa (PR), choroba stabilna (SD), progresja choroby (PD);</li> <li>Jakość życia wg EORTC QLQ-C30;</li> <li>Brak możliwości oceny odpowiedzi na leczenie;</li> <li>Compliance;</li> <li>Zgony;</li> <li>Rezygnacje</li> </ul>									
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Parametr</th> <th>SUN+BSC</th> <th>PL+BSC</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Liczebność populacji, N</b></td> <td>86</td> <td>85</td> </tr> <tr> <td><b>Wiek w latach, mediana (zakres)</b></td> <td>56 (25-84)</td> <td>57 (26-78)</td> </tr> </tbody> </table>	Parametr	SUN+BSC	PL+BSC	<b>Liczebność populacji, N</b>	86	85	<b>Wiek w latach, mediana (zakres)</b>	56 (25-84)	57 (26-78)		
Parametr	SUN+BSC	PL+BSC									
<b>Liczebność populacji, N</b>	86	85									
<b>Wiek w latach, mediana (zakres)</b>	56 (25-84)	57 (26-78)									

Liczba pacjentów $\geq$ 65 r.ż., n (%)	22 (26)	23 (27)
Liczba mężczyzn, n (%)	42 (49)	40 (47)
Liczba kobiet, n (%)	44 (51)	45 (53)
Rasa**, n (%)	Biała	48 (56)
	Azjatycka	13 (15)
	Inna lub nieokreślona§§	25 (29)
Stan sprawności ECOG^&, n (%)	1	53 (62)
	2	33 (38)
	3	0 (0)
Obecność chorób genetycznych, n (%)	Mnoga gruczołakowatość wewnątrzwydzielnicza typu I	0 (0)
	Zespół von Hippel-Lindaua	2 (2)
Czas od rozpoznania choroby w latach, mediana (zakres)^^^	2,4 (0,1-25,6)	3,2 (0,1-21,3)
Czynność wydzielnicza guza&#, n (%)	Niefunkcyjalny	42 (49)
	Funkcyjalny:	25 (29,07)§
	Guz gastrynowy	9 (10)
	Guz glukagonowy	3 (3)
	Guz insulinowy	2 (2)
	Guz wydzielający wazoaktywny peptyd jelitowy	0
Guz somatostatynowy	1 (1)	

**Okres leczenia:** Mediana czasu trwania leczenia w grupie SUN+BSC wyniosła 4,6 m-cy (zakres: 0,4; 17,5), a w grupie PL+BSC wyniosła 3,7 m-cy (zakres: 0,03; 20,2)

Badanie zostało przedwcześnie zakończone z uwagi na wysoki odsetek zgonów oraz AEs w grupie placebo, jak również wysoką skuteczność sunitynibu w ocenie PFS, a pacjentom tym zaproponowano dostęp do leczenia sunitynibem w odrębnym otwartym (*open-label*) badaniu (*updated data*)

**Data odcięcia:**  
15 kwietnia 2009

**Data odcięcia dla *updated data*:**  
czerwiec 2010

Mediana *follow-up* dla *updated data* wyniosła **26 miesięcy**

z leczenia;  
• Działania niepożądane

Indeks proliferacyjny Ki-67##, n (%)	Inne, wielowydzielnicze lub nieokreślone	10 (12)	5 (6)
	Nieokreślona	19 (22)	20 (24)
	≤ 2%	7 (19)	6 (17)
	> 2% - 5%	16 (44)	14 (39)
	> 5% - 10%	5 (14)	10 (28)
Liczba zajętych przez chorobę obszarów ciała, n (%)	> 10%	8 (22)	6 (17)
	1	30 (35)	23 (27)
	2	31 (36)	26 (31)
Obecność przerzutów odległych, n (%)	≥ 3	24 (28)	35 (41)
	Nieokreślona	1 (1)	1 (1)
	Jakiegokolwiek w tym również wątrobowe	82 (95)	80 (94)
Wcześniejsze leczenie, n (%)	Zewnątrzwątrobowe	21 (24)	34 (40)
	Operacyjne	76 (88)	77 (91)
	Radioterapia	9 (10)	12 (14)
	Chemoembolizacja	7 (8)	14 (16)
	Ablacja prądem o częstotliwości radiowej	3 (3)	6 (7)
Analogi somatostatyny&&	Przezkórne wstrzyknięcia etanolu	1 (1)	2 (2)
		30 (35)	32 (38)

Wcześniejsza chemioterapia systemowa, n (%)	Jakakolwiek	57 (66)	61 (72)
	Streptozocyna	24 (28)	28 (33)
	Antracykliny	27 (31)	35 (41)
	Fluoropirymidyny	20 (23)	25 (29)

§ [data on file] - protokół metodyki badania nadesłany przez Firmę Zlecającą;

\$\$ NCT00428597 – wyniki włączonego badania przedstawione na stronie [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov): *A Study Of Sunitinib Compared To Placebo For Patients With Advanced Pancreatic Islet Cell Tumors*;

\*Najlepsze leczenie wspomagające (BSC), w skład którego może wchodzić m.in: terapia przeciwbólowa, inhibitory pompy protonowej (IPP), leki przeciwwymiotne i przeciwbiegunkowe, bisfosfoniany, radioterapia paliatywna, hospitalizacja;

\*\* Rasa była określana indywidualnie przez pacjentów;

§ Obliczone na podstawie dostępnych danych;

§§ Zgodnie z obowiązującymi przepisami, dane dotyczące rasy nie były rutynowo zbierane w jednym z uczestniczących krajów;

^Stan sprawności ECOG oparty na ocenie czynności dnia codziennego życia, w skali od 0 (w pełni aktywny) do 5 (zgon);

^^ Dane dla omawianego punktu końcowego przedstawiono dla populacji po 85 pacjentów w każdej z grup;

& Brak różnic znamienych statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami ( $p > 0,05$ ) w odniesieniu do: stanu sprawności ECOG (0 vs 1 lub 2), czynności wydzielniczej guza (nieczynne vs inne), liczby zajętych przez chorobę obszarów ciała ( $< 3$  vs  $\geq 3$ ), liczby zastosowanych wcześniej schematów leczenia systemowego ( $< 2$  vs  $\geq 2$ );

\$\$\$ Zrandomizowanie powyższego pacjenta było naruszeniem zasad protokołu;

# Czynność wydzielnicza nowotworu przedstawiona w ocenie badacza. Na podstawie oceny badacza, pacjenta można było przydzielić do grupy o nieokreślonej czynności wydzielniczej guza (obecność objawów klinicznych, ale nie zidentyfikowano wydzielania odpowiedniego neuropeptydu);

## Ocena indeksu proliferacyjnego Ki-67 była możliwa do przeprowadzenia jedynie u 36 pts z grupy SUN+B5C oraz 36 pts z grupy PL+B5C;

&& Ta kategoria obejmuje pacjentów, którzy otrzymywali wcześniejsze leczenie analogami somatostatyny (głównie oktreotyd, octan oktreotydu, lanreotyd) przed przyjęciem pierwszej dawki badanego leku, niezależnie od tego, czy w czasie badania leczenie analogami somatostatyny będzie kontynuowane.

#### Dodatkowe dane dotyczące badania:

**Typ oraz podtyp badania:** wieloośrodkowe randomizowane badanie kliniczne, podtyp II A.

**Ilość ośrodków:** 42 (ośrodki rozmieszczone w 7 krajach).

**Kryteria włączenia i wykluczenia:** Określone precyzyjnie.

**Sposób określenia wielkości próby:** Włączona próba kliniczna została zaprojektowana tak, aby testem dwustronnym ( $p = 0,05$ ) z mocą statystyczną 90% wykryć 50% wzrost w ocenie przeżycia wolnego od progresji (z medianą wynoszącą 5,1 miesiący). Wielkość próby dla zagwarantowania mocy statystycznej badania określono na poziomie 340 pacjentów (wymaganą liczbą zdarzeń PFS oszacowano na 260). W badaniu *Raymond 2011* założono przeprowadzenie jednej etapowej analizy efektywności klinicznej porównywanych opcji terapeutycznych (*interim analysis*). Zaplanowana z góry etapowa analiza efektywności klinicznej w oparciu o kryteria O'Briena i Fleminga została przeprowadzona w momencie wystąpienia 130 zdarzeń PFS. Powyższe dane szacunkowe nie zostały spełnione z uwagi na decyzję niezależnej Komisji ds. Monitorowania Leków o przerwaniu badania.

**Hipoteza badawcza:** badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie wyższości wnioskowanej technologii (SUN+B5C) nad technologią opcjonalną (PL+B5C) – *superiority*.

**Porównywalność badanych grup:** populacje wyjściowe są do siebie zbliżone.

**Opis metody randomizacji:** Randomizacja (1:1) centralna z zastosowaniem systemu IMPLA (system rejestracji przy pomocy internetu/telefonu). Proces randomizacji został zrównoważony pod względem kraju/regionu, w którym przeprowadzono badanie.

**Ukrycie kodu randomizacji:** autorzy publikacji nie przedstawili informacji, czy dokonano utajnienia procesu randomizacji (*allocation concealment*).

**Zasłepienie badania klinicznego:** podwójne (*double blind*) – publikacja *Raymond 2011, open-label - updated data*.

**Opis zastosowanego maskowania:** Wiedza, do której grupy terapeutycznej przydzielili byli uczestnicy badania była niedostępna zarówno dla pacjentów, jak i lekarzy.



Kapsułki identyczne w wyglądzie podawane w identycznym schemacie.

**Analiza „intention-to-treat”:** Zachowana (za wyjątkiem oceny jakości życia oraz działań niepożądanych) dla wyników z publikacji Raymond 2011, nie zachowana w updated data.

**Utrata pacjentów z badania:** Rezygnacje z leczenia SUN+BSC vs PL+BSC: przerwanie badania przez sponsora – 41 pts vs 16 pts; obiektywna progresja lub nawrót – 19 pts vs 47 pts; działania niepożądane – 15 pts vs 7 pts; naruszenie protokołu – 2 pts vs 1 pt; decyzja pacjenta – 2 pts vs 1 pt; ogólne pogorszenie stanu zdrowia: 1 pts vs 5 pts; zgon: 1 pt vs 3 pts; ciąża – 1 pt vs 0 pt; Inne – 1 pt vs 1 pt; utrata z okresu follow-up: 0 pt vs 1 pt.

**Sponsorzy:** Pfizer

**Stan upublicznienia:** *The New England Journal of Medicine*, February 10, 2011 vol. 364 No. 6 (501-513); *European Journal of Cancer* 2011, 47: S462; *J Clin Oncol* 2011, 29: (supl; abstract 4008); *J Clin Oncol* 2011, 29: suppl 4, abstract 249; Poster presented at the 8th Annual ENETs conference Lisbon (Portugal, March 9-11 2011); *Pancreas* 2012;41(2):350.

## 12.6. Formularze ekstrakcji danych

### Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (1/2)

Analitik (inicjały):..... Data:.....

Badanie:..... Wynik oceny w skali Jadad:..... Podtyp AOTM:.....					
Populacja			Interwencja		Punkty końcowe
Parametry (wyjściowo)	Grupa interwencyjna	Grupa kontrolna	Grupa interwencyjna	Grupa kontrolna	

### Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (2/2)

**Uwagi dotyczące badania:**

Typ badania:

Maskowanie:

Sposób randomizacji:

Analiza „intention-to-treat”:

Utrata pacjentów z badania:

Kontekst:

Informacja o sponsorze:

**Publikacje:**

**Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (1/2)**

Punkt końcowy (nazwa):..... Analityk (inicjały):..... Data:.....

Badanie	Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)



**Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (2/2)**

Badanie	Okres obserwacji	Oceniana interwencja			Komparator			Istotność statystyczna różnicy (p)
		N	n	%	N	n	%	

**Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (1/2)**

Punkt końcowy (nazwa):..... Analityk (inicjały):..... Data:.....

Badanie	Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)

**Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (2/2)**

Punkt końcowy (nazwa):..... Analitik (inicjały):..... Data:.....

Badanie	Okres obserwacji	Grupy (interwencja)	N	Wyjściowa wartość parametru średnia/mediana (SD/CI/IQR) [jednostka: ...]	Końcowa wartość parametru średnia/mediana (SD/CI/IQR) [jednostka: ...]	Zmiana względem wartości wyjściowej średnia/mediana (SD/CI/IQR) [jednostka: ...]	Istotność statystyczna różnicy zmian między grupami (p)

## 12.7. Kwestionariusze zastosowanych w przeglądzie skal

### 12.7.1. Skala jakości życia według kwestionariusza EORTC QLQ-C30 *European Organization for Research and Treatment of Cancer*

Jesteśmy zainteresowani niektórymi sprawami związanymi z Panem/ią i Pana/i zdrowiem. Prosimy o odpowiedź na wszystkie pytania przez zakreślenie numeru, który najbardziej odpowiada Panu/i. Nie ma odpowiedzi „prawidłowych” lub „nieprawidłowych”. Wszystkie udzielone informacje pozostaną ściśle poufne.

Proszę wpisać swoje inicjały:

Data urodzenia (dzień, miesiąc, rok):

Dzisiejszą datę (dzień, miesiąc, rok):

L.p.	Pytania	Nigdy	Czasami	Często	Bardzo często
1.	Czy ma Pan/i kłopoty przy wykonywaniu męczących czynności np. dźwiganiu ciężkiej torby z zakupami lub walizki?	1	2	3	4
2.	Czy <u>długi</u> spacer męczy Pana/nią?	1	2	3	4
3.	Czy <u>krótki</u> spacer poza domem sprawia Panu/i trudność?	1	2	3	4
4.	Czy musi Pan/i leżeć w łóżku lub siedzieć w fotelu w ciągu dnia?	1	2	3	4
5.	Czy potrzebuje Pan/i pomocy przy jedzeniu, ubieraniu, myciu się lub korzystaniu z toalety?	1	2	3	4
<b>Czy w ostatnim tygodniu:</b>		<b>Nigdy</b>	<b>Czasami</b>	<b>Często</b>	<b>Bardzo często</b>
6.	Czy był/a Pan/i ograniczony/a w wykonywaniu swej pracy lub innej codziennej czynności?	1	2	3	4
7.	Czy był/a Pan/i ograniczony/a w realizowaniu swoich hobby lub innych przyjemności?	1	2	3	4
8.	Odczuwał/a Pan/i duszności?	1	2	3	4
9.	Miał/a Pan/i bóle?	1	2	3	4
10.	Potrzebował/a Pan/i odpoczynku?	1	2	3	4
11.	Miewał/a Pan/i trudności ze snem?	1	2	3	4
12.	Odczuwał/a Pan/i osłabienie?	1	2	3	4
13.	Odczuwał/a Pan/i brak apetytu?	1	2	3	4
14.	Odczuwał/a Pan/i nudności?	1	2	3	4
15.	Wymiotował/a Pan/i?	1	2	3	4



16.	Miewał/a Pan/i zaparcia?	1	2	3	4			
17.	Miewał/a Pan/i biegunkę?	1	2	3	4			
18.	Był/a Pan/i zmęczony/a?	1	2	3	4			
19.	Ból przeszkadzał Pan/i w codziennych zajęciach?	1	2	3	4			
20.	Miał/a Pan/i trudności w skupianiu się np. przy czytaniu gazety, oglądaniu telewizji?	1	2	3	4			
21.	Czył/a się Pan/i napięty/a?	1	2	3	4			
22.	Martwił/a się Pan/i?	1	2	3	4			
23.	Czuł/a się Pan/i rozdrażniony/a?	1	2	3	4			
24.	Czył/a się Pan/i przygnębiony/a?	1	2	3	4			
25.	Miał/a Pan/i trudności w zapamiętywaniu rzeczy?	1	2	3	4			
26.	Czy stan Pana/i zdrowia lub leczenie zakłócały Pana/i życie <u>rodzinne</u> ?	1	2	3	4			
27.	Czy stan Pana/i zdrowia lub leczenie przeszkadzały w Pana/i życiu <u>towarzyskim</u> ?	1	2	3	4			
28.	Czy stan Pana/i zdrowia lub leczenie powodowały kłopoty finansowe?	1	2	3	4			
<b>Przy następujących pytaniach proszę zakreślić cyfrę od 1 do 7, która najbardziej Pana/ią dotyczy</b>								
29.	Jak ocenia Pan/i swój ogólny <u>stan zdrowia</u> w czasie ubiegłego tygodnia?	1	2	3	4	5	6	7
		bardzo zły						doskonały
30.	Jak ocenia Pan/i <u>jakość swego życia</u> w ubiegłym tygodniu?	1	2	3	4	5	6	7
		bardzo zła						doskonała

### 12.7.2. Skala sprawności ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)

Skala sprawności wg *Eastern Cooperative Oncology Group* (skala sprawności ECOG) pozwala określić stan ogólny i jakość życia pacjenta z chorobą nowotworową.

**Tabela 66**  
**Skala sprawności ECOG**

Stopień sprawności	Definicja
0	Bez obecności objawów choroby, sprawność prawidłowa, pełna aktywność, zdolność do samodzielnego wykonywania wszystkich czynności i pracy
1	Obecność objawów choroby, zdolność do wykonywania czynności codziennych i lekkiej pracy, nie ma konieczności przebywania w łóżku w ciągu dnia
2	Obecność objawów choroby, znacznie ograniczona aktywność, zdolność do wykonywania czynności codziennych, brak zdolności do wykonywania pracy, konieczność przebywania w łóżku mniej niż 50% dnia
3	Ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, konieczność spędzania w łóżku ponad połowy dnia
4	Konieczność opieki osoby drugiej, stałe przebywanie w łóżku
5	Zgon

### 12.7.3. Kryteria odpowiedzi na leczenie zgodnie z zaleceniami RECIST

Skala odpowiedzi na leczenie RECIST wersja 1.1 (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*) jest przedstawiona w poniższej tabeli.

CR – odpowiedź całkowita – (ang. *complete response*) – ustąpienie wszystkich zidentyfikowanych ognisk nowotworowych; zmniejszenie wielkości wszystkich węzłów chłonnych poniżej 10 mm w osi krótkiej;

nie-CR/nie-PD – utrzymywanie się ognisk nowotworowych bez ewidentnej progresji;

PD – progresja choroby (ang. *progressive disease*) - zwiększenie o przynajmniej 20% wymiarów ognisk ocenianych w stosunku do najmniejszej sumy osiągniętej w poprzednich pomiarach (bezwzględny wzrost sumy wymiarów musi wynosić co najmniej 5 mm) i/lub pojawienie się nowych ognisk nowotworowych;

PR – odpowiedź częściowa – (ang. *partial response*) - zmniejszenie o minimum 30% sumy wymiarów ognisk, określane w stosunku do wartości wyjściowej;

SD – stabilizacja choroby (ang. *stable disease*) - sytuacja nie pozwalająca zakwalifikować się do PR ani PD, czyli zmniejszenie wymiarów guza lub sumy wymiarów guzów mniej niż o 30% lub zwiększenie wymiarów guza lub sumy wymiarów guzów o mniej niż 20%.

**Tabela 67**  
**Kryteria odpowiedzi radiologicznej na leczenie (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, RECIST*)<sup>12</sup>**

Odpowiedź ogólna	Ogniska oceniane ( <i>target lesions</i> )	Ogniska dodatkowe ( <i>non-target lesions</i> )	Nowe ogniska
CR	CR	CR	nie
PR	CR	nie-CR/nie-PD	nie
PR	CR	nie oceniono	nie
PR	PR	nie-PD lub nie wszystkie oceniono	nie
SD	SD	nie-PD lub nie wszystkie oceniono	nie
PD	PD	dowolna odpowiedź	tak lub nie
PD	dowolna odpowiedź	PD	tak lub nie
PD	dowolna odpowiedź	dowolna odpowiedź	tak
<b>brak możliwości oceny odpowiedzi</b>	nie wszystkie oceniono	nie-PD	nie

<sup>12</sup> Senkus-Konefka E. Nowe kryteria odpowiedzi na leczenie w przypadku guzów litych. Zmodyfikowane zalecenia RECIST (wersja 1.1). *Medycyna Praktyczna Onkologia* 2009/03.

## 13. PIŚMIENNICTWO

### 13.1. Metodyka

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Kraków-Warszawa: kwiecień 2009.
2. Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org).
3. Analiza problemu decyzyjnego sunitynibu (Sutent®) w leczeniu nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (w stadium zaawansowanym lub z przerzutami) u dorosłych, u których doszło do progresji choroby. Kraków 2012.
4. Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. *Lancet*. 1999 Nov 27; 354 (9193): 1896–900.
5. Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *British Medical Journal* 2004; 328: 1490-1494.
6. Jadad AR, Moore RA, Carroll D i in. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Controlled Clin Trials* 1996; 17: 1–12.
7. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

### 13.2. Badania włączone do analizy głównej

1. Raymond E, Dahan L, Raoul JL, Bang YJ, Borbath I, Lombard-Bohas C, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011 Feb 10;364(6):501-13.
2. [data on file]. CLINICAL PROTOCOL A PHASE III RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND STUDY OF SUNITINIB (SU011248, SUTENT®) VERSUS PLACEBO IN PATIENTS WITH PROGRESSIVE ADVANCED/METASTATIC WELL-DIFFERENTIATED PANCREATIC ISLET CELL TUMORS. SU011248 A6181111 Final Protocol Amendment 4, July 10 2008.
3. NCT00428597. A Study Of Sunitinib Compared To Placebo For Patients With Advanced Pancreatic Islet Cell Tumors. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00428597?id=NCT00428597&rank=1>
4. Valle J, Niccoli P, Raoul JL, Bang YJ, Borbath I, Van Cutsem E, Sandin R, Lu D, Patyna S, Raymond E. Updated overall survival data from a phase III study of sunitinib vs. placebo in patients with advanced, unresectable pancreatic neuroendocrine tumour (NET). *European Journal of Cancer* 2011; 47: S462.



5. Valle J, Niccoli P, Raoul JL, Bang YJ, Borbath I, Van Cutsem E, Sandin R, Lu D, Patyna S, Raymond E. Updated overall survival data from a phase III study of sunitinib vs. placebo in patients with advanced, unresectable pancreatic neuroendocrine tumour (NET). Abstract 6569; 2011 Poster nadesłany przez Firmę Zlecającą.
6. Raymond 2011, Niccoli P, Raoul J, Bang Y, Borbath I, Lombard-Bohas C, Valle JW, Metrakos P, Smith D, Vinik A, Chen J, Hoersch D, Castellano DE, Kennecke HF, Picus J, Van Hazel G, Lu D, Chao RC, Patyna S, Van Cutsem E. Updated overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) by blinded independent central review (BICR) of sunitinib (SU) versus placebo (PBO) for patients (Pts) with advanced unresectable pancreatic neuroendocrine tumour (NET). J Clin Oncol 2011; 29: (supl; abstract 4008).
7. Van Cutsem 2011, Seitz JF, Raoul J, Valle JW, Faivre SJ, Patyna S, Klademenos D, Lu D, Chao RC, Raymond E. Evaluation of progression-free survival by blinded independent central review in patients with progressive, well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors treated with sunitinib or placebo. J Clin Oncol 2011; 29: suppl 4; abstract 249.
8. Ishak J, Valle J, Van Cutsem E, Lombard-Bohas C, Ruszniewski P, Sandin R, Korytowsky B, Proskorovsky I, Chao RC, Raymond E. Overall survival analysis of sunitinib after edjustment for crossover in patients with pancreatic neuroendocrine tumors. Poster, presented at the 8th Annual ENETs conference, Lisbon, Portugal, March 9-11 2011.
9. Vinik A, Cutsem EV, Niccoli P, Raoul JL, Bang YJ, Borbath I, et al. Progression-free survival (PFS) by blinded independent central review (BICR) and updated overall survival (OS) of sunitinib versus placebo for patients with progressive, unresectable, well differentiated pancreatic neuroendocrine tumor (NET). Pancreas 2012;41(2):350.

### 13.3. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Kraków-Warszawa: kwiecień 2009.
2. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
3. Sutent® - Charakterystyka Produktu Leczniczego [data ostatniej aktualizacji: 16-03-2012 r].
4. <http://www.ema.europa.eu> [data przeszukiwania bazy: 26-11-2012 r.]
5. <http://www.fda.gov> [data przeszukiwania bazy: 26-11-2012 r.]
6. <http://www.urpl.gov.pl/> [data przeszukiwania bazy: 26-11-2012 r.]
7. Sunitynib. Periodic Safety Update Report (PSUR). Reporting Period – PSUR 9: 01 February 2011 to 31 January 2012.
8. Deeks ED, Raymond E. Sunitinib in advanced, well differentiated pancreatic neuroendocrine tumors. Biodrugs 2011; 25 (5): 307 – 316.
9. EMA/CHMP/739938/2010\_26November2010

10. Komunikat na stronie URPL dotyczący martwicy kości szczęki/żuchwy u pacjentów chorych na nowotwór leczonych sunitynibem (SUTENT) oraz otrzymujących równocześnie lub uprzednio bisfosfoniany. [<http://www.urpl.gov.pl/pl-komunikaty-bezp/komunikat-dotyczacy-martwicy-kosci-szczeki-zuchwy-u-pacjentow-chorych-na-nowotwor-leczonych-sunitynibem-sutent-oraz-otrzymujacych-rownoczesnie-lub-upr>]
11. Sutent (sunitinib malate) capsules. Detailed View: Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER) June 2010, May 2011 and April 2012. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm224050.htm>
12. FDA 2008. The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program Safety Information. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm075132.htm>
13. Kulke MH, Lenz HJ, Meropol NJ, Posey J, Ryan DP, Picus J, et al. Activity of sunitinib in patients with advanced neuroendocrine tumors. *Journal of Clinical Oncology* 2008; 26(20):3403-10.
14. Protokół RTKC-0511-015 do badania NCT00056693. Pfizer Inc. Parma Web Synopsis 2007.
15. Faivre,S.; Delbaldo,C.; Vera,K.; Robert,C.; Lozahic,S.; Lassau,N.; Bello,C.; Deprimo,S.; Brega,N.; Massimini,G.; Armand,J.P.; Scigalla,P.; Raymond,E. Safety, pharmacokinetic, and antitumor activity of SU11248, a novel oral multitarget tyrosine kinase inhibitor, in patients with cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2006;24:25-35.
16. Strosberg JR, Weber JM, Choi J, Campos TL, Valone TL, Han G, Schell MJ, Kvols LK. A phase II clinical trial of sunitinib following hepatic transarterial embolization for metastatic neuroendocrine tumors. *Ann Oncol.* 2012 Sep; 23(9):2335-41 (doi: 10.1093/annonc/mdr614. Epub 2012 Feb 8).
17. NCT00434109. Phase II Study of Sunitinib Malate Following Hepatic Artery Embolization. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00434109?id=NCT00434109&rank=1>
18. Barriuso J, Grande E, Quindos Varela M, Sereno M, Lopez C, Sepulveda J, Vaz MA, Martinez V, Aparicio LA, Castellano D. Sunitinib efficacy and tolerability in patients with neuroendocrine tumors out of a trial: a spanish multicenter cohort. *Annals of Oncology* 21 (Supplement 8) 2010: viii264-viii270. [Abstract]
19. Ewer MS, Lenihan DJ, Khakoo AY. Sunitinib-related cardiotoxicity: an Interdisciplinary issue. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008 Jul;5(7):364-5.
20. Khakoo AY, Kassiotis CM, Tannir N, Plana JC, Halushka M, Bickford C, et al. Heart failure associated with sunitinib malate: a multitargeted receptor tyrosine kinase inhibitor. *Cancer* 2008 Jun;112(11):2500-8.
21. Choueiri TK, Schutz FA, Je Y, Rosenberg JE, Bellmunt J. Risk of arterial thromboembolic events with sunitinib and sorafenib: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Journal of Clinical Oncology* 2010;28(13):2280-5.
22. Vaklavas C, Lenihan D, Kurzrock R, Tsimberidou AM. Anti-vascular endothelial growth factor therapies and cardiovascular toxicity: what are the important clinical markers to target? *Oncologist* 2010;15(2):130-41.
23. Je Y, Schutz FA, Choueiri TK. Risk of bleeding with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine-kinase inhibitors sunitinib and sorafenib: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Lancet Oncol* 2009 Oct;10(10):967-74.

24. Lipworth AD, Robert C, Zhu AX. Hand-foot syndrome (hand-foot skin reaction, palmar-plantar erythrodysesthesia): focus on sorafenib and sunitinib. *Oncology* 2009;77(5):257-71.
25. Zhu X, Stergiopoulos K, Wu S. Risk of hypertension and renal dysfunction with an angiogenesis inhibitor sunitinib: systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol* 2009;48(1):9-17.
26. Rosenbaum SE, Wu S, Newman MA, West DP, Kuzel T, Lacouture ME. Dermatological reactions to the multitargeted tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Supportive Care in Cancer* 2008;16(6):557-66.
27. Aparicio-Gallego G, Afonso-Afonso FJ, Leon-Mateos L, Firvida-Perez JL, Vazquez-Estevez S, Lazaro-Quintela M, et al. Molecular basis of hypertension side effects induced by sunitinib. *Anticancer Drugs* 2011 Jan;22(1):1-8.
28. Maitland ML. Cardiovascular toxicity of new agents. *Clin Adv Hematol Oncol* 2008 Sep;6(9):657-9.
29. Grande E, Diez JJ, Pachon V, Vaz MA, Longo F, Guillen C, et al. Response by Choi criteria to sunitinib plus octreotide LAR in a functional heavily pretreated advanced pancreatic neuroendocrine tumor. *Anticancer Drugs* 2011 Feb 14.
30. Lee Y, Jung S, Choi HJ, Kim MJ, Kim TM, Park KS, Kim SY. Life-threatening hypoglycemia induced by a tyrosine kinase inhibitor in a patient with neuroendocrine tumor: A case report. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2011; 93: e68-e70.
31. Okusaka Takuji et al. Phase II study of sunitinib (SU) in Japanese patients with unresectable or metastatic, well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumor (NET). *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl 4; abstr 381). Abstract No: 381
32. Vignand-Court, Martin C, Le BC, Mateus C, Barbault-Foucher S, Rieutord A. Cutaneous side effects associated with sunitinib: an analysis of 8 cases. *Int J Clin Pharm* 2012 Apr;34(2):286-9.
33. Sivendran S, Liu Z, Portas LJ, Jr., Yu M, Hahn N, Sonpavde G, et al. Treatment-related mortality with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor therapy in patients with advanced solid tumors: a meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2012 Nov;38(7):919-25.
34. Gupta,R. and Maitland,M.L. (2011): Sunitinib, hypertension, and heart failure: a model for kinase inhibitor-mediated cardiotoxicity. *Current Hypertension Reports Volume 13, Number 6 (2011), 430-435, DOI: 10.1007/s11906-011-0229-4.*
35. Zugazagoitia J, Sastre J, Barrera J, Garcia B, Diaz-Rublo E. Severe perirenal hematoma in a patient with a single kidney treated with sunitinib for metastatic pancreatic neuroendocrine tumor. *J Cancer Res Ther* 2012 Apr;8(2):303-5.

#### 13.4. Ograniczenia i dyskusja

1. Sutent® - Charakterystyka Produktu Leczniczego [data ostatniej aktualizacji: 16-03-2012 r].
2. Kulke MH, Siu LL, Tepper JE, Fisher G, Jaffe D, Haller DG, Ellis LM, Benedetti JK, Bergsland EK, Hobday TJ, Van Cutsem E, Pingpank J, Oberg K, Cohen SJ, Posner MC, Yao JC. Future directions in the treatment of neuroendocrine tumors: consensus report of the National Cancer Institute Neuroendocrine Tumor clinical trials planning meeting. *J Clin Oncol.* 2011 Mar 1;29(7):934-43.
3. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Warszawa, kwiecień 2009. Wersja 2.1.

4. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
5. Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM). Sunitynib (Sutent®) w leczeniu wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki nieoperacyjnych lub z przerzutami u dorosłych, u których doszło do progresji choroby. Raport nr: AOTM-OT-431-20/2011: [http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje\\_stanowiska/2012\\_SRP/R-28-2012-Sunitynib/OT\\_431\\_SUTENT.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2012_SRP/R-28-2012-Sunitynib/OT_431_SUTENT.pdf)
6. European Medicines Agency (EMA): [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Procedural\\_steps\\_taken\\_and\\_scientific\\_information\\_after\\_authorisation/human/000687/WC500057736.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000687/WC500057736.pdf)
7. Kos-Kudła B., Bolanowski M., Hubalewska-Dydejczyk A., Krzekowski M., Marek B., Nasierowska-Guttmejer A., Lampe P., Sworczak K., oraz pozostali uczestnicy Konferencji Okrągłego Stołu. Guzy endokrynne trzustki (zasady postępowania rekomendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynnych). Endokrynol Pol 2008; 59 (1): 68-86.
8. Kos-Kudła B, Marek Bolanowski, Daria Handkiewicz-Junak, Barbara Jarzab, Leszek Królicki, Maciej Krzakowski, Jolanta Kunikowska, Anna Nasierowska-Guttmejer, Andrzej Nowak, Grażyna Rydzewska, Teresa Starzyńska, Andrzej Szawłowski oraz pozostali uczestnicy Konferencji Okrągłego Stołu. Zalecenia diagnostyczno-lecznicze w guzach neuroendokrynnych układu pokarmowego (rekomendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynnych). Endokrynologia Polska 2008, 59 (1): 41-56.
9. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2012 r. <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=419&ma=30967>
10. Załącznik nr 5 do Zarządzenia nr 66/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 19 października 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) - „Wykaz programów zdrowotnych (lekowych)”.
11. Jensen RT., ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Neoplasms: Functional Pancreatic Endocrine Tumor Syndromes, Neuroendocrinology 2012;95:98-119.
12. Kulke MH, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines In Oncology (NCCN Guidelines®) Neuroendocrine Tumors. Version 1.2012. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/neuroendocrine.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/neuroendocrine.pdf).
13. Faivre S, Sablin MP, Dreyer C, Raymond E. Novel anticancer agents in clinical trials for well-differentiated neuroendocrine tumors. Endocrinol Metab Clin North Am. 2010 Dec; 39 (4): 811-26
14. Sablin MP, Dreyer C, Colichi C, Bouattour M, Delbaldo C, Faivre S, Raymond E. Benefits from pharmacological and pharmacokinetic properties of sunitinib for clinical development. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2010 Aug; 6(8):1005-15.



15. Choueiri TK, Schutz FA, Je Y, Rosenberg JE, Bellmunt J. Risk of arterial thromboembolic events with sunitinib and sorafenib: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Journal of Clinical Oncology* 2010; 28(13):2280-5.
16. Je Y, Schutz FA, Choueiri TK. Risk of bleeding with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine-kinase inhibitors sunitinib and sorafenib: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Lancet Oncol* 2009 Oct;10(10):967-74.
17. Lipworth AD, Robert C, Zhu AX. Hand-foot syndrome (hand-foot skin reaction, palmar-plantar erythrodysesthesia): focus on sorafenib and sunitinib. *Oncology* 2009;77(5):257-71.
18. Vaklavas C, Lenihan D, Kurzrock R, Tsimberidou AM. Anti-vascular endothelial growth factor therapies and cardiovascular toxicity: what are the important clinical markers to target? *Oncologist* 2010;15(2):130-41.
19. Rosenbaum SE, Wu S, Newman MA, West DP, Kuzel T, Lacouture ME. Dermatological reactions to the multitargeted tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Supportive Care in Cancer* 2008;16(6):557-66.
20. Zhu X, Stergiopoulos K, Wu S. Risk of hypertension and renal dysfunction with an angiogenesis inhibitor sunitinib: systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol* 2009;48(1):9-17.
21. Stoyianni A, Pentheroudakis G, Pavlidis N. Neuroendocrine carcinoma of unknown primary: A systematic review of the literature and comparative study with other neuroendocrine tumors. *Cancer Treatment Reviews* 2011; 37: 358-365.
22. Deeks ED, Raymond E. Sunitinib in advanced, well differentiated pancreatic neuroendocrine tumors. *Biodrugs* 2011; 25 (5): 307-316.
23. Sivendran S, Liu Z, Portas LJ, Jr., Yu M, Hahn N, Sonpavde G, et al. Treatment-related mortality with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor therapy in patients with advanced solid tumors: a meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2012 Nov;38(7):919-25.
24. Ganetsky A, Bhatt V. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: Update on therapeutics. *Ann Pharmacother* 2012;46(6):851-62.
25. Rossi RE, Massironi S, Spampatti MP, Conte D, Ciafardini C, Cavalcoli F, et al. Treatment of liver metastases in patients with digestive neuroendocrine tumors. *J Gastrointest Surg* 2012 Oct;16(10):1981-92.
26. Kulke MH, Lenz HJ, Meropol NJ, Posey J, Ryan DP, Picus J, et al. Activity of sunitinib in patients with advanced neuroendocrine tumors. *Journal of Clinical Oncology* 2008;26(20):3403-10.
27. Barriuso J, Grande E, Quindos Varela M, Sereno M, Lopez C, Sepulveda J, Vaz MA, Martinez V, Aparicio LA, Castellano D. Sunitinib efficacy and tolerability in patients with neuroendocrine tumors out of a trial: a spanish multicenter cohort. *Annals of Oncology* 21 (Supplement 8) 2010: viii264-viii270. [Abstract].
28. Castellano D, Grande E, Barriuso J. Advances in Pancreatic Neuroendocrine Tumor Treatment. Correspondence. *The New England Journal of Medicine* 2011. 1872 – 1873.
29. Okusaka Takuji et al. Phase II study of sunitinib (SU) in Japanese patients with unresectable or metastatic, well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumor (NET). *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl 4; abstr 381). Abstract No: 381
30. Projekt programu lekowego „Leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki” z dn. 10.12. 2012 r. dostarczony przez firmę Zlecającą (Pfizer Polska Sp. z o.o).

31. Rekomendacja nr 87/2012 z dnia 29 października 2012 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej albo dokonania zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej: podanie ewerolimusu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym.

### **13.5. Badania wyłączone z analizy głównej**

#### **Badania wtórne**

1. Alsamara S, Libutti SK, Saif MW. Updates in pancreatic neuroendocrine carcinoma. Highlights from the "2010 ASCO Annual Meeting". Chicago, IL, USA. June 4-8, 2010. JOP 2010;11(4):336-40.
2. Aparicio LMA, Pulido EG, Gallego GA. Sunitinib-induced asthenia: From molecular basis to clinical relief. Cancer Biology&Therapy 2011; 12(9): 765-771.
3. Aparicio-Gallego G, Afonso-Afonso FJ, Leon-Mateos L, Firvida-Perez JL, Vazquez-Estevéz S, Lazaro-Quintela M, et al. Molecular basis of hypertension side effects induced by sunitinib. Anticancer Drugs 2011 Jan;22(1):1-8.
4. Auernhammer CJ, Goke B. Therapeutic strategies for advanced neuroendocrine carcinomas of jejunum/ileum and pancreatic origin. Gut 2011 Mar 4.
5. Blumenthal GM, Cortazar P, Zhang JJ, Tang S, Sridhara R, Murgo A, et al. FDA approval summary: sunitinib for the treatment of progressive well-differentiated locally advanced or metastatic pancreatic neuroendocrine tumors. Oncologist 2012;17(8):1108-13.
6. Boehm S, Rothermundt C, Hess D, Joerger M. Antiangiogenic drugs in oncology: a focus on drug safety and the elderly - a mini-review. Gerontology 2010;56(3):303-9.
7. Cabebe E, Wakelee H. Sunitinib: a newly approved small-molecule inhibitor of angiogenesis. Drugs Today (Barc ) 2006 Jun;42(6):387-98.
8. Capdevila J, Tabernero J. A shining light in the darkness for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. Cancer Discov 2011;1(3):213-21.
9. Chan JA, Kulke MH. Emerging therapies for the treatment of patients with advanced neuroendocrine tumors. Expert Opin Emerg Drugs 2007;12(2):253-70.
10. Dai Y. Platelet-derived growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors: a review of the recent patent literature. Expert Opin Ther Pat 2010 Jul;20(7):885-97.
11. Deeks ED, Raymond E. Sunitinib in advanced, well differentiated pancreatic neuroendocrine tumors. Biodrugs 2011; 25 (5): 307-316.
12. Dimou AT, Syrigos KN, Saif MW. Neuroendocrine tumors of the pancreas: what's new. Highlights from the "2010 ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium". Orlando, FL, USA. January 22-24, 2010. JOP 2010;11(2):135-8.
13. Elice F, Rodeghiero F. Bleeding complications of antiangiogenic therapy: pathogenetic mechanisms and clinical impact. Thromb Res 2010 Apr;125 Suppl 2:S55-S57.
14. Eriksson B. New drugs in neuroendocrine tumors: Rising of new therapeutic philosophies? Curr Opin Oncol 2010;22(4):381-6.

15. Goldin SB, Aston J, Wahi MM. Sporadically occurring functional pancreatic endocrine tumors: Review of recent literature. *Curr Opin Oncol* 2008;20(1):25-33.
16. Grande E, Diez JJ, Pachon V, Carrato A. Advances in the therapy of gastroenteropancreatic-neuroendocrine tumours (GEP-NETs). *Clin Transl Oncol* 2010 Jul;12(7):481-92.
17. Gupta R, and Maitland M.L. (2011): Sunitinib, hypertension, and heart failure: a model for kinase inhibitor-mediated cardiotoxicity. *Current Hypertension Reports Volume 13, Number 6 (2011)*, 430-435, DOI: 10.1007/s11906-011-0229-4.
18. Heng DY, Kollmannsberger C. Sunitinib. *Recent Results Cancer Res* 2010;184:71-82.
19. Houk BE, Bello CL, Poland B, Rosen LS, Demetri GD, Motzer RJ. Relationship between exposure to sunitinib and efficacy and tolerability endpoints in patients with cancer: results of a pharmacokinetic/pharmacodynamic meta-analysis. *Cancer Chemother Pharmacol* 2010 Jul; 66(2):357-71.
20. Hubner RA, Valle JW. Sunitinib for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *Expert Rev. Anticancer Ther* 2011; 11 (12): 1817-1827.
21. Izzedine H, Ederhy S, Goldwasser F, Soria JC, Milano G, Cohen A, et al. Management of hypertension in angiogenesis inhibitor-treated patients. *Ann Oncol* 2009 May;20(5):807-15.
22. Khosravi SP, Fernandez P, I. Tumoral angiogenesis: review of the literature. *Cancer Invest* 2008 Feb;26(1):104-8.
23. Maitland ML. Cardiovascular toxicity of new agents. *Clin Adv Hematol Oncol* 2008 Sep;6(9):657-9.
24. Modlin IM, Moss SF, Chung DC, Jensen RT, Snyderwine E. Priorities for improving the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(18):1282-9.
25. Naraev BG, Strosberg JR, Halfdanarson TR. Current status and perspectives of targeted therapy in well-differentiated neuroendocrine tumors. *Oncology* 2012;83(3):117-27.
26. Oberg K. Pancreatic endocrine tumors. *Semin Oncol* 2010;37(6):594-618.
27. Oberstein PE, Saif MW. Novel agents in the treatment of unresectable neuroendocrine tumors. Highlights from the "2011 ASCO Annual Meeting". Chicago, IL, USA; June 3-7, 2011; *JOP J Pancreas* 2011; 12(4): 358-361.
28. Oberstein PE, Saif MW. Update on novel therapies for pancreatic neuroendocrine tumors. *JOP* 2012;13(4):372-5.
29. Oberstein PE, Wasif Saif M. Safety and efficacy of everolimus in adult patients with neuroendocrine tumors. *Clin Med Insights: Oncol* 2012;6:41-51.
30. Papaetis GS, Syrigos KN. Sunitinib: a multitargeted receptor tyrosine kinase inhibitor in the era of molecular cancer therapies. *BioDrugs* 2009;23(6):377-89.
31. Porta C, Paglino C, Imarisio I, Bonomi L. Uncovering Pandora's vase: the growing problem of new toxicities from novel anticancer agents. The case of sorafenib and sunitinib. *Clin Exp Med* 2007 Dec;7(4):127-34.
32. Raymond E, Hobday T, Castellano D, Reidy-Lagunes D, Garcia-Carbonero R, Carrato A. Therapy Innovations: tyrosine kinase inhibitors for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *Cancer Metastasis Rev* 2011 Mar;30 Suppl 1:19-26.

33. Reidy DL, Tang LH, Saltz LB. Treatment of advanced disease in patients with well-differentiated neuroendocrine tumors. *Nat Clin Pract Oncol* 2009;6(3):143-52.
34. Riccardi F, Rizzo M, Festino L, Ambrosio F, Molino C, Uomo G, Carteni G. Therapy innovation for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *Expert Opin. Ther. Targets [Early Online]* 2012; 1-12.
35. Strimpakos AS, Syrigos KN, Saif MW. Pancreatic Neuroendocrine Tumors: Role of Novel Agents. Highlights from the "2011 ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium". San Francisco, CA, USA. January 20-22, 2011. *JOP* 2011;12(2):117-9.
36. Strosberg JR, Kvols LK. A review of the current clinical trials for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Expert Opin Invest Drugs* 2007;16(2):219-24.
37. Tijeras-Raballand A, Neuzillet C, Couvelard A, Serova M, de GA, Hammel P, et al. Resistance to targeted therapies in pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): molecular basis, preclinical data, and counteracting strategies. *Target Oncol* 2012 Sep;7(3):173-81.
38. Teule Vega A, De Olza MO, Salazar R. New drugs in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Cancer Chemother Rev* 2010;5(3):143-53.
39. Zangari M, Fink LM, Elice F, Zhan F, Adcock DM, Tricot GJ. Thrombotic events in patients with cancer receiving antiangiogenesis agents. *J Clin Oncol* 2009 Oct 10;27(29):4865-73.
40. Zhou C, Zhang J, Zheng Y, Zhu Z. Pancreatic neuroendocrine tumors: a comprehensive review. *Int J Cancer* 2012 Sep 1;131(5):1013-22.

#### **Przeglądy systematyczne**

41. Choueiri TK, Schutz FA, Je Y, Rosenberg JE, Bellmunt J. Risk of arterial thromboembolic events with sunitinib and sorafenib: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Journal of Clinical Oncology* 2010;28(13):2280-5.
42. Faivre S, Sablin MP, Dreyer C, Raymond E. Novel anticancer agents in clinical trials for well-differentiated neuroendocrine tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010;39(4):811-26.
43. Ganetsky A, Bhatt V. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: Update on therapeutics. *Ann Pharmacother* 2012;46(6):851-62.
44. Je Y, Schutz FA, Choueiri TK. Risk of bleeding with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine-kinase inhibitors sunitinib and sorafenib: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Lancet Oncol* 2009 Oct;10(10):967-74.
45. Lipworth AD, Robert C, Zhu AX. Hand-foot syndrome (hand-foot skin reaction, palmar-plantar erythrodysesthesia): focus on sorafenib and sunitinib. *Oncology* 2009;77(5):257-71.
46. Rosenbaum SE, Wu S, Newman MA, West DP, Kuzel T, Lacouture ME. Dermatological reactions to the multitargeted tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Supportive Care in Cancer* 2008;16(6):557-66.
47. Rossi RE, Massironi S, Spampatti MP, Conte D, Ciafardini C, Cavalcoli F, et al. Treatment of liver metastases in patients with digestive neuroendocrine tumors. *J Gastrointest Surg* 2012 Oct;16(10):1981-92.
48. Sablin MP, Dreyer C, Colichi C, Bouattour M, Delbaldo C, Faivre S, et al. Benefits from pharmacological and pharmacokinetic properties of sunitinib for clinical development. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2010 Aug;6(8):1005-15.



49. Sivendran S, Llu Z, Portas LJ, Jr., Yu M, Hahn N, Sonpavde G, et al. Treatment-related mortality with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor therapy in patients with advanced solid tumors: a meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2012 Nov;38(7):919-25.
50. Stoyianni A, Pentheroudakis G, Pavlidis N. Neuroendocrine carcinoma of unknown primary: A systematic review of the literature and comparative study with other neuroendocrine tumors. *Cancer Treatment Reviews* 2011; 37: 358-365.
51. Vaklavas C, Lenihan D, Kurzrock R, Tsimberidou AM. Anti-vascular endothelial growth factor therapies and cardiovascular toxicity: what are the important clinical markers to target? *Oncologist* 2010;15(2):130-41.
52. Zhu X, Stergiopoulos K, Wu S. Risk of hypertension and renal dysfunction with an angiogenesis inhibitor sunitinib: systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol* 2009;48(1):9-17.

#### Artykuły poglądowe

53. Burns WR, Edil BH. Neuroendocrine Pancreatic Tumors: Guidelines for Management and Update. *Current Treatment Options in Oncology* 2011; 1-11.
54. Delbaldo C, Faivre S, Dreyer C, Raymond E. Sunitinib in advanced pancreatic neuroendocrine tumors: Latest evidence and clinical potential. *Ther Adv Med. Oncol.* 2011; 4(1): 9-18.
55. Falconi M, Plockinger U, Kwekkeboom DJ, Manfredi R, Korner M, Kvols L, Pape UF, Ricke J, Goretzki PE, Wildi S, Steinmuller T, Oberg K, Scoazec JY; Frascati Consensus Conference; European Neuroendocrine Tumor Society. Well-differentiated pancreatic nonfunctioning tumors/carcinoma. *Neuroendocrinology*. 2006;84 (3):196-211.
56. Ito T, Igarashi H, Jensen RT. Therapy of metastatic pancreatic neuroendocrine tumors (pNETs): recent insights and advances. *J Gastroenterol* 2012 Sep;47(9):941-60.
57. Janson ET, Sørbye H, Welin S, Federspiel B, Grønbaek H, Hellman P, Mathisen O, Mortensen J, Sundin A, Thiis-Evensen E, Välimäki MJ, Oberg K, Knigge U. Nordic Guidelines 2010 for diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Acta Oncol.* 2010 Aug;49(6):740-56.
58. Jarząb B, Hankiewicz-Junak D. Guzy neuroendokrynnie część I i II – Najważniejsze zasady diagnostyki i leczenia w świetle aktualnych rekomendacji Polskiej Sieci Guzów Neuroendokrynnych. *Medycyna Praktyczna: Onkologia* 2009.
59. Jarząb B, Hankiewicz-Junak D. Nowoczesne zasady postępowania w świetle rekomendacji Polskiej Sieci Guzów Neuroendokrynnych. *Medycyna Praktyczna Onkologia* 2009/05.
60. Jarząb B, Herman K, Krzakowski M, Olszewski W. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. *Polska Unia Onkologii* 2009; pp. 128-136.
61. Kanti AR, Amitabh R, Chaitiparna D, Jibak B, Subir G. Management of gastro-Intestinal Neuroendocrine tumors with liver metastases: A comprehensive review. *Open Colorectal Cancer J* 2012;5(1):28-37.
62. Kos-Kudła B, Bolański M, Hubalewska-Dydejczyk A, Krzekowski M, Marek B, Nasierowska-Guttmejer A, Lampe P, Sworcak K, oraz pozostali uczestnicy Konferencji Okrągłego Stołu. Guzy endokrynnie trzustki (zasady postępowania rekomendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynnych). *Endokrynol Pol* 2008; 59 (1): 68-86.
63. Kulke MH, Anthony LB, Bushnell DL, de Herder WW, Goldsmith SJ, Klimstra DS, Marx SJ, Pasieka JL, Pommier RF, Yao JC and Jensen RT. NANETS Treatment Guidelines. Well-Differentiated Neuroendocrine Tumors of the Stomach and Pancreas. *Pancreas* 2010; 39: 735-752.

64. Kulke MH, Siu LL, Tepper JE, Fisher G, Jaffe D, Haller DG, Ellis LM, Benedetti JK, Bergsland EK, Hobday TJ, Van Cutsem E, Pingpank J, Oberg K, Cohen SJ, Posner MC, Yao JC. Future directions in the treatment of neuroendocrine tumors: Consensus report of the National Cancer Institute Neuroendocrine Tumor Clinical Trials Planning Meeting. *J Clin Oncol* 2011; 29: 934-943.
65. National Horizon Scanning Centre. Sunitinib for advanced and/or metastatic pancreatic neuroendocrine tumours. Report. 2010.
66. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Neuroendocrine Tumors 2010. [www.nccn.org](http://www.nccn.org)
67. Oberg K, Akerström G, Rindi G, Jelic S; ESMO Guidelines Working Group. Neuroendocrine gastroenteropancreatic tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2010 May;21 Suppl 5:v223-7.
68. Plockinger U, de Herder W W and Wiedenmann B. ENETS Guidelines. Consensus guidelines for the standard of care for patients with digestive neuroendocrine tumours. *Neuroendocrinology*. 2009; 90: 155-234.
69. Ramage JK, Davies AHG, Ardill J, et al. Guideline for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours. *Gut*. 2005. Iv1-iv16. Doi:10.1136/gut.2004.053314.
70. Raymond E, Hammel P, Dreyer C, Maatescu C, Hentic O, Ruszniewski P, et al. Sunitinib in pancreatic neuroendocrine tumors. *Target Oncol* 2012 Jun;7(2):117-25.
71. Reidy-Lagunes D, Thornton R. Pancreatic neuroendocrine and carcinoid tumors: what's new, what's old, and what's different? *Curr Oncol Rep* 2012 Jun;14(3):249-56.
72. Riccardi F, Rizzo M, Festino L, Ambrosio F, Molino C, Uomo G, et al. Therapy innovation for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *Expert Opin Ther Targets* 2012 Apr;16 Suppl 2:S91-102.
73. Saif MW. Pancreatic Neoplasm in 2011: An Update. *JOP. J Pancreas (Online)* 2011; 12 (4):316-321.
74. Senkus-Konefka E. Nowe kryteria odpowiedzi na leczenie w przypadku guzów litych. Zmodyfikowane zalecenia RECIST (wersja 1.1). *Medycyna Praktyczna Onkologia* 2009/03.
75. Szczablowska D. Diagnostyka i leczenie guzów neuroendokrynnych przewodu pokarmowego w świetle aktualnie obowiązujących standardów. *Pol Merk Lek* 2007; XXII, 131: 437-441.
76. Szczeklik A. Choroby układu wewnątrzwydzielniczego. Tom 1, Wyd. Medycyna Praktyczna, Kraków 2005.

#### **Nieadekwatna populacja**

77. Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, Blackstein ME, Shah MH, Verweij J, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006 Oct 14;368(9544):1329-38.
78. Michalopoulou H, Stamatias P, Michaloliacou M, Stamatias D. Reversibility of heart failure induced by sunitinib. *European Heart Journal* 2011; 32: 459.
79. O'Reilly EM, Niedzwiecki D, Hall M, Hollis D, Bekaii-Saab T, Pluard T, et al. A Cancer and Leukemia Group B phase II study of sunitinib malate in patients with previously treated metastatic pancreatic adenocarcinoma (CALGB 80603). *Oncologist* 2010;15(12):1310-9.
80. Panzuto F, Campana D, Fazio N, Brizzi MP, Boninsegna L, Nori F, et al. Risk factors for disease progression in advanced jejunoileal neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology* 2012;96(1):32-40.

**Badania obserwacyjne (brak RCT, analizy retrospektywne, kohortowe, bez grupy kontrolnej)**

81. Ewer MS, Lenihan DJ, Khakoo AY. Sunitinib-related cardiotoxicity: an interdisciplinary issue. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008 Jul;5(7):364-5.
82. Faivre,S.; Delbaldo,C.; Vera,K.; Robert,C.; Lozahic,S.; Lassau,N.; Bello,C.; Deprimo,S.; Brega,N.; Massimini,G.; Armand,J.P.; Scigalla,P.; Raymond,E. Safety, pharmacokinetic, and antitumor activity of SU11248, a novel oral multitarget tyrosine kinase inhibitor, in patients with cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2006;24:25-35.
83. Khakoo AY, Kassiotis CM, Tannir N, Plana JC, Halushka M, Bickford C, et al. Heart failure associated with sunitinib malate: a multitargeted receptor tyrosine kinase inhibitor. *Cancer* 2008 Jun;112(11):2500-8.
84. Kulke MH, Lenz HJ, Meropol NJ, Posey J, Ryan DP, Picus J, et al. Activity of sunitinib in patients with advanced neuroendocrine tumors. *Journal of Clinical Oncology* 2008;26(20):3403-10.
85. Protokół RTKC-0511-015 do badania NCT00056693. Pfizer Inc. Parma Web Synopsis 2007.
86. Lacouture ME, Reilly LM, Gerami P, Guitart J. Hand foot skin reaction in cancer patients treated with the multikinase inhibitors sorafenib and sunitinib. *Ann Oncol* 2008 Nov;19(11):1955-61.
87. Strosberg JR, Weber JM, Choi J, Campos TL, Valone TL, Han G, et al. A phase II clinical trial of sunitinib following hepatic transarterial embolization for metastatic neuroendocrine tumors. *Ann Oncol* 2012 Sep;23(9):2335-41.
88. Vignand-Court, Martin C, Le BC, Mateus C, Barbault-Foucher S, Rieutord A. Cutaneous side effects associated with sunitinib: an analysis of 8 cases. *Int J Clin Pharm* 2012 Apr;34(2):286-9.

**Nieadekwatne punkty końcowe**

89. Kerkela R, Woulfe KC, Durand JB, Vagnozzi R, Kramer D, Chu TF, et al. Sunitinib-induced cardiotoxicity is mediated by off-target inhibition of AMP-activated protein kinase. *Clin Transl Sci* 2009 Feb;2(1):15-25.
90. van Erp NP, Eechoute K, van der Veldt AA, Haanen JB, Reyners AK, Mathijssen RH, et al. Pharmacogenetic pathway analysis for determination of sunitinib-induced toxicity. *J Clin Oncol* 2009 Sep 10;27(26):4406-12.

**Abstrakty (badań, konferencyjne)**

91. Ali T, Kandil D, Piperdi B. Long-term disease control with sunitinib in a patient with metastatic pancreatic neuroendocrine tumor (NET) associated with Von Hippel-Lindau syndrome (VHL). *Pancreas* 2012 Apr;41(3):492-3.
92. Barriuso J, Grande E, Quindos Varela M, Sereno M, Lopez C, Sepulveda J, Vaz MA, Martinez V, Aparicio LA, Castellano D. Sunitinib efficacy and tolerability in patients with neuroendocrine tumors out of a trial: a spanish multicenter cohort. *Annals of Oncology* 21 (Supplement 8) 2010: viii264-viii270. (analiza kohortowa).
93. Grozinsky-Glasberg S, Gross DJ. NEW DRUGS IN THE THERAPY OF NEUROENDOCRINE TUMORS. *J Endocrinol Invest* 2012 Oct 9.
94. Hammel P, Castellano D, Van Cutsem E, Niccoli P, Faivre S, Patyna S, Klademenos D, Lu DR, Chao R, Raymond E. Evaluation of progression-free survival by blinded independent central review in patients with progressive, treated with sunitinib or placebo. 2011; Abstract C8: 39-40.

95. Hariharan S, Lowry S. Cardiotoxicity associated with sunitinib. *Lancet* 2008 Apr 12;371(9620):1244-5.
96. Lee YS, Park EJ. National formulary review of the drugs used in pancreatic neuroendocrine tumors in Korea. *Value in health* 2011; 14: A465.
97. Okusaka Takuji et al. Phase II study of sunitinib (SU) in Japanese patients with unresectable or metastatic, well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumor (NET). *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl 4; abstr 381). Abstract No: 381
98. Oberg KE. Management of neuroendocrine tumors: Current and future therapies. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2011;6(1):49-62.
99. Singh S, Law CH. Utility of progression-free survival (PFS) as a primary endpoint in clinical studies of advanced neuroendocrine tumors (NET). *Gastroenterology* 2011; 140(5): S872- S873.

#### **Case reports**

100. Bharthuar A, Pearce L, Litwin A, LeVea C, Kuvshinoff B, Iyer R. Metastatic pancreatic adenocarcinoma and renal cell carcinoma treated with gemcitabine and sunitinib malate. A case report. *JOP* 2009;10(5):523-7.
101. Billefont B, Barete S, Rixe O. Scrotal cutaneous side effects of sunitinib. *N Engl J Med* 2008 Aug 28;359(9):975-6.
102. Eechoute K, van ZM, van Daele PL, Gerth van WR, Mathijssen RH. Suppressing Effects of Sunitinib on Allergic Rhinitis: Previously Undefined Side Effects With Therapeutic Potential. *J Clin Pharmacol* 2010 Dec 28.
103. Feyerabend S, Schilling D, Wicke C, Stenzl A. Toxic dermatolysis, tissue necrosis and impaired wound healing due to sunitinib treatment leading to forefoot amputation. *Urol Int* 2009;82(2):246-8.
104. Fife DJ, Wu JJ, Behnam SE, Linden KG. Sunitinib-induced hand-foot syndrome: a new, distinct form. *Clin Exp Dermatol* 2010 Mar;35(2):200-1.
105. Gillissen S, Graf L, Korte W, Cerny T. Macrocytosis and cobalamin deficiency in patients treated with sunitinib. *N Engl J Med* 2007 May 31;356(22):2330-1.
106. Grande E, Diez JJ, Pachon V, Vaz MA, Longo F, Guillen C, et al. Response by Choi criteria to sunitinib plus octreotide LAR in a functional heavily pretreated advanced pancreatic neuroendocrine tumor. *Anticancer Drugs* 2011 Feb 14.
107. Hall PS, Kancherla K, Sastry PS, Brown JE. Severe epistaxis with tyrosine kinase inhibitors. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2008 May;20(4):318-9.
108. Kapiteijn E, Brand A, Kroep J, Gelderblom H. Sunitinib induced hypertension, thrombotic microangiopathy and reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *Ann Oncol* 2007 Oct;18(10):1745-7.
109. Kula Z, Domanowska E, Słupski M, Pietrzak T, Marszałek A. Guz neuroendokryny trzustki – opis przypadku. *Przegląd Gastroenterologiczny* 2009; 4 (4): 215-220.
110. Lee Y, Jung S, Choi HJ, Kim MJ, Kim TM, Park KS, Kim SY. Life-threatening hypoglycemia induced by a tyrosine kinase inhibitor in a patient with neuroendocrine tumor: A case report. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2011; 93: e68-e70.



111. Lim TJ, Lee JH, Chang SG, Lee CH, Min GE, Yoo KH, et al. Life-threatening complications associated with the tyrosine kinase inhibitor sunitinib malate. *Urol Int* 2010;85(4):475-8.
112. Nakamura M, Miyachi Y. Sunitinib-induced subungual splinter haemorrhage and acral erythema. *Eur J Dermatol* 2008 May;18(3):344-5.
113. Nguyen S, Franklin M, Dudek AZ. Skin ulcers in Klippel-Trenaunay syndrome respond to sunitinib. *Transl Res* 2008 Apr;151(4):194-6.
114. Sheen YS, Huang CL, Chu CY. Eccrine squamous syringometaplasia associated with sunitinib therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007 Sep;21(8):1136-7.
115. Suwattee P, Chow S, Berg BC, Warshaw EM. Sunitinib: a cause of bullous palmoplantar erythrodysesthesia, periungual erythema, and mucositis. *Arch Dermatol* 2008 Jan;144(1):123-5.
116. ten FK, Homey B, Bieber T, Wilsmann-Theis D. Pyoderma gangrenosum: another cutaneous side-effect of sunitinib? *Br J Dermatol* 2008 Jul;159(1):242-3.
117. Zugazagoitia J, Sastre J, Barrera J, Garcia B, Diaz-Rubio E. Severe perirenal hematoma in a patient with a single kidney treated with sunitinib for metastatic pancreatic neuroendocrine tumor. *J Cancer Res Ther* 2012 Apr;8(2):303-5.

#### Komentarze, listy

118. Bajetta E, Guadalupi V, Procopio G. Activity of sunitinib in patients with advanced neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 2009 Jan 10;27(2):319-20.
119. Billemont B, Izzedine H, Rixe O. Macrocytosis due to treatment with sunitinib. *N Engl J Med* 2007 Sep 27;357(13):1351-2.
120. Castellano D, Grande E, Barriuso J. Advances in Pancreatic Neuroendocrine Tumor Treatment. Correspondence. *The New England Journal of Medicine* 2011. 1872 – 1873.
121. Forner A, Llovet JM, Bruix J. Sunitinib and the benefits of a negative study. *Lancet Oncol* 2009 Aug;10(8):743-4.
122. Igarashi H, Ito T, Takayanagi R. The new concept of therapeutic strategy for neuroendocrine tumors: Important Information from a case report of gastrinoma. *Intern Med* 2010;49(17):1839-40.
123. Jensen RT, Delle Fave G. Promising advances in the treatment of malignant pancreatic endocrine tumors. *N Engl J Med*. 2011 Feb 10;364(6):564-5.
124. Joensuu H. Cardiac toxicity of sunitinib. *Lancet* 2007 Dec 15;370(9604):1978-80.
125. Kavsak PA, Hotte S. Cardiotoxicity associated with sunitinib. *Lancet* 2008 Apr 12;371(9620):1244.
126. Machiels JP, Bletard N, Pirenne P, Jacquet L, Bonbled F, Duck L. Acute cardiac failure after sunitinib. *Ann Oncol* 2008 Mar;19(3):597-9.
127. Minor DR. Risk of bleeding not increased by sorafenib or sunitinib. *Lancet Oncol* 2010 Feb;11(2):112-3.
128. Raymond E, Faivre S, Hammel P, Ruszniewski P. Sunitinib paves the way for targeted therapies in neuroendocrine tumors. *Target Oncol* 2009 Dec;4(4):253-4.
129. Rixe O, Billemont B, Izzedine H. Hypertension as a predictive factor of Sunitinib activity. *Ann Oncol* 2007 Jun;18(6):1117.

- 
130. Schoffski P, Garfield DH, Hercbergs A, Wolter P. Ongoing under-reporting of clinically relevant safety data in phase II studies of tyrosine kinase inhibitors. *Br J Cancer* 2010 Apr 13; 102(8):1309-10.

## 14. SPIS TABEL

Tabela 1. Zestawienie odnalezionych, niepublikowanych badań klinicznych oceniających zastosowanie sunitynibu w leczeniu nowotworów neuroendokrynnych [stan na 22-11-2012 r.] .....	27
Tabela 2. Charakterystyka badania włączonego do analizy ( <i>Raymond 2011</i> ) .....	34
Tabela 3. Przepływ pacjentów w badaniu wraz z wyszczególnieniem liczby oraz powodów rezygnacji z badania ( <i>Raymond 2011</i> ).....	36
Tabela 4. Kryteria włączenia oraz wyłączenia pacjentów z analizowanej próby klinicznej ( <i>Raymond 2011</i> ).....	37
Tabela 5. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania ( <i>Raymond 2011</i> ).....	37
Tabela 6. Charakterystyka interwencji ( <i>Raymond 2011</i> ) .....	40
Tabela 7. Zestawienie leków dozwolonych, zabronionych lub niezalecanych/nierekomendowanych* ( <i>Raymond 2011</i> ).....	42
Tabela 8. Charakterystyka analizowanych punktów końcowych ( <i>Raymond 2011</i> ) .....	44
Tabela 9. Hazard względny oraz mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby; SUN+BSC vs PL+BSC ( <i>Raymond 2011</i> ).....	46
Tabela 10. Hazard względny oraz mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby dla analiz wrażliwości (analiza 1, analiza 2); SUN+BSC vs PL+BSC ( <i>Raymond 2011</i> ) .....	47
Tabela 11. Odsetki pacjentów z 6-miesięcznym PFS; SUN+BSC vs PL+BSC ( <i>Raymond 2011</i> ).....	47
Tabela 12. Hazard względny czasu wolnego od progresji choroby w zależności od parametrów charakterystyki wyjściowej – analiza w podgrupach ( <i>Raymond 2011</i> ).....	48
Tabela 13. Hazard względny wystąpienia zgonu oraz mediana przeżycia całkowitego; SUN+BSC vs PL+BSC ( <i>Raymond 2011</i> ) .....	49
Tabela 14. Hazardy względne dla oceny czasu całkowitego przeżycia; SUN+BSC vs PL+BSC ( <i>Raymond 2011</i> ).....	50
Tabela 15. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła obiektywna odpowiedź na leczenie (CR lub PR) określona według kryteriów RECIST wraz z obliczonym ilorazem szans; SUN+BSC vs PL+BSC ( <i>Raymond 2011</i> ) .....	52
Tabela 16. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła najlepsza obserwowana odpowiedź na leczenie określona według kryteriów RECIST wraz z obliczonym ilorazem szans; SUN+BSC vs PL+BSC ( <i>Raymond 2011</i> ) .....	53
Tabela 17. Zestawienie dodatkowych parametrów EBM - progresja choroby; SUN+BSC vs PL+BSC ( <i>Raymond 2011</i> ).....	54
Tabela 18. Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie; SUN+BSC vs PL+BSC ( <i>Raymond 2011</i> ).....	54
Tabela 19. Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie TTR; SUN+BSC vs PL+BSC ( <i>Raymond 2011</i> ).....	55
Tabela 20. Ocena jakości życia mierzona w skali EORTC-QLQ-C30 <sup>^</sup> ; SUN+BSC vs PL+BSC ( <i>Raymond 2011</i> ).....	56
Tabela 21. Liczby i odsetki pacjentów stosujący się do zaleceń lekarza ( <i>compliance</i> ) wraz z obliczonym ilorazem szans; SUN+BSC vs PL+BSC ( <i>Raymond 2011</i> ) .....	58
Tabela 22. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił zgon wraz z obliczonymi parametrami OR i NNT; SUN+BSC vs PL+BSC ( <i>Raymond 2011</i> ) .....	59

Tabela 23. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły rezygnacje z leczenia wraz z obliczonymi parametrami OR i NNT; SUN+BSC vs PL+BSC (Raymond 2011).....	60
Tabela 24. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły poważne działania niepożądane wraz z obliczonym ilorazem szans; SUN+BSC vs PL+BSC (Raymond 2011) .....	61
Tabela 25. Zestawienie dodatkowych parametrów EBM - poważne działania niepożądane ogółem; SUN+BSC vs PL+BSC (Raymond 2011) .....	62
Tabela 26. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane wraz z obliczonymi parametrami OR i NNH; SUN+BSC vs PL+BSC (Raymond 2011) .....	63
Tabela 27. Hazard względny wystąpienia zgonu oraz mediana przeżycia całkowitego; SUN+BSC vs PL+BSC (Raymond 2011 - update) .....	70
Tabela 28. Hazardry względne dla oceny czasu całkowitego przeżycia; SUN+BSC vs PL+BSC (Raymond 2011 - update).....	70
Tabela 29. Hazard względny oraz mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby; SUN+BSC vs PL+BSC (Raymond 2011) .....	71
Tabela 30. Działania niepożądane zgłaszane przez pacjentów z GIST, MRCC i pNET w badaniach III fazy, według klasyfikacji układów i narządów, częstości występowania i stopnia ciężkości (NCI-CTCAE) w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego [3] .....	74
Tabela 31 Działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu produktu Sutent® do obrotu (także wskazania pozarejestacyjne) [3] .....	78
Tabela 32 Interakcje preparatu Sutent® z innymi produktami leczniczymi przeprowadzone wyłącznie u dorosłych [3] .....	79
Tabela 33. Informacje zawarte w dokumencie FDA [11]. .....	81
.....	82
.....	83
.....	84
.....	86
Tabela 38 Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania (Kulke 2008) [13].....	93
Tabela 39 Liczba i odsetek pacjentów z zaawansowanymi pNET, u których wystąpiły działania niepożądane wraz z liczbą zdarzeń (Kulke 2008) [14] .....	94
Tabela 40 Liczba i odsetki pacjentów z zaawansowanymi pNET, u których wystąpił zgon (Kulke 2008) [14].....	96
Tabela 41 Liczba i odsetek pacjentów z zaawansowanymi pNET, u których wystąpiły poważne działania niepożądane (Kulke 2008) [14] .....	97
Tabela 42. Kryteria włączenia oraz wyłączenia pacjentów z analizowanej próby klinicznej (Strosberg 2012) [16].....	99
Tabela 43 Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania (Strosberg 2012) [16] .....	99
Tabela 44 Liczba i odsetek pacjentów (> 10%), u których wystąpiły działania niepożądane stopnia 1, 2 i 3 (Strosberg 2012) [16] .....	101
Tabela 45. Informacje dotyczące badania Okusaka 2012 [31] .....	103



Tabela 46 Odsetki pacjentów z NET, u których wystąpiły działania niepożądane związane z leczeniem sunitynibem ( <i>Barruso 2010</i> ) [18] .....	104
Tabela 47. Charakterystyka badań retrospektywnych włączonych do dodatkowej analizy bezpieczeństwa oceniające działania niepożądane związane z układem krążenia ( <i>Ewer 2008, Khakoo 2008</i> ) [19, 20] oraz reakcji skórnych ( <i>Vignand-Courtin 2012</i> ) [32].....	106
Tabela 48. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do dodatkowej analizy bezpieczeństwa ( <i>Choueiri 2010</i> [21], <i>Vaklavas 2010</i> [22], <i>Je 2009</i> [23], <i>Lipworth 2009</i> [24], <i>Zhu 2009</i> [25], <i>Rosenbaum 2008</i> [26], <i>Sivendran 2012</i> [33]).....	109
Tabela 49 Naciski pogrupowane według stopni toksyczności ( <i>Aparicio-Gallego 2011</i> ) .....	116
Tabela 50. Informacje dotyczące przeglądu <i>Gupta 2011</i> [34] .....	118
Tabela 51. Opis działań niepożądanych na podstawie opisu przypadków ( <i>case reports</i> ).....	120
Tabela 52. Ocena jakości danych zgodnie z GRADE dla badania <i>Raymond 2011</i> (wraz z danymi <i>updated data</i> ), w których porównano skuteczność SUN+BSC z PL+8SC u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, wysoko zróżnicowanym nowotworem neuroendokrynnym trzustki (w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami), u których doszło do progresji choroby .....	135
Tabela 53. Ocena jakości danych zgodnie z GRADE dla badania <i>Raymond 2011</i> , w których porównano bezpieczeństwo SUN+BSC z PL+BSC u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, wysoko zróżnicowanym nowotworem neuroendokrynnym trzustki (w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami), u których doszło do progresji choroby.....	139
Tabela 54 Oceniana interwencja oraz technologie dla niej alternatywne wg statusu rejestracyjnego oraz dostępności w Polsce w leczeniu wysoko zróżnicowanych pNET [5, 9].....	150
Tabela 55. Tabelaryczne zestawienie wyników z najbardziej aktualnych przeglądów systematycznych oceniających efektywność kliniczną sunitynibu w leczeniu pNET.....	161
Tabela 56. Liczby i odsetki pacjentów z pNET, u których wystąpiła najlepsza obserwowana odpowiedź na leczenie sunitynibem określona według kryteriów RECIST ( <i>Kulke 2008</i> )..	163
Tabela 57. Charakterystyka wyjściowa oraz podstawowe wyniki dla grupy pacjentów otrzymujących sunitynib (+BSC) - porównanie badania <i>Raymond 2011</i> z analizą retrospektywną .....	165
Tabela 58. Wyniki skuteczności klinicznej leczenia japońskich pacjentów z pNET sunitynibem w dawce 37,5 mg/d ( <i>Okusaka 2012</i> ) .....	166
Tabela 59 Strategia wyszukiwania w bazie <i>CRD</i> .....	167
Tabela 60 Strategia wyszukiwania w bazie <i>PubMed</i> .....	168
Tabela 61 Strategia wyszukiwania w bazie <i>Cochrane</i> .....	169
Tabela 62 Strategia wyszukiwania w bazie <i>Embase</i> .....	170
Tabela 63. Opis arkusza skali <i>Jadad</i> .....	172
Tabela 64. Ocena wiarygodności badania <i>Raymond 2011</i> .....	172
Table 65. Charakterystyka włączonego do analizy głównej badania <i>Raymond 2011</i> wraz z <i>updated date</i> .....	173
Tabela 66 Skala sprawności ECOG .....	186
Tabela 67 Kryteria odpowiedzi radiologicznej na leczenie ( <i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, RECIST</i> ) .....	187

## **15. SPIS WYKRESÓW**

<b>Wykres 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) .....</b>	<b>171</b>
--	------------