

STRONA TYTUŁOWA

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

SPIS TREŚCI

Wykaz skrótów	8
Streszczenie	11
1. Wprowadzenie	16
1.1 Opis problemu zdrowotnego.....	17
1.1.1 Rak nerki	17
1.1.2 Czynniki ryzyka	17
1.1.3 Patofizjologia	17
1.1.4 Epidemiologia	17
1.1.5 Obraz kliniczny.....	18
1.1.6 Badania dodatkowe.....	18
1.1.7 Leczenie	19
1.2 Polskie i zagraniczne wytyczne kliniczne dotyczące zastosowania terapii celowanej molekularnie w leczeniu raka nerkowokomórkowego	22
1.3 Zalecenia rządowych agencji oceny technologii medycznych dotyczące finansowania ze środków publicznych preparatu Votrient®	23
1.4 Opis ocenianej interwencji – Votrient	24
1.4.1 Wskazania.....	24
1.4.2 Dawkowanie	24
1.4.3 Przeciwwskazania	26
1.4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	26
1.4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji.....	29
1.4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację	32
1.4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn	33
1.4.8 Dopuszczenie do obrotu.....	33
1.5 Dobór komparatorów, opis technologii opcjonalnych i ich status refundacyjny.....	34
2. Analiza kliniczna	36
2.1 Cel opracowania	37
2.2 Metodyka	37
2.2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych.....	37
2.2.1.1 Źródła danych pierwotnych.....	37
2.2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....	38
2.2.1.3 Kryteria włączania i wykluczania badań klinicznych.....	42
2.2.1.4 Źródła danych wtórnych.....	43

2.2.1.5	Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych	43
2.2.1.6	Kryteria włączania i wykluczania opracowań wtórnych	44
2.2.1.1	Aktualizacja wyszukiwania	44
2.2.2	Ocena bezpieczeństwa	44
2.2.3	Analiza jakościowa i ilościowa wyników	44
2.2.4	Ocena wiarygodności źródeł danych	45
2.2.5	Analiza statystyczna	45
2.3	Wyniki wyszukiwania badań wtórnych	49
2.4	Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych	62
2.5	Pazopanib vs placebo – porównanie bezpośrednie	67
2.5.1	Opis metodyki włączonych badań	67
2.5.2	Charakterystyka populacji	70
2.5.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badań	70
2.5.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	71
2.5.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji	73
2.5.1	Skuteczność kliniczna	74
2.5.1.1	Przeżycie całkowite	75
2.5.1.2	Przeżycie bez progresji choroby	77
2.5.1.3	Odpowiedź na leczenie	79
2.5.1.3.1	Ocena odpowiedzi na leczenie	79
2.5.1.3.2	Ogólna odpowiedź na leczenie	81
2.5.1.4	Czas trwania odpowiedzi, oraz czas do wystąpienia odpowiedzi	83
2.5.1.5	Jakość życia związana ze zdrowiem	83
2.5.2	Bezpieczeństwo	86
2.5.2.1	Jakiegokolwiek działania niepożądane 3. lub 4. stopnia ciężkości	88
2.5.2.2	Biegunka	88
2.5.2.3	Nadciśnienie tętnicze	89
2.5.2.4	Zmiana koloru włosów	90
2.5.2.5	Nudności	91
2.5.2.6	Utrata łaknienia	91
2.5.2.7	Wymioty	92
2.5.2.8	Zmęczenie	93
2.5.2.9	Astenia	94
2.5.2.10	Ból brzucha	94

2.5.2.11	Ból głowy	95
2.5.2.12	Leukopenia	96
2.5.2.13	Neutropenia	96
2.5.2.14	Trombocytopenia	97
2.5.2.15	Limfocytopenia	98
2.5.2.16	Zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych.....	98
2.5.2.17	Zgony związane z działaniami niepożądanymi	99
2.5.2.18	Zgony związane ze stosowanym leczeniem	99
2.5.2.19	Nieprawidłowości w zakresie parametrów biochemicznych	100
2.5.2.20	Uaktualniona ocena bezpieczeństwa badania VEG105192.....	102
2.6	Wyniki niepełnotekstowych badań dotyczących pazopanibu na podstawie abstraktów z doniesień konferencyjnych	105
2.6.1	Opis metodyki, interwencji i populacji	105
2.6.2	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa	108
2.7	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie doniesienia konferencyjnego <i>Hawkins 2009</i>	111
2.8	Bezpieczeństwo pazopanibu – zbiorcze wyniki badań <i>VEG105192</i> i <i>VEG102616</i>	113
2.9	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego <i>Votrient®</i>	116
2.10	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa pazopanibu na podstawie informacji Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, <i>European Medicines Agency</i> oraz <i>Food and Drug Administration</i>	122
2.11	Porównanie pośrednie	129
2.11.1	Pazopanib vs sorafenib (II linia) – porównanie pośrednie	134
2.11.1.1	Przeżycie całkowite	134
2.11.1.2	Przeżycie bez progresji choroby	137
2.11.1.3	Ogólna odpowiedź na leczenie.....	139
2.11.1.4	Bezpieczeństwo	141
2.11.1.4.1	Jakiegokolwiek działanie niepożądane w 3. lub 4. stopniu ciężkości.....	141
2.11.1.4.2	Zespół ręka-stopa w 3. lub 4. stopniu ciężkości	142
2.12	Badania w toku	144
2.13	Wyniki.....	146
2.14	Dyskusja.....	154
2.15	Ograniczenia przeprowadzonej analizy.....	157
2.16	Wnioski końcowe	159

3. Piśmiennictwo	160
4. Załączniki.....	167
4.1 Opis komparatora – Nexavar®	168
4.1.1 Wskazania.....	168
4.1.2 Dawkowanie i sposób podawania	168
4.1.3 Przeciwwskazania	169
4.1.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	169
4.1.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji.....	172
4.1.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację	174
4.1.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn	175
4.1.8 Dopuszczenie do obrotu.....	175
4.2 Sorafenib vs placebo (II linia leczenia) – porównanie bezpośrednie	176
4.2.1 Opis metodyki włączonych badań.....	176
4.2.2 Charakterystyka populacji	178
4.2.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	178
4.2.2.2 Wyjściowe charakterystyki kliniczne i demograficzne osób badanych	178
4.2.3 Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji	181
4.2.4 Skuteczność kliniczna	182
4.2.4.1 Przeżycie całkowite	183
4.2.4.2 Przeżycie bez progresji choroby	186
4.2.4.3 Odpowiedź na leczenie.....	188
4.2.4.4 Jakość życia oraz ocena objawów choroby	192
4.2.4.4.1 Ocena odpowiedzi na leczenie	192
4.2.4.4.2 Ocena objawów związanych z rakiem nerki.....	193
4.2.4.4.3 Ocena jakości życia związanej ze zdrowiem.....	194
4.2.5 Bezpieczeństwo	195
4.3 Poziomy refundacji preparatów leków stosowanych w terapii raka nerki	205
4.4 Opis kwestionariuszy wykorzystanych w analizie skuteczności klinicznej	206
4.4.1 Ocena sprawności – skala ECOG/WHO/Zubroda	206
4.4.2 Kwestionariusz EORTC QLQ-C30.....	206
4.4.3 Kwestionariusz FKSI	207
4.4.4 Kwestionariusz FACT-G.....	207
4.4.5 Kwestionariusz EQ-5D i EQ VAS.....	207

4.5	Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej	208
4.5.1	Pazopanib	208
4.5.2	Sorafenib	208
4.6	Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń	210
4.7	Liczba trafień dla poszczególnych kwerend	212
4.8	Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych włączonych do analizy efektywności klinicznej	216
4.8.1	Pazopanib	216
4.8.2	Sorafenib	222
4.9	Wkład autorów w opracowanie raportu	228
4.10	Spis tabel	229
4.11	Spis wykresów	233

Wykaz skrótów

AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
ALT	aminotransferaza alaninowa
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
AST	aminotransferaza asparaginianowa
AUA	<i>American Urological Association</i>
b.d.	brak danych
BCRP	białko oporności raka piersi
CI	przedział ufności (z ang. <i>confidence interval</i>)
c-KIT	receptor czynnika komórek macierzystych
CRP	białko C-reaktywne
CT	tomografia komputerowa (z ang. <i>computer tomography</i>)
CTC	Common Toxicity Criteria
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events of National Cancer Institute</i>
ECCO	<i>European Cancer Organisation</i>
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EORTC	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>
EPAR	Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (z ang. <i>European Public Assessment Report</i>)
ERA	<i>European Renal Association</i>
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
FACT-G	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy-General</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FKSI	FACT-Kidney Symptom Index
GGN	górną granicą normy
HR	hazard względny (z ang. <i>hazard ratio</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (z ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
IC₅₀	współczynnik inbrodu Wright'a
IFN	interferon
IL-2	Interleukina-2
IPCW	<i>Inverse Probability of Censoring Weighted</i> , metoda statystyczna
IRC	niezależna zaślepiona komisja (z ang. <i>independent imaging-review committee</i>)
ITT	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>intention-to-treat</i>)
LVEF	frakcja wyrzutowa serca (z ang. <i>left ventricular ejection fraction</i>)

MRCC	przerzutowy rak jasnokomórkowy nerki (z ang. <i>metastatic renal clear cell carcinoma</i>)
MRI	rezonans magnetyczny (z ang. <i>magnetic resonance imaging</i>)
MSKCC	<i>Memorial Sloan-Kettering Cancer Center</i>
n.d.	nie dotyczy
nM	nanomole
NNH	liczba pacjentów, którym trzeba podać interwencję zamiast komparatora, aby wystąpił dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (z ang. <i>number needed to harm</i>)
NNT	liczba pacjentów, którym trzeba podać interwencję zamiast komparatora, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (z ang. <i>number needed to treat</i>)
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OAes	działania niepożądane związane z jamą ustną, z ang. <i>oral adverse events</i>
OB	odczyn Biernackiego
ODAC	<i>Oncology Drugs Advisory Committee</i>
OR	iloraz szans (z ang. <i>odds ratio</i>)
OS	Przeżycie całkowite (z ang. <i>overall survival</i>)
PDGFR	łytkowopochodny czynnik wzrostu
PFS	Przeżycie bez progresji (z ang. <i>progression free survival</i>)
P-gp	glikoproteina P
QoL	<i>quality of life</i>
QT	odstęp QT
QUOROM	wytyczne oceny przeglądów systematycznych
RB	korzyść względna (z ang. <i>relative benefit</i>)
RCC	rak nerkowokomórkowy (z ang. <i>renal cell carcinoma</i>)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RDT	<i>Randomise Discontinuation /withdrawal Trial</i>
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>
RPSFT	<i>Rank Preserving Structural Failure Time</i> , metoda statystyczna
RR	ryzyko względne (z ang. <i>relative risk</i>)
SAEs	poważne działania niepożądane, z ang. <i>serious adverse events</i>
SD	odchylenie standardowe (z ang. <i>standard deviation</i>)
TARGET	<i>Treatment Approaches In Renal Cancer Global Evaluation Trial</i>
TNM	system klasyfikacji nowotworów (z ang. <i>Tumor Node Metastases</i>)
UGT1A1	Transferaza urydyno-difosforano-glukuronozylowa 1A1
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Preparatów Biobójczych
VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
VEGFR	<i>Vascular Endothelial Growth Factor Receptor</i>

WHO *World Health Organisation*

WMD średnia ważona różnica (z ang. *weighted mean difference*)

Streszczenie

Cel

Celem opracowania jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa leku *Votrient* (pazopanib) w porównaniu z sorafenibem i placebo w II linii leczenia chorych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym.

Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto na wytycznych Oceny Technologii Medycznych wersja 2.1 (*AOTM 2010*), Rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego oraz na wytycznych przeprowadzania przeglądów systematycznych *Cochrane Collaboration* (*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions; Higgins 2011*).

Przegląd systematyczny rozpoczęto od wyszukania i analizy badań wtórnych. Do analizy skuteczności klinicznej włączano przede wszystkim wiarygodne badania pierwotne przeprowadzone z randomizacją oraz doniesienia konferencyjne opisujące ich dalsze wyniki. Ze względu na małą liczbę pełnotekstowych badań dla pazopanibu, ostatecznie do analizy włączano także doniesienia konferencyjne. W przypadku braku prób klinicznych „*head-to-head*” umożliwiających porównanie z komparatorami, wykonywano porównanie pośrednie przez wspólny komparator (interferon i placebo) metodą Buchera.

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych EMA (EPAR) i FDA. Porównawczą analizę bezpieczeństwa pazopanibu przeprowadzono na podstawie badań klinicznych z randomizacją. Dodatkowo, celem szerszej oceny działań niepożądanych, analizowano wszystkie dostępne próby kli-

niczne, w których stosowano pazopanib w leczeniu raka nerkowokomórkowego.

Wyniki

Odnaleziono trzy przeglądy systematyczne skupiające się na ocenie pazopanibu (*LaPlant 2010, Pick 2012, Sanford 2010*), zidentyfikowano także pięć przeglądów systematycznych (*Di Lorenzo 2009, Di Lorenzo 2011, Keisner 2011, Coppin 2011, Sonpavde 2012*) oceniających różne terapie w leczeniu zaawansowanego raka nerki, które również uwzględniły pazopanib jako jedną z dostępnych terapii oraz dwa przeglądy systematyczne, w których oprócz oceny poszczególnych leków wykonano porównanie pośrednie pomiędzy lekami (*Leung 2011, GSK 2010*), a także przegląd *Sivendran 2012* oceniający ryzyko wystąpienia działań niepożądanych prowadzących do zgonu podczas terapii inhibitorami VEGF.

W wyniku przeglądu systematycznego, do analizy włączono jedno badanie RCT porównujące bezpośrednio pazopanib z placebo – *VEG105192* (*Sternberg 2010*, rejestracyjne badanie III fazy). Odnaleziono również próbę kliniczną *VEG102616* (*Hutson 2010*, badanie II fazy), w której przerwano randomizację i ostatecznie wszyscy chorzy, ze względu na różnice w odsetkach odpowiedzi, otrzymywali pazopanib – jej wyniki włączono do oceny bezpieczeństwa i częściowo skuteczności klinicznej, celem potwierdzenia wyników badania rejestracyjnego – *VEG105192*. Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących pazopanib z sorafenibem. Celem wykonania porównania pośredniego włączono próby kliniczne z randomizacją oceniające sorafenib z placebo w II linii leczenia.

Opisano wydane dotychczas rekomendacje rządowych agencji oceny technologii medycznych, w tym pozytywne rekomendacje NICE i SMC dla I linii terapii.

Pazopanib vs placebo (I i II linia leczenia)

Badanie VEG105192 (Sternberg 2010) było wieloośrodkową próbą kliniczną z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, porównującą pazopanib z placebo wśród 435 chorych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, z czego dla 233 była to I linia leczenia, natomiast 202 było wcześniej poddanych terapii cytokinami (II linia). Głównym punktem końcowym badania VEG105192 było przeżycie bez progresji. Dodatkowo oceniano przeżycie całkowite, obiektywną odpowiedź na leczenie (definiowaną jako sumę odpowiedzi całkowitej i częściowej) i jakość życia związaną ze zdrowiem. Chorzy w grupie placebo, u których wystąpiła progresja choroby, mogli otrzymać pazopanib w ramach badania otwartego VEG107769. Jego wstępne wyniki opisano w doniesieniu konferencyjnym Hawkins 2009. Ponadto, do analizy włączono doniesienia konferencyjne Sternberg 2010a oraz Sternberg 2011, prezentujące wyniki ostatecznej analizy przeżycia całkowitego oraz uaktualnione dane dotyczące bezpieczeństwa z badania VEG105192, oraz publikację Cella 2012 opisującą dodatkowe wyniki dla jakości życia.

Skuteczność kliniczna

Przeżycie wolne od progresji choroby – główny punkt końcowy. W ostatecznej ocenie wykonanej przez niezależną komisję, do progresji choroby doszło u 148 (51,0%) chorych w grupie pazopanibu oraz 98 (67,6%) w grupie placebo. W **populacji ogólnej** pazopanib ponad dwukrotnie wydłużył czas przeżycia wolnego od progresji choroby – mediany przeżycia wolnego od progresji choroby w obu grupach wyniosły odpowiednio 9,2 oraz 4,2 miesiący. Obserwowane różnice w długości czasu przeżycia bez progresji były znamienne statystycznie: HR = 0,46 (95% CI: 0,34; 0,62); $p < 0,0001$, co oznacza 54% redukcję ryzyka progresji lub zgonu. Podobnie wyniki obserwowano w ocenie przeprowadzonej przez badaczy: HR = 0,44 (95% CI: 0,34; 0,57); $p < 0,0001$. Wśród **pacjentów wcześniej leczonych cytokinami (II linia)** mediana czasu przeżycia bez progresji w grupie otrzymującej pazopanib wyniosła 7,4 miesiąca natomiast w grupie otrzymującej placebo – 4,2 miesiąca. Pazopanib zmniejszał ryzyko wystąpienia progresji choroby

w danym punkcie czasowym o 46% w porównaniu do grupy placebo (analiza „visit date”): HR = 0,54 (95% CI: 0,35; 0,84), co było wynikiem znamionym statystycznie ($p < 0,001$). Dodatkowa analiza na podstawie daty zdjęcia radiologicznego („scan date”) potwierdziła uzyskany wynik, HR = 0,50 (95% CI: 0,32; 0,78).

Przeżycie całkowite – dodatkowy punkt końcowy.

Analizę pośrednią przeżycia całkowitego dla całej populacji chorych z badania rejestracyjnego wykonano w momencie ostatecznej oceny przeżycia bez progresji. Została ona oparta na 176 przypadkach zgonów, które stanowiły 61% wszystkich zdarzeń wymaganych do pełnej analizy (287 przypadków). Zgodnie z kryteriami O’Brien-Fleminga dla analizy typu *interim*, nie udało się wykazać statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami.

Ostateczne wyniki oceny przeżycia całkowitego przedstawiono dla populacji ogólnej (bez podziału na linie leczenia) w doniesieniu konferencyjnym Sternberg 2010a. Hazard względny (obliczony za pomocą testu log-rank, z wykorzystaniem stratyfikacji) wskazywał na nieznamienne zmniejszenie ryzyka zgonu w jednostce czasu w przypadku leczenia pazopanibem: HR = 0,91 (95% CI: 0,71; 1,16), $p = 0,224$. Z uwagi na możliwość przechodzenia pacjentów z placebo do grupy pazopanibu po progresji, przeprowadzono dodatkową ocenę, wykorzystując dwie metody statystyczne: IPCW (z ang. *inverse probability of censoring weighted*) oraz RPSFT (z ang. *rank preserving structural failure time*). W przypadku analizy metodą IPCW odnotowano istotny efekt w przypadku leczenia pazopanibem: HR = 0,504 (95% CI: 0,315; 0,762), $p = 0,002$. W przypadku wykorzystania metody RPSFT odnotowano nieznamiennej redukcję ryzyka zgonu istotnych statystycznie wyników (HR = 0,43 [95% CI: 0,22; 1,39], $p = 0,172$).

Obiektywna odpowiedź na leczenie: W populacji ogólnej częstość obiektywnej odpowiedzi na leczenie była 10-krotnie wyższa w grupie z pazopanibem w porównaniu do grupy placebo: 30% vs 3%; $p < 0,01$. Obliczony iloraz szans wyniósł OR = 12,20 (95% CI: 4,83; 39,33) i jest statystycznie znamionny. Aby uzyskać jeden dodatkowy przypadek obiektywnej odpowiedzi na leczenie należy leczyć 4 chorych pazopanibem zamiast placebo: NNT = 4

(95% CI: 4; 5). Również w **podgrupie leczonej wcześniej cytokinami (II linia)** podawanie pazopanibu zamiast placebo znamienne, blisko 13-krotnie zwiększa szansę uzyskania ogólnej odpowiedzi: OR = 13,20 (95% CI: 3,19; 115,72); NNT = 4 (95% CI: 3; 7).

Czas trwania odpowiedzi oraz czas do wystąpienia odpowiedzi: mediana czasu trwania odpowiedzi u pacjentów przyjmujących pazopanib wyniosła 58,7 tygodni (95% CI: 52,1; 68,1), natomiast mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi w tej grupie wyniosła 11,9 tygodni (95% CI: 9,4; 12,3).

Jakość życia związana ze zdrowiem: Jakość życia oceniano za pomocą kwestionariusza QLQ-C30, EQ-5D oraz jego wizualnej skali analogowej. Różnice między grupami w ostatnim punkcie pomiarowym (48 tydzień obserwacji) wyniosły -0,67 (95% CI: -6,48; 5,14) w przypadku kwestionariusza QLQ-C30 ($p = 0,82$); 0,03 (95% CI: -0,03; 0,10) w przypadku EQ-5D ($p = 0,33$) oraz -1,97 (95% CI: -9,02; 5,09) w przypadku skali VAS ($p = 0,58$). Nie wykazano znamienych różnic między grupami.

Chorzy otrzymujący pazopanib mieli mniejsze ryzyko przynajmniej 20% pogorszenia jakości życia związanej ze zdrowiem w danym czasie w przypadku oceny za pomocą skali QLQ-C30, ale wyniki te nie były znamienne statystycznie: HR = 0,75 (95% CI: 0,55; 1,01) dla analizy jednoczynnikowej, oraz HR = 0,77 (95% CI: 0,57; 1,03) dla analizy wieloczynnikowej. Istotne mniejsze ryzyko wystąpienia przynajmniej 20% pogorszenia jakości życia w danym punkcie czasowym u chorych otrzymujących pazopanib odnotowano w przypadku oceny za pomocą skali EQ-5D VAS: HR = 0,70 (95% CI: 0,50; 0,97) dla analizy jednoczynnikowej oraz HR = 0,70 (95% CI: 0,51; 0,98) dla wieloczynnikowej, podobnie stwierdzono niższe ryzyko przynajmniej 30% pogorszenia jakości życia: HR = 0,66 (95% CI: 0,45; 0,99) oraz HR = 0,67 (95% CI: 0,45; 0,99). Ogółem, ryzyko pogorszenia jakości życia o przynajmniej 10% oraz 30%, ocenione według trzech użytych kwestionariuszy było niższe w przypadku zastosowania pazopanibu.

Bezpieczeństwo

Porównawcza ocena pazopanibu vs placebo.

Większość działań niepożądanych odnotowanych w badaniu VEG105192 to działania niepożądane 1. lub 2. stopnia ciężkości. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi w jakimkolwiek stopniu ciężkości w grupie chorych stosujących pazopanib były: biegunka (52%), nadciśnienie (40%), zmiana koloru włosów (38%), nudności (26%), utrata łaknienia (22%) lub wymioty (21%). Natomiast do najczęstszych działań niepożądanych stopnia 3. lub 4. w tej grupie należały: nadciśnienie (4%) i biegunka (4%). Większość zaobserwowanych nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych to zmiany na poziomie 1. lub 2. stopnia ciężkości.

Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych 3. lub 4. stopnia ciężkości jest 2-krotnie wyższe w grupie pazopanibu w porównaniu do placebo: RR = 2,00 (95% CI: 1,42; 2,87). Wynik jest istotny statystycznie. Lecząc 5 pacjentów pazopanibem zamiast placebo należy oczekiwać jednego dodatkowego działania niepożądanego 3. lub 4. stopnia ciężkości; NNH = 5 (95% CI: 4; 10).

Wśród poszczególnych działań niepożądanych bez względu na stopień ciężkości w grupie pazopanibu znamienne częściej obserwowano: biegunki (RR = 5,77 [95% CI: 3,47; 9,84]; NNH = 3 [95% CI: 3; 3]); nadciśnienie tętnicze (RR = 3,83 [95% CI: 2,37; 6,34]; NNH = 4 [95% CI: 3; 5]); zmianę koloru włosów (RR = 13,63 [95% CI: 5,40; 35,22]; NNH = 3 [95% CI: 3; 4]); nudności (RR = 2,85 [95% CI: 1,67; 4,96]; NNH = 7 [95% CI: 5; 11]); utratę łaknienia (RR = 2,50 [95% CI: 1,45; 4,39]; NNH = 8 [95% CI: 6; 16]); wymioty (RR = 2,77 [95% CI: 1,54; 5,10]; NNH = 8 [95% CI: 6; 16]); zmęczenie (RR = 2,50 [95% CI: 1,38; 4,62]; NNH = 9 [95% CI: 6; 22]); bóle brzucha (RR = 8,00 [95% CI: 2,18; 30,03]; NNH = 11 [95% CI: 8; 19]); leukopenię (RR = 5,72 [95% CI: 3,06; 10,95]; NNH = 4 [95% CI: 3; 5]); neutropenię (RR = 5,22 [95% CI: 2,79; 10,02]; NNH = 4 [95% CI: 4; 6]) i trombocytopenię (RR = 6,36 [95% CI: 3,12; 13,26]; NNH = 4 [95% CI: 4; 6]).

Wśród działań niepożądanych 3. lub 4. stopnia ciężkości w grupie pazopanibu w porównaniu z placebo istotnie statystycznie częściej obserwo-

wano nadciśnienie tętnicze (RR = 6,50 [95% CI: 1,11; 38,68]; NNH = 27 [95% CI: 15; 254]).

Ryzyko zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych było znamienne wyższe w grupie pazopanibu: RR = 4,10 (95% CI: 1,73; 9,94); NNH = 10 (95% CI: 7; 10).

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa. Uaktualnione wyniki bezpieczeństwa dla chorych otrzymujących pazopanib w ramach badania *VEG105192*, po dłuższej, o 30% skumulowanej ekspozycji na pazopanib, przedstawiono w doniesieniach konferencyjnych *Sternberg 2010a* i *Sternberg 2011*. W porównaniu do poprzedniej analizy bezpieczeństwa, przedstawionej w publikacji *Sternberg 2010*, nie stwierdzono istotnych zmian w rodzaju odnotowywanych działań niepożądanych, ich częstości oraz stopnia ciężkości. Nie zaobserwowano nowych rodzajów działań niepożądanych, wcześniej nieodnotowanych.

Częstości działań niepożądanych związanych z pazopanibem przedstawiono również w badaniu *Hutson 2010*, w którym przerwano randomizację, dlatego można je traktować jako próbę obserwacyjną. W badaniach *VEG105192* i *Hutson 2010* najczęstszymi działaniami w jakimkolwiek stopniu ciężkości podczas stosowania pazopanibu były: biegunka (58% chorych [95% CI: 47%; 68%]), zmiana koloru włosów (40% [95% CI: 36%; 60%]) i nadciśnienie (40% [95% CI: 36%; 45%]).

Analizę bezpieczeństwa poszerzono również o ocenę przedstawioną w charakterystyce produktu leczniczego *Votrient* (dane z badań I, II oraz III fazy dotyczące populacji $n = 586$ chorych), ocenę agencji FDA oraz ocenę pazopanibu wykonaną w ramach fazy wydłużonej (bez randomizacji) badania *VEG105192* (*Hawkins 2009*).

Pazopanib vs sorafenib (II linia leczenia)

Do analizy skuteczności klinicznej sorafenibu w porównaniu do placebo włączono 2 wieloośrodkowe badania kliniczne z randomizacją i podwójnym zaślepieniem: *TARGET* (opisane w publikacjach *Bukowski 2007*, *Escudier 2007*, *Escudier 2009*, *Negrier 2010*), w którym oceniano efektywność kliniczną sorafenibu u 903 chorych w 2 linii leczenia zaawansowanego raka nerki oraz badanie *Ratain*

2006 (danych z tego badania nie wykorzystano w porównaniu pośrednim).

Porównanie pośrednie skuteczności klinicznej pazopanibu z sorafenibem nie wykazało znamienych różnic w przeżyciu bez progresji choroby i obiektywnej odpowiedzi na leczenie. Podobnie, w porównaniu pazopanibu i sorafenibu nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic w przeżyciu całkowitym, w przypadku, gdy po stronie pazopanibu oraz sorafenibu wykorzystano dane korygowane ze względu na przechodzenie chorych pomiędzy grupą placebo a grupą aktywnego leczenia (po stronie pazopanibu korekcja polegała na użyciu metod IPCW lub RPSFT, natomiast po stronie sorafenibu na cenzorowaniu danych w momencie *cross-over*), hazard względny liczbowo wskazywał na korzyść pazopanibu, choć wyniki nie były znamienne statystycznie.

Ryzyko względne wystąpienia działań niepożądanych w 3. i 4. stopniu ciężkości było znamienne niższe w grupie pazopanibu w porównaniu z sorafenibem: 0,44 (95% CI: 0,26; 0,74). Oznacza to, że ryzyko wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych w 3. lub 4. stopniu ciężkości jest o 56% niższe w przypadku terapii pazopanibem w porównaniu do terapii sorafenibem. Wartość NNT wyniosła 35, co oznacza, że lecząc 35 pacjentów pazopanibem zamiast sorafenibem, unikniemy jednego dodatkowego przypadku jakiegokolwiek działania niepożądanego w stopniu 3. lub 4.

Wyniki badań pełnotekstowych

Odnaleziono 6 doniesień konferencyjnych nie opublikowanych w postaci pełnotekstowej przedstawiających wyniki pięciu badań dotyczących zastosowania pazopanibu w II lub I/II linii leczenia zaawansowanego RCC. Doniesienia konferencyjne *Hainsworth 2010* i *Reeves 2011* dotyczą prospektywnego badania bez grupy kontrolnej *Sarah Cannon Research Institute phase II Trial*. Z kolei abstrakty *Goodman 2010*, *Wolter 2010*, *Matrana 2011* i *Tan 2012* prezentują dane z badań retrospektywnych. W doniesieniach *Goodman 2010* i *Wolter 2011* przedstawiono ocenę bezpieczeństwa stosowania pazopanibu – w pierwszym z nich oceniano częstość występowania toksyczności dotyczących wątroby w populacji chorych na RCC lub z innymi

guzami litymi z różnych badań klinicznych (nie podano linii leczenia), natomiast w drugim zaprezentowano wyniki oceny dotyczącej zaburzeń tarczycy u pacjentów z badań VEG102616, VEG105192 i VEG107769.

Obiektywna odpowiedź na leczenie pazopanibem występowała u 20-24% chorych z badania *Sarah Cannon Research Institute phase II Trial*, a kontrolę choroby (ORR i choroba stabilna) uzyskało 72-77%. W próbie *Tan 2012* częściowa odpowiedź na leczenie wystąpiła u 11%, choroba stabilna u 56%, a progresja choroby u 33%. Przeżycie wolne od progresji choroby różniło się w zależności od badania, największą medianę PFS odnotowano w próbie *Sarah Cannon Research Institute phase II Trial* – 9,23 miesiąca, w *Tan 2012* wynosiła 4 miesiąca, a w *Matrana 2011* – 71 dni (nieco ponad 2 miesiące). W badaniu *Matrana 2011* w trakcie ostatniej oceny istotnie więcej chorych, którzy leczeni byli wcześniej 1 lub 2 terapiami kontynuowało leczenie w porównaniu do podgrupy po > 2 terapiach ($p = 0,04$) oraz więcej chorych po niepowodzeniu jednego leku uzyskało odpowiedź częściową (42% vs 18%, $p = 0,02$). Podobnie, więcej chorych ze średnim ryzykiem wg MSKCC niż z niskim ryzykiem kontynuowało stosowanie pazopanibu ($p = 0,002$).

Profil bezpieczeństwa pazopanibu był zgodny z przewidywaniami (podobny do profilu w poprzednich badaniach). W próbach *Tan 2012* i *Matrana 2011* nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem. W badaniach *Goodman 2010* i *Wolter 2011* częstość występowania zaburzeń funkcji tarczycy podczas stosowania pazopanibu była niska (4%). Zaburzenia wątroby były odwracalne i typowe dla początkowego etapu leczenia (pierwsze 4 miesiące).

Wnioski

Pazopanib, inhibitor kinaz tyrozynowych o wielokierunkowym działaniu, wykazuje wyższą skuteczność w porównaniu z placebo w II linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego. W wiarygodnej próbie klinicznej z randomizacją i podwójnym zaślepieniem w grupie pazopanibu obserwowano znamienne dłuższe przeżycie bez progresji choroby oraz istotnie wyższą częstość obiektywnych odpowiedzi na leczenie. Oszacowane w ramach analizy *interim* różnice w zakresie jakości życia oraz przeżycia całkowitego nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej. Przy uwzględnieniu zjawiska przechodzenia pacjentów z grupy placebo do grupy pazopanibu (*cross-over*), wyniki analizy końcowej wskazują na znamienne wydłużenie przeżycia całkowitego. Ostateczne wnioski na ten temat wymaga dalszej obserwacji. W ocenie bezpieczeństwa stosowanie pazopanibu wiąże się z istotnie większym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych w porównaniu do placebo, wśród których najczęstszymi są biegunka, nadciśnienie tętnicze i zmiana koloru włosów.

Nie wykazano znamienych różnic w zakresie efektywności klinicznej pomiędzy pazopanibem i sorafenibem (II linia leczenia), z wyjątkiem znamiennej niższej częstości działań niepożądanych 3. i 4. stopnia ciężkości w grupie pazopanibu w odniesieniu do sorafenibu.

Równocześnie należy pamiętać, że porównanie pośrednie cechuje się niższą wiarygodnością i celem pełnej oceny porównawczej tych interwencji wymagane jest przeprowadzenie wiarygodnych prób klinicznych z randomizacją.

Wprowadzenie

Rozdział

I

1.1 Opis problemu zdrowotnego

1.1.1 Rak nerki

Rak nerki stanowi około 3% złośliwych nowotworów u osób dorosłych oraz 90-95% wszystkich nowotworów nerki (*Sachdeva 2008*). Cechuje się brakiem wczesnych objawów klinicznych, opornością na radioterapię i chemioterapię oraz czasami dobrą odpowiedzią na leczenie immunologiczne (IFN-alfa; IL-2) (*Sachdeva 2008*).

1.1.2 Czynniki ryzyka

Jako czynniki ryzyka związane z rakiem nerki wymienia się palenie papierosów, otyłość z nadciśnieniem tętniczym, stosowanie w dużych ilościach fenacetyny, narażenie zawodowe na wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne, nabyta torbielowatość nerek u chorych leczonych dializami z powodu schyłkowej niewydolności nerek, napromienianie nerek oraz rodzinne zespoły genetyczne (*Corgna 2007*).

1.1.3 Patofizjologia

Rak nerki wywodzi się z komórek nabłonkowych kanalików bliższych nerki. Wyróżnia się formę sporadyczną raka nerki (niedziedziczną) oraz dziedziczną. Obie formy często łączą się ze zmianami strukturalnymi na krótkim ramieniu chromosomu. Na podstawie badań genetycznych zidentyfikowano konkretne geny, których mutacje biorą udział w procesie karcynogenezy. Są to geny VHL, TSC oraz MET. Opisano przynajmniej 4 dziedziczne zespoły powiązane z występowaniem raka nerki: VHL, HPRC, FRO oraz HRC. Mutacja genu VHL skutkuje gromadzeniem się czynników związanych z hipoksją (HIFs), które pobudzają angiogenezę poprzez VEGF oraz jego receptor. Dzięki wprowadzeniu nowych leków, VEGF oraz VEGFR stały się ważnymi punktami uchwytu dla nowoczesnej terapii przeciwnowotworowej (*Hutson 2007*).

1.1.4 Epidemiologia

Zapadalność na nowotwory złośliwe nerki w 2003 roku wynosiła odpowiednio dla kobiet i mężczyzn 4,9 i 9,3 przypadków na 100 000 na rok. Nowotwory złośliwe nerki stanowią w Polsce 3,6% wszystkich złośliwych nowotworów u mężczyzn oraz 2,6% u kobiet (*Szczeklik 2005*). Rak jasnokomórkowy, który jest najczęstszą postacią raka nerki, dwa razy częściej występuje u mężczyzn niż u kobiet (*Szczeklik 2005*). Średni wiek chorych w chwili rozpoznania wynosi 60 lat, choroba ta cechuje się 80% śmiertelnością (*ACS 2007*). Na świecie w 2001 roku zanotowano około 100 000 zgonów spowodowanych rakiem nerki (*Sachdeva 2008*). Opisane w Stanach Zjednoczonych Ameryki w 1966 roku przeżywalno-

ści pięcioletnie w stadium I, II, III oraz IV wynosiły odpowiednio 66%, 64%, 42% oraz 11% (*Robson 1969*) i z wyjątkiem I stadium nie zmieniły się znacząco do chwili obecnej (*Sachdeva 2008*).

1.1.5 Obraz kliniczny

Przez większość czasu rak nerki może nie dawać objawów. Opisuje się triadę objawów (triada Virchowa) charakterystycznych dla choroby: ból okolicy lędźwiowej, krwimocz oraz obecność guza wyczuwalnego przez powłoki. Ich występowanie wskazuje na znaczne zaawansowanie choroby, najczęściej u chorych z obecnością przerzutów (*Szczeklik 2005*). U około 30% pacjentów w chwili rozpoznania stwierdza się ogniska przerzutowe, najczęściej zlokalizowane w płucach, tkankach miękkich, kościach, wątrobie, centralnym systemie nerwowym. 25-30% chorych nie odczuwa objawów, a rak nerki stwierdzany jest u nich przypadkowo, podczas badań obrazowych. Innymi objawami raka nerki mogą być: utrata masy ciała, gorączka, nocne poty, osłabienie, nadciśnienie (związane z wydzielaniem reniny), powiększenie szyjnych i nadobojczykowych węzłów chłonnych, obrzęki kończyn dolnych i żylaki powrózka nasiennego. Objawom tym często towarzyszą zespoły paranowotworowe, takie jak hiperkalcemia, erytrocytoza, dysfunkcja wątroby, polineuropatia czy amyloidoza (*Ritchie 1983*). Skuteczne leczenie może doprowadzić do złagodzenia lub nawet ustąpienia objawów.

1.1.6 Badania dodatkowe

W badaniach laboratoryjnych zwykle występują: wydłużone OB, zwiększone stężenie CRP, nieprawidłowości w badaniu ogólnym moczu. Na raka nerki wskazywać mogą zaburzenia parametrów wątrobowych (bez związku z obecnością ognisk przerzutowych), hiperkalcemia, czerwienica (*Dahan 2004*).

W rozpoznaniu choroby kluczowe miejsce zajmują badania obrazowe, takie jak badanie ultrasonograficzne, tomografia komputerowa z zastosowaniem środka cieniującego (metoda z wyboru), czy badanie rezonansem magnetycznym, ale także, coraz rzadziej – ze względu na swą małą czułość oraz niewielką swoistość – urografia. Tomografia pozwala na różnicowanie zmian litych od torbielowatych, umożliwia ocenę stopnia zaawansowania procesu oraz ocenę okolicznych węzłów chłonnych oraz naczyń (*Descotes 2006*).

Badanie histopatologiczne służy weryfikacji rozpoznania, ocenie złośliwości procesu oraz określeniu typu histologicznego nowotworu. Ma ono znaczenie dla określenia rokowania oraz leczenia. Wyróżnia się 5 podtypów histologicznych: jasnokomórkowy (75%), brodawkowaty (15%), chromofobny (5%), onkocytoma (3%) oraz przewodów zbiorczych (2%). Każdy z tych rodzajów cechuje się określoną morfologią, budową komórek, źródłem pochodzenia oraz zmianami cytogenetycznymi (*Jonasch 2006*). Na rokowanie u chorych z RCC wpływają czynniki anatomiczne (uwzględniane w ocenie stopnia zaawansowania według TNM), histologiczne, kliniczne, molekularne (*Stelmach 2011*). Do oceny

stopnia zaawansowania klinicznego choroby najczęściej stosuje się system Flocks i Kadesky w modyfikacji Robsona. Posiada on 4 stopnie, które ściśle korelują z rokowaniem. Ponadto w tym celu wykorzystuje się system TNM (Jonasch 2006). Cztery stopnie zaawansowania klinicznego TNM RCC obejmują: stopień pierwszy (T1, N0, M0), stopień drugi (T2, N0, M0), stopień trzeci (T3, N0, M0; T1-3, N1, M0), stopień czwarty (T4, każde N, M0; każde T, N2, M0; każde T, każde N, M1). W praktyce klinicznej u chorych poddawanych terapii lekami ukierunkowanymi molekularnie wykorzystuje się model prognostyczny zaproponowany pierwotnie przez badaczy z Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (tzw. Klasyfikacja MSKCC wg Motzera), który uwzględnia 5 czynników klinicznych: stan sprawności chorego < 80% w skali Karnofskiego, stężenie LDH powyżej 1,5 × górnej granicy normy, niedokrwistość, skorygowane stężenie wapnia >10 mg/dl oraz czas od pierwotnego rozpoznania < 12 miesięcy. Na tej podstawie ustalono kategorie rokownicze wg MSKCC. Pacjenci o niekorzystnym rokowaniu zdefiniowani są jako tacy, którzy mają trzy lub więcej czynników predykcyjnych krótszego przeżycia (Stelmach 2011).

Podział chorych z rakiem nerki na grupy o niskim, pośrednim oraz wysokim ryzyku pozwala na wybór odpowiedniej dla nich terapii (Jonasch 2006).

1.1.7 Leczenie

Powodzenie terapii ściśle zależy od stopnia zaawansowania choroby. Najlepszym rokowaniem cieszą się chorzy na wczesnych etapach zaawansowania. Choć niektóre osoby w stadium przerzutowym odpowiadają na leczenie, to większości może zostać zaoferowane jedynie leczenie paliatywne. W terapii raka nerki wykorzystuje się leczenie operacyjne, radioterapię, chemioterapię, terapię hormonalną, immunoterapię i leczenie biologiczne (Sachdeva 2008).

Leczenie chirurgiczne pozostaje jedyną efektywną metodą leczenia zlokalizowanej postaci raka nerki, również w przerzutowym stadium choroby. Najczęściej przeprowadzanym zabiegiem w przypadku zlokalizowanego raka nerki jest radykalna nefrektomia, obejmująca usunięcie nerki, powięzi Gerota, tłuszczu okołonerkowego, tożstronnego nadnercza oraz ewentualnie okolicznych węzłów chłonnych. U niektórych chorych można rozważyć wykonanie zabiegu nefrektomii oszczędzającej. U 20-30% pacjentów z postacią miejscową raka nerki, pomimo nefrektomii, dochodzi z czasem do powstania ognisk przerzutowych (Rabinovitch 1994). Nefrektomia paliatywna stosowana jest, gdy doszczętne usunięcie tkanek nowotworowych jest niemożliwe, a duży guz lub masywne przerzuty są przyczyną powikłań ze strony innych narządów. Takie postępowanie czasami może przynieść regresję w zakresie ognisk przerzutowych. Czasami, jako zabieg przygotowujący do nefrektomii albo zabieg paliatywny, przeprowadza się embolizację tętnicy nerkowej. Jej celem jest ustąpienie krwimoczu, zmniejszenie masy guza oraz ograniczenie krążenia obocznego (Russo 2000).

Radioterapia może być rozważana w przypadku leczenia paliatywnego u chorych, u których stan kliniczny lub stopień zaawansowania choroby nie pozwala przeprowadzić leczenia zabiegowego (*Parisi 2007*).

Sama chemioterapia jest nieskuteczna, a wskazania do tej formy leczenia są ograniczone. Spośród chemioterapeutyków w leczeniu raka nerki zastosowanie znajdują gemcytabina, fluorouracyl, floksurydyna, winblastyna, paklitaksel, karboplatyna, ifosfamid, antracyklina (*Amato 2000*). Jednakże odpowiedź na to leczenie jest ograniczona i dotyczy jedynie około 15% chorych (*Sachdeva 2008*). Dlatego od wielu lat trwają poszukiwania leków o innym mechanizmie działania.

Pacjenci, u których stosowano leki hormonalne, antyestrogenowe takie jak tamoksyfen, czy toremifen wykazali odpowiedź na leczenie równie niską, jak w przypadku stosowania klasycznych chemioterapeutyków.

Interferon (IFN) jest naturalną glikoproteiną o działaniu przeciwwirusowym, antyproliferacyjnym oraz immunomodulującym. W stosunku do komórek raka nerki *in vitro* wykazano bezpośrednie działanie antyproliferacyjne IFN. Badania przedkliniczne wykazały jego synergistyczne działanie razem z lekami cytotoksycznymi. Jednakże prospektywne badania z randomizacją nie potwierdziły wyższości terapii kombinowanej nad leczeniem samym IFN. Lekiem wpływającym na wzrost guza poprzez aktywację komórek limfatycznych bez bezpośredniego wpływu na proliferację jest interleukina IL-2, która znajduje zastosowanie zwłaszcza u chorych po nefrektomii, u których istnieje duże ryzyko nawrotu (*Margolin 2000*).

Zarówno IFN, jak i IL-2 należą do grupy cytokin, związków regulujących pracę układu odpornościowego. IL-2 została zaakceptowana przez FDA jako lek dla pacjentów z zaawansowanym rakiem nerki w 1992 roku, na podstawie dowodów z siedmiu badań drugiej fazy (*Reeves 2009*). W wyniku tych prób klinicznych ustalono, że ogólna częstość odpowiedzi na leczenie IL-2 wynosi 14%, z czego 5% to odpowiedzi całkowite, a 9% – częściowe. Stosowanie IL-2 wiąże się ze stosunkowo dużą toksycznością dla organizmu. Najczęstsze działania niepożądane to arytmia, nadciśnienie tętnicze, przyrost masy ciała, zatrzymywanie płynów, niewydolność nerek, obrzęk płuc. Równie częste są objawy ogólnoustrojowe przypominające grypę, takie jak gorączka i dreszcze. Oprócz tego, mogą wystąpić działania niepożądane neurologiczne oraz neuropsychiczne, hepatotoksyczność, przejściowa cytopenia oraz wysypka skórna (*Reeves 2009*). Ponieważ toksyczności związane ze stosowaniem dużych dawek IL-2 są poważne, tylko niewielka liczba chorych kwalifikuje się do leczenia lekiem tą substancją. Ogólnie, pacjenci kwalifikujący się do takiego leczenia powinni się charakteryzować się dobrą oceną

w skali sprawności, a także prawidłową czynnością układu oddechowego, moczowego oraz wątroby. Nie powinni wykazywać także cech choroby wieńcowej (*Reeves 2009*).

IFN alfa jest szeroko stosowany w leczeniu raka nerki w ciągu ostatnich 20 lat. Odpowiedź chorych na leczenie tą substancją wynosi około 15% (*Reeves 2009*). IFN alfa również niesie ze sobą ryzyko wystąpienia działań niepożądanych; które choć nie są tak poważne jak te występujące przy stosowaniu IL-2, mogą wpływać negatywnie na jakość życia pacjentów. Działania niepożądane związane ze stosowaniem IFN alfa to objawy grypopodobne, gorączka, bóle mięśni, osłabienie, depresja, anemia, trombocytopenia (*Basso 2009*).

Według wytycznych ESMO (z ang. *European Society of Medical Oncology*) z 2009 roku, pacjenci z jasnokomórkowym rakiem nerki w przypadku dobrej oraz pośredniej oceny według skali prognozy MSKCC (z ang. *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*) w pierwszej linii powinni być leczeni sunitynibem lub połączeniem bewacyzumabu z IFN alfa. Temsirolimus powinien być stosowany u pacjentów z niską oceną w skali MSKCC (tzn. u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka). Niejasne są przesłanki stosowania IL-2, ale pozostaje ona zawsze alternatywną opcją dla wybranych pacjentów z wysoką oceną MSKCC i dobrym stanem zdrowia (*Escudier 2009a*). W drugiej linii, u chorych po nieskutecznym leczeniu cytokinami należy stosować sorafenib, natomiast sunitynib pozostaje opcją w oparciu o obiecujące wyniki II fazy. U chorych z rakiem niejasnokomórkowym dostępne dowody są mniej wiarygodne. Sunitynib i sorafenib są rozważane jako możliwe opcje do zastosowania, pomimo ograniczonych danych klinicznych, natomiast temsirolimus jest alternatywą w oparciu o wyniki wstępnego badania III fazy. Dalsze prospektywne badania kliniczne są wymagane celem oceny skuteczności tych terapii w tym wskazaniu.

1.2 Polskie i zagraniczne wytyczne kliniczne dotyczące zastosowania terapii celowanej molekularnie w leczeniu raka nerkowokomórkowego

Leczenie systemowe raka nerki można podejmować wyłącznie u chorych w dobrym stanie sprawności ogólnej bez współistniejących istotnych schorzeń internistycznych. Obecnie często wykorzystuje się leki ukierunkowane molekularnie. W leczeniu tym dostępne są trzy grupy leków – inhibitory receptorowych kinaz tyrozynowych (głównie dla receptora VEGF; sunitynib, sorafenib i pazopanib), inhibitory kinazy serynowo-treoninowej mTOR (temsirolimus, ewerolimus) oraz przeciwciało monoklonalne anty-VEGF (bewacyzumab). **W Zaleceniach postępowania diagnostyczno-terapeutycznego Polskiej Unii Onkologii z 2011 r. dotyczących zastosowania terapii celowanej w leczeniu w II linii (po niepowodzeniu immunoterapii cytokinami) raka nerkowokomórkowego zaleca się zastosowanie pazopanibu lub sorafenibu.** W przypadku niepowodzenia terapii inhibitorami kinaz tyrozynowych (stosowanymi wyłącznie lub po wcześniejszej immunoterapii) rozważyć można leczenie ewerolimusem (*Stelmach 2011*).

Podobne wskazania zastosowania pazopanibu w leczeniu raka nerkowokomórkowego odnaleziono w aktualizacji wytycznych *The European Association of Urology* z 2010 roku. W przedstawionym algorytmie postępowania, powstałym zgodnie z zasadami medycyny opartej na dowodach naukowych, podano, że w II linii leczenia pazopanib powinien być stosowany u pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii cytokinami (*EAU 2010*).

1.3 Zalecenia rządowych agencji oceny technologii medycznych dotyczące finansowania ze środków publicznych preparatu **Votrient®**

W celu odnalezienia rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych pazopanibu przeprowadzono wyszukiwanie w następujących agencjach oceny technologii medycznych:

- *Scottish Medicines Consortium;*
- *All Wales Medicines Strategy Group;*
- *Haute Autorité de Santé;*
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health;*
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee;*
- *Danish Medicines Agency;*
- *National Institute for Health and Clinical Excellence.*

W przypadku szkockiej agencji *Scottish Medicines Consortium* wydano pozytywną rekomendację (dokument z dnia 4 lutego 2011 roku) dla pazopanibu i został on rekomendowany w leczeniu zaawansowanego raka nerki jako pierwsza linia leczenia, a także dopuszczono leczenie tym lekiem chorych otrzymujących wcześniejszą terapię choroby zaawansowanej w postaci cytokin. Decyzję uzasadniono istotnym wpływem pazopanibu na wydłużenie przeżycia bez progresji choroby w porównaniu do placebo, a także brakiem różnic w skuteczności leku oraz głównego komparatora w przeprowadzonym porównaniu pośrednim (*SMC 2011*). Podobnie, *National Institute for Clinical Excellence* (NICE) wydał pozytywną rekomendację dla pazopanibu dla jego stosowania w pierwszej linii leczenia, u chorych ze stopniem sprawności wg ECOG ocenionym na 0 lub 1, przy dodatkowych zastrzeżeniach dotyczących wielkości zniżki ze strony producenta (*NICE 2011*). Również australijski *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* wydał pozytywną opinię dotyczącą finansowania pazopanibu ze środków publicznych, opierając swoją decyzję na wynikach analizy minimalizacji kosztów w odniesieniu do sunitynibu (*PBAC 2012*).

W agencjach *All Wales Medicines Strategy Group* i *Haute Autorité de Santé* lek nie otrzymał pozytywnej rekomendacji (*AWMSG 2011* i *HAS 2011*).

W kanadyjskiej agencji *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* nie odnaleziono żadnych rekomendacji dotyczących stosowania pazopanibu, a w bazie *Danish Medicines Agency* nie znaleziono danych wskazujących na refundację ocenianego preparatu.

Data ostatniego wyszukiwania: 10 maja 2012 r.

1.4 Opis ocenianej interwencji – Votrient

Opis interwencji przedstawiono na podstawie charakterystyki produktu leczniczego Votrient z dnia 12 grudnia 2011 (*ChPL Votrient 2011*).

Pazopanib występuje w postaci tabletek powlekanych, zawierających 200 mg lub 400 mg pazopanibu w postaci chlorowodoru.

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe. Inhibitory kinaz białkowych, kod ATC: L01XE11.

Substancją czynną jest chlorowodorek pazopanibu. Substancjami pomocniczymi w rdzeniu tabletki są: stearynian magnezu, celuloza mikrokrystaliczna, powidon K30 i karboksymetyloskrobia sodowa (typ A), a w otoczce: hypromeloza, makrogol 400, polisorbat 80 i tytanu dwutlenek (E171).

Pazopanib jest podawanym doustnie silnym, o wielokierunkowym działaniu, inhibitorem kinazy tyrozynowej receptorów naczyniowego czynnika wzrostu śródbłonna (VEGFR)-1, -2, i -3, płytkowopochodnego czynnika wzrostu (PDGFR)- α i - β oraz receptora czynnika komórek macierzystych (c-KIT), z wartościami IC_{50} wynoszącymi odpowiednio 10, 30, 47, 71, 84 i 74 nM.

W doświadczeniach nieklinicznych pazopanib hamował w sposób zależny od dawki indukowaną przez ligandy autofosforylację receptorów VEGFR-2, c-Kit i PDGFR- β w komórkach. W warunkach *in vivo* pazopanib hamował indukowaną VEGF fosforylację VEGFR-2 w płucach myszy, angiogenezę w badaniach na różnych modelach zwierzęcych i wzrost licznych ksenoprzeszczepów nowotworów człowieka u myszy.

1.4.1 Wskazania

Produkt Votrient jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (RCC, z ang. *Renal Cell Carcinoma*) oraz w leczeniu pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (RCC).

1.4.2 Dawkowanie

Leczenie produktem Votrient może być rozpoczynane wyłącznie przez lekarza z doświadczeniem w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.

Dorośli. Zalecana dawka pazopanibu wynosi 800 mg raz na dobę.

Modyfikacja dawki. W zależności od indywidualnej tolerancji leczenia, w celu opanowania działań niepożądanych, dawkę należy dostosowywać, zmieniając ją stopniowo, za każdym razem o 200 mg. Dawka pazopanibu nie powinna być większa niż 800 mg.

Dzieci i młodzież. Nie zaleca się stosowania pazopanibu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat ze względu na niewystarczającą ilość danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

Pacjenci w podeszłym wieku. Dane dotyczące stosowania pazopanibu u osób w wieku 65 lat i starszych są ograniczone. Ogólnie w badaniach klinicznych pazopanibu w leczeniu raka nerkowokomórkowego nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w zakresie bezpieczeństwa stosowania pazopanibu u pacjentów w wieku co najmniej 65 lat w porównaniu z młodszymi pacjentami. Doświadczenie kliniczne nie wykazało różnic w zakresie odpowiedzi na leczenie u pacjentów w podeszłym wieku w porównaniu z młodszymi pacjentami. Nie można jednak wykluczyć większej wrażliwości u niektórych osób w podeszłym wieku.

Zaburzenia czynności nerek. Z uwagi na małe wydalanie pazopanibu i jego metabolitów przez nerki, jest mało prawdopodobne, aby zaburzenia czynności nerek miały klinicznie istotny wpływ na farmakokinetykę pazopanibu. Dlatego u pacjentów z klirensiem kreatyniny powyżej 30 ml/min nie jest wymagane dostosowanie dawki. U pacjentów z klirensiem kreatyniny poniżej 30 ml/min należy zachować ostrożność, ponieważ brak doświadczenia klinicznego dotyczącego stosowania pazopanibu w tej grupie pacjentów.

Zaburzenia czynności wątroby. Nie określono w pełni bezpieczeństwa stosowania, ani farmakokinetyki pazopanibu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby należy zachować ostrożność i konieczne jest ścisłe monitorowanie podczas stosowania pazopanibu, ponieważ istnieje możliwość zwiększenia ekspozycji na produkt leczniczy. Zaleca się, aby pacjenci z łagodnymi nieprawidłowościami parametrów czynności wątroby (określanymi albo jako prawidłowe stężenie bilirubiny oraz dowolny stopień podwyższenia aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) lub zwiększenie stężenia bilirubiny bezpośredniej (> 35%) do $1,5 \times$ górnej granicy normy (GGN), niezależnie od aktywności AlAT) byli początkowo leczeni dawką 800 mg pazopanibu raz na dobę. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (określanymi jako zwiększenie stężenia bilirubiny $> 1,5 \times$ do $3 \times$ GGN, niezależnie od aktywności AlAT) zaleca się zmniejszenie dawki do 200 mg raz na dobę.

Stosowanie pazopanibu jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Sposób podawania. Pazopanib należy przyjmować bez jedzenia, co najmniej jedną godzinę przed posiłkiem lub dwie godziny po posiłku. Tabletki produktu Votrient należy połykać w całości, popijając wodą; nie należy ich łamać ani kruszyć.

1.4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą. Ciężkie zaburzenia czynności wątroby.

1.4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wpływ na wątrobę. Zgłaszano przypadki niewydolności wątroby (w tym przypadki śmiertelne) podczas stosowania pazopanibu. Nie określono w pełni bezpieczeństwa stosowania ani farmakokinetyki pazopanibu u pacjentów z istniejącymi zaburzeniami czynności wątroby. Podczas stosowania pazopanibu u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby należy zachować ostrożność i konieczne jest ścisłe monitorowanie. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby zalecane jest stosowanie zmniejszonej dawki 200 mg pazopanibu. Brak wystarczających danych pozwalających na ustalenie zaleceń dotyczących modyfikacji dawek u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. Stosowanie pazopanibu jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

W badaniach klinicznych pazopanibu obserwowano zwiększenie aktywności aminotransferaz (AlAT, AspAT) i stężenia bilirubiny w surowicy (patrz punkt 4.8). W większości tych przypadków stwierdzano zwiększenie aktywności AlAT i AspAT, bez jednoczesnego zwiększenia aktywności fosfatazy zasadowej lub stężenia bilirubiny.

Należy kontrolować wskaźniki czynności wątroby w surowicy przed rozpoczęciem leczenia pazopanibem i co najmniej raz na 4 tygodnie w czasie pierwszych 4 miesięcy leczenia, a także w przypadkach uzasadnionych klinicznie. Należy kontynuować okresową kontrolę również po upływie tego czasu.

- u pacjentów z izolowanym zwiększeniem aktywności aminotransferaz o $\leq 8 \times$ górna granica normy (GGN) można kontynuować stosowanie pazopanibu, kontrolując parametry czynności wątroby co tydzień, do powrotu aktywności aminotransferaz do stopnia 1 lub do wartości początkowych.
- u pacjentów z aktywnością aminotransferaz $> 8 \times$ GGN leczenie pazopanibem należy przerwać do chwili powrotu aktywności aminotransferaz do stopnia 1 lub do wartości początkowych. Jeśli lekarz uzna, że potencjalne korzyści ze wznowienia leczenia pazopa-

nibem przeważają nad ryzykiem hepatotoksyczności, wówczas należy wznowić stosowanie leku w zmniejszonej dawce i wykonywać oznaczenia parametrów czynności wątroby w surowicy co tydzień przez 8 tygodni. Jeśli po wznowieniu leczenia pazopanibem aktywność aminotransferaz ponownie zwiększy się do $> 3 \times$ GGN, należy przerwać stosowanie pazopanibu.

- w przypadku zwiększenia aktywności aminotransferaz do $> 3 \times$ GGN równocześnie ze zwiększeniem stężenia bilirubiny do $> 2 \times$ GGN należy wykonać oznaczenia frakcji bilirubiny. Jeśli stężenie bilirubiny bezpośredniej (sprzężonej) wyniesie $> 35\%$ stężenia bilirubiny całkowitej, należy przerwać stosowanie pazopanibu.

Jednoczesne stosowanie pazopanibu i symwastatyny zwiększa ryzyko podwyższonej aktywności AlAT i należy je podejmować z ostrożnością i pod ścisłą obserwacją.

Nadciśnienie tętnicze. W badaniach klinicznych z zastosowaniem pazopanibu, wystąpiły przypadki nadciśnienia tętniczego, w tym po raz pierwszy rozpoznane epizody objawowego zwiększenia ciśnienia krwi (przełomu nadciśnieniowego). Przed rozpoczęciem stosowania pazopanibu należy uzyskać właściwą kontrolę ciśnienia tętniczego. Należy kontrolować stan pacjentów w celu wykrycia nadciśnienia tętniczego i w razie potrzeby zastosować standardowe leczenie hipotensyjne. Zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi (ciśnienie skurczowe ≥ 150 lub ciśnienie rozkurczowe ≥ 100 mm Hg) wystąpiło na początku leczenia (39% przypadków wystąpiło do dnia 9. a 88% przypadków wystąpiło w trakcie pierwszych 18 tygodni). W przypadku nadciśnienia tętniczego utrzymującego się pomimo stosowania leczenia hipotensyjnego można zmniejszyć dawkę pazopanibu. Należy zaprzestać stosowania pazopanibu u pacjentów z trwałym zwiększeniem wartości ciśnienia tętniczego krwi (140/90 mm Hg) lub ciężkim nadciśnieniem tętniczym, utrzymującym się pomimo leczenia hipotensyjnego i zmniejszenia dawki pazopanibu.

Wydłużenie odstępu QT i zaburzenia rytmu serca typu *torsade de pointes*. W badaniach klinicznych pazopanibu występowały zdarzenia w postaci wydłużenia odstępu QT i zaburzeń rytmu serca typu *Torsade de pointes*. Należy zachować ostrożność podczas stosowania pazopanibu u pacjentów z wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie, u pacjentów stosujących leki przeciwaritmiczne lub inne produkty lecznicze, które mogą powodować wydłużenie odstępu QT, i u pacjentów z istotną istniejącą chorobą serca. W trakcie stosowania pazopanibu zaleca się początkowe i okresowe kontrolowanie elektrokardiogramu i utrzymywanie stężenia elektrolitów (np. wapnia, magnezu, potasu) w granicach wartości uznanych za prawidłowe (normy).

Tętnicze incydenty zakrzepowe. W badaniach klinicznych pazopanibu obserwowano zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwienny mózgu i przemijający napad niedokrwienny. Należy zachować ostrożność podczas stosowania pazopanibu u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka któregośkolwiek z tych zdarzeń.

Decyzję o podjęciu leczenia należy podejmować na podstawie indywidualnej oceny stosunku korzyści do ryzyka u danego pacjenta.

Incydenty krwotoczne. W badaniach klinicznych pazopanibu zgłaszano incydenty krwotoczne. Nie zaleca się stosowania pazopanibu u pacjentów, u których w ciągu ostatnich 6 miesięcy wystąpiło krwioplucie lub krwotok do mózgu, albo istotny klinicznie krwotok z przewodu pokarmowego. Należy zachować ostrożność podczas stosowania pazopanibu u pacjentów, u których istnieje znaczne ryzyko krwotoku.

Perforacje i przetoki w obrębie przewodu pokarmowego. W badaniach klinicznych pazopanibu występowały przypadki perforacji lub przetoki w obrębie przewodu pokarmowego. Należy zachować ostrożność podczas stosowania pazopanibu u pacjentów, u których istnieje ryzyko perforacji lub przetoki w obrębie przewodu pokarmowego.

Gojenie ran. Nie przeprowadzono formalnych badań dotyczących wpływu pazopanibu na gojenie ran. Ponieważ inhibitory naczyniowego czynnika wzrostu śródbłonna (VEGF) mogą utrudniać gojenie ran, leczenie pazopanibem należy przerwać co najmniej 7 dni przed zaplanowaną operacją chirurgiczną. Decyzję o wznowieniu leczenia pazopanibem po operacji należy podjąć po ocenie klinicznej gojenia ran. Należy przerwać stosowanie pazopanibu u pacjentów, u których nastąpiło rozejście się brzegów rany.

Niewydolność serca. Nie badano bezpieczeństwa stosowania i farmakokinetyki pazopanibu u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością serca.

Niedoczynność tarczycy. W badaniach klinicznych pazopanibu zgłaszano przypadki niedoczynności tarczycy. Zaleca się wykonanie oznaczeń laboratoryjnych wskaźników czynności tarczycy przed rozpoczęciem stosowania pazopanibu. U pacjentów z niedoczynnością tarczycy należy przed rozpoczęciem stosowania pazopanibu wdrożyć leczenie zgodne ze standardowymi zasadami postępowania. Wszystkich pacjentów podczas leczenia pazopanibem należy poddać ścisłej obserwacji w celu wykrycia podmiotowych i przedmiotowych objawów zaburzeń czynności tarczycy. Okresowo należy kontrolować laboratoryjne wskaźniki czynności tarczycy i postępować zgodnie ze standardowymi zasadami.

Białkomocz. W badaniach klinicznych pazopanibu zgłaszano przypadki białkomoczu. Zaleca się wykonywanie badań ogólnych moczu przed rozpoczęciem leczenia i okresowo w trakcie leczenia oraz obserwację w celu wykrycia zwiększenia białkomoczu. Należy przerwać stosowanie pazopanibu, jeśli u pacjenta wystąpi białkomocz w stopniu 4.

Zakażenia. Obserwowano ciężkie zakażenia (z neutropenią lub bez neutropenii), w niektórych przypadkach zakończone zgonem.

Skojarzenie z innymi przeciwnowotworowymi lekami systemowymi. Badania kliniczne z zastosowaniem pazopanibu w skojarzeniu z pemetreksedem (niedrobnokomórkowy rak płuc, NSCLC, z ang. *non-small cell lung cancer*) i lapatynibem (rak szyjki macicy) zostały wcześniej zakończone z uwagi na ryzyko zwiększonej toksyczności i (lub) śmiertelności, a dawka zapewniająca skuteczność i bezpieczeństwo w leczeniu skojarzonym nie została ustalona.

Ciąża. Badania niekliniczne na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję. W przypadku stosowania pazopanibu w trakcie ciąży lub zajścia w ciążę w trakcie otrzymywania pazopanibu należy wyjaśnić pacjentce, na czym polegają potencjalne zagrożenia dla płodu. Kobietom w wieku rozrodczym należy zalecić unikanie zajścia w ciążę w trakcie leczenia pazopanibem (pełniejsze dane na temat wpływu pazopanibu na płodność przedstawiono w osobnym rozdziale poniżej).

Interakcje. Należy unikać jednoczesnego leczenia silnymi inhibitorami izoenzymu CYP3A4, glikoproteiny P (P-gp) lub białka oporności raka piersi (BCRP), ze względu na ryzyko zwiększenia ekspozycji na pazopanib. Należy rozważyć zastosowanie alternatywnych produktów leczniczych bez działania hamującego izoenzym CYP3A4, P-gp lub BCRP, bądź też wywierających takie działanie jedynie w minimalnym stopniu.

Należy unikać jednoczesnego stosowania leków indukujących CYP3A4 ze względu na ryzyko zmniejszenia ekspozycji na pazopanib.

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania pazopanibu z substratami transferazy urydyno-difosforano-glukuronozylowej 1A1 (UGT1A1) (np. irynotekanem), ponieważ pazopanib jest inhibitorem UGT1A1.

Należy unikać spożywania soku grejpfrutowego podczas leczenia pazopanibem (pełniejsze dane na temat interakcji pazopanibu z innymi lekami przedstawiono w osobnym rozdziale poniżej).

1.4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na pazopanib

Z badań *in vitro* wynika, że oksydacyjny metabolizm pazopanibu w mikrosomach ludzkiej wątroby zachodzi przede wszystkim za pośrednictwem izoenzymu CYP3A4, z niewielkim udziałem izoenzymów CYP1A2 i CYP2C8. Dlatego inhibitory i induktory izoenzymu CYP3A4 mogą zmieniać metabolizm pazopanibu.

Inhibitory izoenzymu CYP3A4, P-gp, BCRP: Pazopanib jest substratem izoenzymu CYP3A4, P-gp i BCRP.

Równoczesne podawanie pazopanibu z silnymi inhibitorami izoenzymu CYP3A4 (np. z ketokonazolem, itrakonazolem, klarytromycyną, atazanawirem, indynawirem, nefazodonem, nelfinawirem, rytonawirem, sakwinawirem, telitromycyną, worykonazolem) może doprowadzić do zwiększenia stężenia pazopanibu. Sok grejfrutowy zawiera inhibitor izoenzymu CYP3A4 i może również powodować zwiększenie stężenia pazopanibu w osoczu.

Podanie 1 500 mg lapatynibu (substratu i słabego inhibitora izoenzymu CYP3A4 i P-gp oraz silnego inhibitora BCRP) z dawką 800 mg pazopanibu prowadziło do zwiększenia o około 50% do 60% średnich wartości $AUC_{(0-24)}$ i C_{max} pazopanibu w porównaniu z podaniem samego pazopanibu w dawce 800 mg. Zahamowanie P-gp i (lub) BCRP przez lapatynib przyczyniło się prawdopodobnie do zwiększenia ekspozycji na pazopanib.

Jednoczesne podanie pojedynczej dawki pazopanibu w postaci kropli do oczu (w niewielkiej dawce 400 µg - 80 µl roztworu o stężeniu 5 mg/ml) z silnym inhibitorem izoenzymu CYP3A4 i inhibitorem P-gp, ketokonazolem, zdrowym ochotnikom skutkowało zwiększeniem średnich wartości $AUC_{(0-t)}$ i C_{max} odpowiednio 2,2 oraz 1,5 razy. Zahamowanie P-gp i (lub) BCRP przez ketokonazol przyczyniło się prawdopodobnie do zwiększenia ekspozycji na pazopanib. Obecnie nie jest możliwe przedstawienie zaleceń dotyczących dawkowania silnych, swoistych inhibitorów izoenzymu CYP3A4 czy ketokonazolu.

Jednoczesne stosowanie pazopanibu z inhibitorem izoenzymu CYP3A4, P-gp, i BCRP, takim jak lapatynib, prowadzi do zwiększenia stężenia pazopanibu w osoczu. Jednoczesne stosowanie z silnymi inhibitorami P-gp lub BCRP może również wpływać na ekspozycję na pazopanib oraz na jego dystrybucję, w tym dystrybucję do ośrodkowego układu nerwowego (OUN).

Wobec powyższego należy unikać skojarzonego stosowania z silnymi inhibitorami izoenzymu CYP3A4, P-gp lub BCRP i zaleca się wybranie do jednoczesnego stosowania leków, które nie hamują izoenzymu CYP3A4, P-gp lub BCRP lub hamują je tylko w minimalnym stopniu.

Induktory izoenzymu CYP3A4, P-gp, BCRP: induktory izoenzymu CYP3A4, takie jak ryfampicyna, mogą zmniejszać stężenie pazopanibu w osoczu. Jednoczesne stosowanie pazopanibu z silnymi induktorami P-gp lub BCRP może również wpływać na ekspozycję na pazopanib oraz na jego dystrybucję, w tym dystrybucję do ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Zaleca się zastosowanie alternatywnych produktów leczniczych bez działania indukującego izoenzym CYP3A4, P-gp lub BCRP, bądź też wywierających takie działanie jedynie w minimalnym stopniu.

Wpływ pazopanibu na inne produkty lecznicze

Z badań *in vitro* na mikrosomach ludzkiej wątroby wynika, że pazopanib hamuje izoenzymy CYP 1A2, 3A4, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 i 2E1. Badanie *in vitro* z zastosowaniem testu ludzkiego PXR wykazało zdolność leku do indukowania ludzkiego izoenzymu CYP3A4. W badaniach farmakologii klinicznej z użyciem pazopanibu podawanego w dawce 800 mg raz na dobę wykazano, że pazopanib nie wywiera istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę kofeiny (modelowego substratu izoenzymu CYP1A2), warfaryny (modelowego substratu izoenzymu CYP2C9) lub omeprazolu (modelowego substratu izoenzymu CYP2C19) u pacjentów z nowotworami. Podanie pazopanibu prowadziło do zwiększenia o około 30% średnich wartości AUC i C_{max} midazolamu (modelowego substratu izoenzymu CYP3A4) i zwiększenia o 33% do 64% stosunku stężenia dekstrometofanu do stężenia dekstrofanu w moczu po doustnym podaniu dekstrometofanu (modelowego substratu CYP2D6). Jednoczesne stosowanie pazopanibu w dawce 800 mg raz na dobę z paklitakselem (substratem izoenzymów CYP3A4 i CYP2C8) w dawce 80 mg/m² p.c. raz na tydzień doprowadziło do zwiększenia AUC i C_{max} paklitakselu odpowiednio o średnio 25% i 31%.

Na podstawie wartości IC₅₀ *in vitro* i C_{max} *in vivo* w osoczu można wnioskować, że metabolity pazopanibu GSK1268992 i GSK1268997 mogą przyczyniać się do jego wypadkowego działania hamującego na BCRP. Ponadto nie można wykluczyć zahamowania BCRP i P-gp przez pazopanib w przewodzie pokarmowym. Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania pazopanibu z innymi podawanymi doustnie substratami BCRP i P-gp.

W badaniach *in vitro* pazopanib hamował ludzki polipeptyd transportujący aniony organiczne (OATP1B1). Nie można wykluczyć, że pazopanib zmienia farmakokinetykę substratów OATP1B1 (np. rozuwastatyny).

Jednoczesne stosowanie pazopanibu i symwastatyny

Podczas jednoczesnego stosowania pazopanibu i symwastatyny zwiększa się częstość występowania podwyższonej aktywności ALAT. W wynikach metaanalizy wykorzystującej zbiorcze dane z badań kli-

nicznych z zastosowaniem pazopanibu obserwowano aktywność AIAT $> 3 \times$ GGN u 126 z 895 (14%) pacjentów nieprzyjmujących statyn w porównaniu do 11 z 41 (27%) pacjentów jednocześnie przyjmujących symwastatynę ($p = 0,038$). Jeśli u pacjenta przyjmującego jednocześnie symwastatynę wystąpi zwiększenie aktywności AIAT, należy postępować zgodnie z wytycznymi dotyczącymi dawkowania pazopanibu i przerwać stosowanie symwastatyny. Ponadto, jednoczesne stosowanie pazopanibu i innych statyn powinno być podejmowane z ostrożnością, ponieważ dane umożliwiające ocenę ich wpływu na aktywność AIAT są niewystarczające. Nie można wykluczyć wpływu pazopanibu na farmakokinetykę innych statyn (np. atorwastatyny, fluwastatyny, prawastatyny, rosuwastatyny).

Wpływ pokarmu na pazopanib

Podawanie pazopanibu z posiłkiem zawierającym dużo tłuszczu lub mało tłuszczu prowadzi do około dwukrotnego zwiększenia AUC i C_{max} . Dlatego pazopanib należy podawać co najmniej 1 godzinę przed posiłkiem lub 2 godziny po posiłku.

1.4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania pazopanibu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczność reprodukcyjną (patrz punkt 5.3). Ryzyko dla człowieka nie jest znane.

Pazopanibu nie należy stosować w okresie ciąży chyba, że stan kliniczny kobiety wymaga podawania pazopanibu. W przypadku stosowania pazopanibu w trakcie ciąży lub zajścia w ciążę w trakcie otrzymywania pazopanibu należy wyjaśnić pacjentce, na czym polegają potencjalne zagrożenia dla płodu.

Kobiety w wieku rozrodczym należy poinformować o tym, że powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji i unikać zajścia w ciążę w trakcie leczenia pazopanibem.

Karmienie piersią

Bezpieczeństwo stosowania pazopanibu w czasie karmienia piersią nie zostało ustalone. Nie wiadomo czy pazopanib przenika do ludzkiego mleka. Brak danych dotyczących przenikania pazopanibu do mleka zwierząt. Nie można wykluczyć zagrożenia dla dziecka karmionego piersią. Podczas leczenia pazopanibem należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

Badania na zwierzętach wskazują na to, że leczenie pazopanibem może wpływać na płodność osobników płci męskiej i żeńskiej.

1.4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Właściwości farmakologiczne pazopanibu nie dają podstaw do przewidywania negatywnego wpływu na tego typu aktywności. W przypadku rozpatrywania zdolności pacjenta do wykonywania czynności wymagających umiejętności oceny sytuacji oraz zdolności motorycznych i poznawczych, należy brać pod uwagę stan kliniczny pacjenta i profil działań niepożądanych pazopanibu. W przypadku wystąpienia zawrotów głowy, zmęczenia lub osłabienia pacjenci powinni unikać prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

1.4.8 Dopuszczenie do obrotu

22 kwietnia 2010 Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, z ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*) przyjął wniosek o ponowne rozpatrzenie dopuszczenia do obrotu produktu medycznego *Votrient*, w dawkach 200 i 400 mg przyjmowanych doustnie, zalecanego w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego. Rewizja została spowodowana usunięciem pazopanibu z listy leków sierocych. Z uwagi na zmianę kryteriów określanych przez COMP (*Committee of Orphan Medicinal Products*) oraz ustalenia powzięte w czasie Oral Explanation w toku procedury rejestracyjnej, firma GSK wycofała pazopanib z rejestru leków sierocych, a produkt został ostatecznie zarejestrowany w trybie warunkowego dopuszczenia do obrotu. Pazopanib otrzymał pozytywną rekomendację i został dopuszczony do obrotu, ze wskazaniem do stosowania u pacjentów w I linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (RCC) oraz II linii leczenia tych pacjentów po niepowodzeniu terapii cytokinami (*CHMP 2010*).

Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu: EU/1/10/628/001, EU/1/10/628/002 (pazopanib 200mg) oraz EU/1/10/628/003, EU/1/10/628/004 (pazopanib 400 mg). Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14 czerwca 2010 r.

1.5 Dobór komparatorów, opis technologii opcjonalnych i ich status refundacyjny

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, oraz w oparciu o aktualne standardy postępowania terapeutycznego (Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, Tom 1/2011 r.) oraz zgodnie z obowiązującym w Polsce programem lekowym „Leczenie raka nerki” technologią opcjonalną dla pazopanibu możliwą do zastosowania w polskiej praktyce we wnioskowanym wskazaniu (II rzut leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po niepowodzeniu immunoterapii opartej o cytokiny) jest Nexavar (sorafenib).

Nexavar® (sorafenib) to produkt leczniczy, który pomyślnie przeszedł testy kliniczne w leczeniu drugiego rzutu raka nerkowokomórkowego po niepowodzeniu immunoterapii opartej o cytokiny.

Sorafenib jest inhibitorem wielu kinaz, wykazującym działanie przeciwo proliferacyjne i hamujące rozwój naczyń krwionośnych zarówno *in vitro* jak i *in vivo*. W eksperymentach stwierdzono, iż przeciwdziała wzrostowi różnych ludzkich guzów nowotworowych. Sorafenib (Nexavar®) zarejestrowany został przez europejską agencję EMA (pierwsze dopuszczenie do obrotu - EU/1/06/342/001 – 19 lipca 2006) do stosowania w:

- zaawansowanym raku jasnokomórkowym nerki u chorych, u których nie powiodła się wcześniejsza terapia IFN α lub IL-2, lub którzy zostali uznani za niekwalifikujących się do takiej terapii.
- leczeniu raka wątrobowokomórkowego.

Nexavar® jest lekiem doustnym, a jego zalecana dawka wynosi 400 mg podawana dwa razy na dobę. Leczenie powinno być prowadzone, dopóki stwierdza się korzyść kliniczną albo do wystąpienia ciężkich objawów toksycznych.

Do badania firmy Bayer (Bay 43-9006/11213 (*TARGET*) – podwójnie ślepe, kontrolowane placebo, badanie III fazy z użyciem sorafenibu u chorych na rozsiały raka nerki z małym bądź średnim ryzykiem wg powszechnie stosowanej skali prognostycznej MSKCC – ogółem włączono 903 osoby.

Po wstępnej analizie zgromadzonych danych dotyczących bezpieczeństwa i efektywności leczenia (styczeń 2005 roku) stwierdzono znamienne statystycznie różnice w PFS przy tolerowanej toksyczności Nexavaru® na korzyść tego ostatniego (5,5 vs 2,8 mies., $p < 0,01$; współczynnik ryzyka dla progresji choroby w trakcie leczenia Nexavarem® 0,44). Podjęto decyzję o włączeniu wszystkich chorych z ramienia placebo mogących podjąć leczenie do grupy otrzymującej lek aktywny (*crossover*).

Po kolejnej analizie okresowej, jaką przeprowadzono w maju 2005 roku, ustalono, że Nexavar® zmniejsza ryzyko zgonu chorych ($p = 0,02$, współczynnik ryzyka zgonu w ramieniu Nexavaru® wyniósł 0,72), oferując 10% obiektywnych odpowiedzi w porównaniu z 2% w ramieniu placebo kosztem umiarkowanej toksyczności i pozwalając na tzw. kontrolę przebiegu choroby (*disease control rate* – DCR) rzędu blisko 80%.

Mediana całkowitego czasu przeżycia chorych w trakcie leczenia Nexavarem® wyniosła 19,3 mies. i choć była dłuższa niż w grupie placebo (15,9 mies.), to różnica ta nie osiągnęła znamienności statystycznej. Prawdopodobnie stało się tak ze względu na wspomnianą już możliwość przeprowadzenia *crossover* i przejścia części chorych z ramienia placebo do grupy otrzymującej lek badany.

Na podstawie omówionych wyżej wyników badań sorafenib uzyskał rejestrację w leczeniu drugiego rzutu chorych na zaawansowanego raka nerki, którzy nie odnieśli korzyści z immunoterapii cytokinami.

Prezes AOTM zarekomendował (Rekomendacja Nr 50/2011) zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej sorafenib” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu terapeutycznych programów zdrowotnych w II linii leczenia chorych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, u których nie powiodła się wcześniejsza immunoterapia z zastosowaniem cytokin lub przeciwwskazaniem do dalszego ich stosowania.

Aktualny sposób i poziom finansowania sorafenibu: refundacja 100% w ramach programu lekowego (*Tabela 83*).

Sorafenib jest jedynym komparatorem w tym wskazaniu.

Ewerolimus (Afinitor) nie jest komparatorem dla pazopanibu w II linii (po terapii cytokinami), wg zapisów projektu programu „Leczenie raka nerki pazopanibem” po niepowodzeniu leczenia pazopanibem można zastosować ewerolimus wg kryteriów włączenia i wyłączenia zgodnie z programem lekowym dla tego leku, dawkowaniu i przy określonej diagnostyce zawartej w programie lekowym dla tego leku. Czyli everolimus nie może stanowić komparatora dla pazopanibu, może być kolejną opcją/rzutem leczenia po pazopanibie.

Analiza kliniczna

Rozdział

II

2.1 Cel opracowania

Celem opracowania jest porównawcza ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa leku *Votrient* (pazopanib) w II linii leczenia chorych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym.

2.2 Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine* (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto na aktualnych wytycznych Oceny Technologii Medycznych wersja 2.1, stanowiących załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa AOTM z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej (*AOTM 2010*), Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego (*MZ 2012*), oraz na wytycznych przeprowadzania przeglądów systematycznych *Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.1.0 (*Higgins 2011*).

Charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej dla każdego z badań, obok przedstawienia ich w poszczególnych rozdziałach, zbiorczo przedstawiono w załącznikach.

2.2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych

Wyszukiwanie oraz analiza streszczeń, tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełniania kryteriów włączenia do analizy przeprowadzone zostało przez dwie niezależnie pracujące osoby w oparciu o szczegółowy protokół (■■■■■■). W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je z udziałem trzeciego badacza na drodze konsensusu (■■■■).

2.2.1.1 Źródła danych pierwotnych

Zgodnie z wytycznymi AOTM stosując poniżej opisane strategie, przeszukano następujące bazy informacji medycznych:

- MEDLINE przez PubMed;
- EmBase przez Elsevier;
- *The Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL).

Przeszukiwano także piśmiennictwo odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Nawiązano kontakt z producentem ocenianego leku celem identyfikacji nieopublikowanych badań, dokonano przeglądu rejestrów badań klinicznych (*National Institutes of Health – ClinicalTrials.gov; Food and Drug Administration – Center for Drug Evaluation and Research*). Przeszukiwano doniesienia konferencyjne następujących towarzystw naukowych (data ostatniego dostępu – 12 kwietnia 2012):

- *American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting* – od roku 2002 do 2011 (dla pazopanibu), od 1995-2011 (dla pozostałych leków);
- *The American Society of Clinical Oncology (ASCO) Genitourinary Cancers Symposium* – od roku 2008 do 2012;
- *American Urological Association (AUA) Annual Scientific Meeting* – od roku 2002 do 2011;
- *European Renal Association (ERA)* – od roku 2002 do 2011;
- *European Society for Medical Oncology (ESMO)* – 27th Congress w 2002 roku, 29th Congress w 2004 roku, 31st Congress w 2006 roku, 33rd Congress w 2008 roku, 35th Congress w 2010 roku, oraz *ESMO Summer Educational Conference* w 2003 roku, *ESMO Scientific and Educational Conference* w 2005 roku, *ESMO Conference Lugano* w 2007 i 2008 roku oraz *Educational Cancer Convention Lugano* w 2009 roku;
- *ECCO 15-34TH ESMO Multidisciplinary Congress* – 2009 rok;
- *International Symposium of Targeted Anticancer Therapy (TAT)* – od roku 2005 do 2012.

Ponadto kontaktowano się z ekspertami klinicznymi odnośnie założeń przyjętych w raporcie podczas panelu dyskusyjnego ekspertów w dziedzinie onkologii klinicznej 29 maja 2010 r. w Warszawie ([REDACTED]), w którym udział wzięli: prof. M. Krzakowski, prof. P. Potemski, doc. P. Wysocki, dr med. K. Drosik.

2.2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

Strategię wyszukiwania opracowano w procesie iteracyjnym, uwzględniając liczbę trafień oraz czułość i swoistość wyszukiwania, analizując w tym celu m.in. wyniki innych opracowań wtórnych i piśmiennictwo odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Deskryptory i słowa kluczowe służyły do zawężenia obszaru wyszukiwania, czyli otrzymania jak najbardziej odpowiedniego zakresu odpowiedzi. Nie definiowano w strategii wyszukiwania poszukiwanych punktów końcowych, a zatem objęła ona wszystkie potencjalne efekty leczenia i działania niepożądane. Nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych.

Strategia wyszukiwania dla pazopanibu nie obejmowała ograniczenia na rodzaj badania, natomiast w przypadku pozostałych leków (komparatorów) obejmowała filtr na badania z randomizacją, celem

odnalezienia danych do porównania pośredniego. Opracowano jedną strategię wyszukiwania zarówno dla analizy pazopanibu w pierwszej, jak i drugiej linii leczenia (stąd w słowach kluczowych znalazły się leki stosowane w pierwszej linii leczenia), jednak w niniejszym dokumencie przedstawiono jedynie wyniki wyszukiwania dla drugiej linii leczenia (analiza skuteczności oraz bezpieczeństwa pazopanibu w pierwszej linii leczenia została przedstawiona w osobnym dokumencie).

W tabelach poniżej przedstawiono strategie wyszukiwania implementowane w poszczególnych bazach informacji medycznych obejmujących pierwotne badania kliniczne.

Tabela 1. Strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy
1	pazopanib[all]
2	votrient[tw]
3	sunitinib[all]
4	sutent[tw]
5	sorafenib[all]
6	nexavar[tw]
7	interferon alpha[all]
8	interferon alfa[all]
9	1 OR 2
10	3-9/OR
11	kidney[all]
12	renal[all]
13	clear[all]
14	11-13/OR
15	neoplasms[all]
16	neoplasm[all]
17	cancer[all]
18	carcinoma[all]
19	tumor[all]
20	tumour[all]
21	15-20/OR

Nr	Kwerendy
22	randomized controlled trial[PT]
23	random allocation[MH]
24	random*[TIAB]
25	controlled[TIAB]
26	22-25/OR
27	14 AND 21
28	9 AND 27
29	10 AND 27 AND 26
30	28 OR 29

Tabela 2. Strategia wyszukiwania w bazie EmBase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy*
1	pazopanib
2	votrient
3	sunitinib
4	sutent
5	sorafenib
6	nexavar
7	interferon AND alfa
8	interferon AND alpha
9	1 OR 2
10	3-8/OR
11	kidney
12	renal
13	clear
14	11-13/OR
15	neoplasms
16	neoplasm

Nr	Kwerendy*
17	cancer
18	carcinoma
19	tumor
20	tumour
21	15-20/OR
22	14 AND 21
23	9 AND 22
24	[randomized controlled trial]/lim
25	random*:ab,ti
26	controlled:ab,ti
27	randomization:de
28	24 OR 25 OR 26 OR 27
29	10 AND 22 AND 28
30	23 OR 29

* w każdej z kwerend zastosowano dodatkowo filtr [embase]/lim.

Tabela 3. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane i CRD.

Nr	Kwerendy
1	pazopanib w Cochrane Reviews, Other Reviews i Technology Assessments
2	Votrient w Cochrane Reviews, Other Reviews i Technology Assessments
3	1 OR 2
4	sunitinib
5	sutent
6	sorafenib
7	nexavar
8	interferon alfa
9	interferon alpha
10	4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9
11	kidney
12	renal

Nr	Kwerendy
13	clear
14	11 OR 12 OR 13
15	neoplasms
16	neoplasm
17	cancer
18	carcinoma
19	tumor
20	tumour
21	15 OR 16 OR 17 OR 18 OR 19 OR 20
22	14 AND 21
23	3 AND 22
24	10 AND 22
25	23 OR 24

Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: do 22 kwietnia 2012 r. Uzupełniająca aktualizacja wyszukiwania do 29 czerwca 2012 r.

2.2.1.3 Kryteria włączania i wykluczania badań klinicznych

Stosownie do analizowanego pytania klinicznego zastosowano następujące kryteria selekcji publikacji uwzględniając schemat PICO:

Populacja – Pacjenci z zaawansowanym (przerzutowym lub zaawansowanym lokalnie) rakiem nerkowokomórkowym (z ang. *Renal Cell Carcinoma*, RCC) po niepowodzeniu terapii cytokinami (II linii leczenia).

Interwencja – Pazopanib 800 mg dziennie p.o. w II linii leczenia.

Komparatory – II linia leczenia: placebo lub najlepsza standardowa opieka medyczna lub terapie celowane molekularnie (sorafenib).

Punkty końcowe – uwzględniono istotne klinicznie punkty końcowe: przeżycie całkowite (OS, z ang. *Overall Survival*), przeżycie bez progresji choroby (PFS, z ang. *Progression Free Survival*), odpowiedź na leczenie, jakość życia oraz bezpieczeństwo.

Definicje poszczególnych punktów końcowych przedstawiono przy analizie wyników.

Do analizy skuteczności klinicznej włączano przede wszystkim poprawnie przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją, opublikowane w postaci pełnych tekstów oraz doniesienia konferencyjne dostarczające dodatkowe wyniki do tych badań.

Ze względu na niewielką liczbę badań pełnotekstowych dla pazopanibu, do analizy włączano wyniki wszystkich odnalezionych prób klinicznych, także opublikowanych jedynie w postaci doniesień konferencyjnych.

Celem wykonania porównania pośredniego dla komparatorów (sorafenib) włączano próby kliniczne z randomizacją umożliwiające wykonanie takiej analizy.

Nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych, a także dotyczących liczebności populacji, ani okresu obserwacji. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu QUOROM (*Moher 1999*).

2.2.1.4 Źródła danych wtórnych

W pierwszej kolejności przeprowadzono wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i przeglądów systematycznych. W tym celu przeszukano następujące bazy informacji medycznych zgodnie z wytycznymi AOTM:

- Cochrane Library
 - The Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews)
 - Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews)
 - Health Technology Assessment Database (Technology Assessments)
- The Centre for Reviews and Dissemination (CRD)
 - Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)
 - NHS Economic Evaluation Database (NHS EED)
 - Health Technology Assessment (HTA) Database
 - Ongoing Reviews Database
- Embase
- MEDLINE przez Pubmed.

2.2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

Ponieważ w zapytaniach dla pazopanibu nie zawarto ograniczeń na rodzaj publikacji objęła ona również opracowania wtórne – przeglądy systematyczne i metaanalizy. Wyszukiwanie badań pierwot-

nych i wtórnych prowadzono równolegle, oddzielnie tworząc kryteria włączenia i wykluczenia publikacji, stąd dwa niezależne opisy wyników wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych.

Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: do 22 kwietnia 2012 r. Uzupełniająca aktualizacja wyszukiwania do 29 czerwca 2012 r.

2.2.1.6 Kryteria włączania i wykluczania opracowań wtórnych

Do analizy włączano raporty HTA i przeglądy systematyczne dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa pazopanibu, pod warunkiem określenia przez autorów metodyki wyszukiwania (określenie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz krytycznej oceny wyników oraz ich syntezy (*Cook 1997*). Opracowania spełniające te kryteria analizowano następnie stosując wytyczne oceny przeglądów systematycznych QUOROM (*Moher 1999*).

2.2.1.1 Aktualizacja wyszukiwania

Celem aktualizacji wyszukiwania po zakończeniu opisu głównej części raportu za pomocą przedstawionych powyżej kwerend wykonano ponowne wyszukiwanie w bazach informacji medycznych poszukując nowych publikacji (pierwotnych i wtórnych), które mogły pojawić się w okresie od przeprowadzenia poprzedniego wyszukiwania. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem po aktualizacji: do 29 czerwca 2012 r.

2.2.2 Ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (URPL), EMA (EPAR) i FDA. Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i grupą kontrolną. Uwzględniano także dalsze fazy tych prób klinicznych. Ponadto analizowano pozostałe badania kliniczne dotyczące stosowania pazopanibu u pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym. Celem poszerzenia tej oceny, analizowano także badania obserwacyjne, oraz opisy rejestrów chorych i analiz postmarketingowych. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

2.2.3 Analiza jakościowa i ilościowa wyników

Ekstrakcję i analizę danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z badań klinicznych przeprowadzało niezależnie dwóch badaczy za pomocą jednolitego formularza obejmującego infor-

mację na temat populacji, interwencji i punktów końcowych (■■■■). W przypadku wystąpienia wątpliwości rozwiązywano je na drodze konsensusu z udziałem trzeciej osoby (■■■■). Wyniki prezentowano zgodnie z zaleceniami GRADE (*GRADE 2008*).

2.2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych

Analizy jakości metodologicznej poszczególnych badań dokonywało dwóch niezależnie pracujących badaczy, wątpliwości rozwiązywano z udziałem trzeciej osoby na drodze konsensusu. We wnioskowaniu uwzględniono obecność i poprawność randomizacji, zaślepienia i maskowania próby oraz opisu utraty pacjentów z badania. Ocenę dokonywano za pomocą jednolitych formularzy opartych na klasycznej skali Jadad (*Jadad 1996*). Obok oceny wiarygodności wewnętrznej analizowano także wiarygodność zewnętrzną. Wiarygodność danych następnie hierarchizowano zgodnie z wytycznymi AOTM (*AOTM 2010*).

2.2.5 Analiza statystyczna

W przypadku analizy cech dychotomicznych, stosując metodę Mantela-Haenszela, obliczano ryzyko względne (RR) lub korzyść względną (RB), a gdy otrzymany wynik był istotny statystycznie, także parametry bezwzględne: NNT/NNH. W przypadku punktów końcowych typu „czas do zdarzenia” posługiwano się wartością hazardu względnego (HR). Dane ciągłe oceniano jako różnice średnich wartości końcowych lub, gdy było to możliwe, jako średnie różnice zmian względem wartości wyjściowych. W przypadku agregacji wyników kilku badań obliczano średnią ważoną różnicę (WMD). Metaanalizę wyników wykonywano gdy istniały podobieństwa dotyczące metodyki ocenianych badań, uczestniczącej w nich populacji, interwencji i definicji punktów końcowych. Wyniki przedstawiano podając w każdym przypadku 95% przedział ufności (95% CI) oraz poziom istotności statystycznej. Gdy tylko to było możliwe, metaanalizę wykonywano metodą efektów stałych, z użyciem testu dokładnego. Heterogeniczność wyników badań włączonych do analizy oceniano testem Q Cochran’a i statystyką I, w przypadku jej stwierdzenia ($p < 0,1$) wykonywano obliczenia metodą efektów zmiennych oraz analizę wrażliwości w podgrupach. Dodatkowo przyczyny heterogeniczności oceniano wizualnie na wykresach L’Abbé’go przedstawiających zależności prawdopodobieństwa zdarzeń w grupie eksperymentalnej w porównaniu do grupy kontrolnej. W przypadku stwierdzenia znacząco różnego prawdopodobieństwa zdarzeń w grupie kontrolnej, oceniano, czy wartość ryzyka względnego jest stała. Systematyczny błąd publikacji oceniano na wykresach kominowych (gdy analizowano powyżej 3 badań) oraz testem Kendall’a. Wyniki, gdy tylko to było możliwe, analizowano zgodnie z zasadą zgodności z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*) (*Higgins 2011*). Wszystkie obliczenia oraz wykresy leśne metaanaliz wykonano za pomocą pakietu statystycznego *StatsDirect Statistical Software* v. 2.7.7 (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK).

W przypadku nie wystąpienia ocenianych zdarzeń w jednej z grup, do wszystkich wprowadzanych wartości dodawano liczbę „0,5” – korekta Haldane’a. Metoda Peto w takiej sytuacji była stosowana, gdy ogólnie częstość zdarzeń była mała, stanowiąc o braku dużych różnic w wielkości efektu w grupach eksperymentalnych versus grupy kontrolne (Bradburn 2007).

Gdy było to możliwe wykonywano wiarygodne porównanie bezpośrednie, na podstawie badań *head-to-head*. W przypadku braku takiej możliwości wykonywano porównanie pośrednie przez pojedynczy wspólny komparator rozwiniętą metodą Buchera (Bucher 1997, Edwards 2009). Ocena taka charakteryzuje się mniejszą wiarygodnością i może być stosowana w przypadku, jeżeli charakterystyka poszczególnych prób klinicznych jest podobna oraz oczekuje się, że oceniany efekt terapeutyczny jest podobny wśród populacji poszczególnych badań (Glenny 2005, Gartlehner 2008). Ze względu na poprawkę stosowaną przez program statystyczny przy obliczaniu przedziałów ufności dla pojedynczego badania, w porównaniu pośrednim uwzględniano surowe wartości przedziałów ufności obliczone klasyczną metodą.

Porównanie pośrednie (w rozważanym przypadku dla hazardu względnego zgonu i progresji) można wykonać zarówno wspomnianą standardową metodą skorygowanego porównania pośredniego Buchera, jak i metodą bayesowską tzw. metaanalizy sieciowej (nazywanej także *MTC*, *Mixed Treatment Comparison*).

Metoda Buchera umożliwia przeprowadzenie porównania pośredniego leków A i B poprzez wspólny komparator C, jeśli istnieją badania bezpośrednio porównujące strategie A z C oraz B z C. Przykładowo, jeśli hazard względny dla porównania A vs C wynosi $HR_{A\ vs\ C}$, a dla porównania B vs C wynosi $HR_{B\ vs\ C}$, wówczas hazard względny obliczony pośrednią metodą Buchera jest równy $HR_{A\ vs\ C} / HR_{B\ vs\ C}$. Błąd standardowy i w dalszej kolejności przedziały ufności obliczane są przy założeniu niezależności hazardów względnych $HR_{A\ vs\ C}$ i $HR_{B\ vs\ C}$ (Bucher 1997, Edwards 2009).

Metaanaliza sieciowa (MTC) oparta jest na symulacji probabilistycznej przy użyciu metod łańcuchów Markowa Monte Carlo (MCMC). Zaletą metody MTC jest możliwość łącznego porównania oraz uszeregowania pod względem skuteczności równocześnie wielu strategii w przypadku, gdy nie dla wszystkich par porównań istnieją bezpośrednie badania *head-to-head*. W przeciwieństwie do metody Buchera metoda metaanalizy sieciowej umożliwia wykorzystanie równocześnie dowodów z porównania bezpośredniego jak i pośredniego (np. w przypadku gdy istnieje badanie *head-to-head* A vs B, którego wyniki chcemy wzmocnić dowodami pośrednimi z badań A vs C i B vs C) (Edwards 2009, Glenny 2005, Gartlehner 2008).

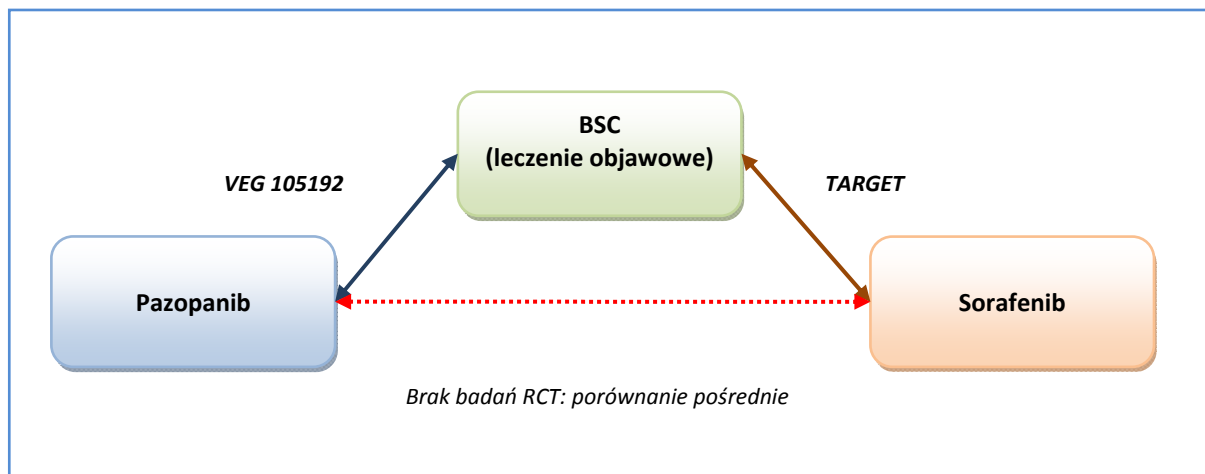
Porównania bayesowskie dają także bardziej precyzyjne oszacowanie od metod tradycyjnych w przypadku, gdy istnieją badania z co najmniej trzema ramionami terapeutycznymi, z uwagi na uwzględnienie struktury korelacji między wynikami dla poszczególnych grup (Lu 2004).

W rozważanym przypadku porównania opcji terapeutycznych w mRCC metoda Buchera i metaanaliza sieciowa są metodami równoważnymi, gdyż:

- w sieci zidentyfikowanych w przeglądzie badań RCT nie istnieją pętle zamknięte (zob. Wykres 1 i 2);
- włączone badania obejmowały porównanie dokładnie dwóch ramion leczenia.

W konsekwencji w metodzie bayesowskiej MTC poszczególne hazardy względne symulowane są niezależnie (podobnie jak w metodzie standardowej) i prowadzą do zbliżonych wyników jak metoda Buchera. W związku z powyższym oraz z faktem, że polskie wytyczne AOTM rekomendują zastosowanie metody Buchera w pierwszej kolejności, a metaanalizy sieciowej jedynie w uzasadnionych przypadkach, obliczenia wykonano za pomocą standardowego skorygowanego porównania pośredniego metodą Buchera.

Wykres 1. Sieć porównań w ramach badań RCT dla pazopanibu, sorafenibu i BSC w leczeniu II linii mRCC.



W przypadku braku raportowania przez autorów publikacji opisującej dane badanie wartości HR dla przeżycia całkowitego lub przeżycia bez progresji, obliczano te wartości korzystając z metody opisanej w publikacji Parmar 1998. W pierwszej kolejności, obliczenia wartości HR dla tych dwóch punktów końcowych starano się wykonać na podstawie danych przedstawionych za pomocą krzywej Kaplana-Meiera, które prezentują prawdopodobieństwo przeżycia pacjenta w danym punkcie czasowym. Prawdopodobieństwo to odczytywano w ustalonych punktach czasowych: 3, 6, 9, 12, 18 oraz 24 miesiące, po czym obliczano hazard względny zgonu lub progresji choroby zgodnie z metodą opisaną we wspomnianej publikacji (Parmar 1998). W przypadku braku możliwości odczytu danych

z krzywych przeżycia, korzystano z median przeżycia podanych w publikacjach, obliczenia wykonując według metody opisanej w publikacji *Michiels 2005*. Szczegółowy sposób obliczeń przedstawiono w rozdziałach opisujących punkty końcowe wymagające takiego postępowania.

Analizę wrażliwości przeprowadzano w celu oceny, jaki wpływ na wyniki końcowe ma niepewność parametrów. W przypadku stwierdzenia różnic w poszczególnych próbach klinicznych (np. kryteria włączenia, charakterystyka wyjściowa populacji, schematy dawkowania leku, obecność leczenia skojarzonego, okresy obserwacji, definicje punktów końcowych, itd.) ocenę wrażliwości wyników końcowych przeprowadzano stosując analizę w odpowiednich podgrupach. Analizę wrażliwości przeprowadzano definiując *a priori* potencjalne źródła wrażliwości wyniku końcowego. Analizę wrażliwości *post hoc* przeprowadzano w przypadku stwierdzenia znamiennej heterogeniczności wyników włączonych prób klinicznych.

2.3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

W wyniku zastosowania strategii opisanych powyżej, łącznie uzyskano 3 339 trafień we wszystkich bazach danych uwzględnionych w wyszukiwaniu, w tym było 1558 opracowań wtórnych. Odnalezione publikacje analizowano następnie pod kątem włączenia do opisu badań wtórnych. Poszukiwano opracowań będących przeglądami systematycznymi badań klinicznych dotyczących skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania pazopanibu u pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (bez względu na linię leczenia).

Odnaleziono trzy przeglądy systematyczne skupiające się na ocenie pazopanibu (*LaPlant 2010*, *Pick 2012*, *Sanford 2010*), zidentyfikowano także pięć przeglądów systematycznych (*Di Lorenzo 2009*, *Di Lorenzo 2011*, *Keisner 2011*, *Coppin 2011*, *Sonpavde 2012*) oceniających różne terapie w leczeniu zaawansowanego raka nerki, które również uwzględniły pazopanib jako jedną z dostępnych terapii oraz dwa przeglądy systematyczne, w których oprócz oceny poszczególnych leków wykonano porównanie pośrednie pomiędzy lekami (*Leung 2011*, *GSK 2010*). Zaznaczyć należy, że przegląd systematyczny *GSK 2010* wykonano na zlecenie firmy GlaxoSmithKline dla NICE i był on podstawą do wydania rekomendacji dla pazopanibu. W miarę postępu prac nad ostateczną wersją, aktualizowano wyniki tego przeglądu zgodnie z zaleceniami komisji ERG (z ang. *Evidence Review Group*), i w zasobach NICE odnaleziono zaktualizowaną wersję przeglądu (*GSK 2010a*, a także raport wspomnianej komisji dotyczący analizy tego przeglądu – *Kilonzo 2010*), której wyniki przedstawiono w niniejszym opracowaniu. Z uwagi na fakt, że w przeglądzie *GSK 2010a* podano kilka różnych HR dla OS oraz PFS (różne metody statystyczne zastosowane do ich obliczenia), zaprezentowano tylko te wyniki, które autorzy uznali za najbardziej wiarygodne.

W wyniku aktualizacji przeglądu badań wtórnych wykonanego 29 czerwca 2012 roku zidentyfikowano jeden dodatkowy przegląd systematyczny – *Sivendran 2012* – w którym autorzy dokonali oceny częstości występowania działań niepożądanych prowadzących do zgonu u chorych z różnymi nowotworami (w tym rakiem nerki) poddanych leczeniu inhibitorami VEGF.

Krótkie charakterystyki wybranych przeglądów przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 4. Opis przeglądu systematycznego *LaPlant 2010*.

Źródło	<i>LaPlant 2010</i>
Metodyka	Przegląd systematyczny badań klinicznych.
Cel	Podsumowanie aktualnych danych dotyczących skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania pazopanibu w leczeniu raka nerkowokomórkowego.
Przeszukane bazy da-	Bazy danych Pubmed (Medline), konferencje <i>American Society of Clinical Oncology</i> , kontakt z

ných	producentem leku.
Język	Język angielski.
Rodzaj badań	Typ: Badania kliniczne I, II oraz III fazy oceniające skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania pazopanibu. Populacja: Pacjenci z rakiem nerki. Interwencja: Pazopanib.
Zakres wyszukiwania	Od stycznia 1995 do lutego 2010 roku.
Punkty końcowe	Przedstawiono informacje dotyczące oceny przeżycia całkowitego oraz przeżycia bez progresji choroby, a także dane na temat odpowiedzi na leczenie oraz bezpieczeństwa (przedstawiono punkty końcowe włączonych badań, bez wcześniejszego definiowania poszukiwanych punktów końcowych).
Ocena wiarygodności	Brak danych.
Badania włączone	Do przeglądu włączono badania VEG102616 oraz VEG105192, opisano również badania w toku dotyczące pazopanibu, a także badanie pierwszej fazy (pazopanib podawany wraz z chemioterapią) opisujące farmakodynamikę oraz bezpieczeństwo ocenianego schematu terapii. Przedstawiono również informacje uzyskane z dokumentu informującego o produkcie, dostarczonego przez producenta.
Wyniki	Na podstawie badań I fazy ustalono zalecaną dawkę pazopanibu na 800 mg dziennie (doustnie). Badania drugiej oraz trzeciej fazy wskazują na skuteczność leku u chorych z rakiem nerkowokomórkowym, zarówno w pierwszej linii leczenia, jak i u chorych otrzymujących wcześniej terapię cytokinami, przy czym wykazano istotnie wyższą częstość występowania całkowitej kontroli choroby wobec placebo. Wykazano również skuteczność leku w przypadku nowotworów innego typu. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z pazopanibem są nudności, biegunka, nadciśnienie tętnicze, odbarwienie (zmiana barwy) włosów oraz podwyższona aktywność transaminaz. Obserwuje się najczęściej działania niepożądane 1 lub 2 stopnia. Trwają badania porównujące pazopanib z innymi lekami (w tym sunitynibem) oraz w leczeniu innych nowotworów.
Wnioski	Przeanalizowane dane wskazują, że pazopanib jest uznaną opcją leczenia chorych w I linii, z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym. W celu porównania leku z innymi, celowanymi molekularnie terapiami należy oczekiwać wyników badań porównujących bezpośrednio te leki – do tego czasu wnioskowanie na temat skuteczności oraz bezpieczeństwa pazopanibu w porównaniu do leków już stosowanych w terapii raka nerkowokomórkowego może być niepewne.

Tabela 5. Opis przeglądu systematycznego Pick 2012.

Źródło	Pick 2012
Metodyka	Przegląd systematyczny badań klinicznych.
Cel	Podsumowanie aktualnych danych dotyczących skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania pazopanibu w leczeniu raka nerkowokomórkowego.
Przeszukane bazy danych	Bazy danych Pubmed (Medline), <i>International Pharmaceutical Abstracts</i> , <i>Web of Science</i> , konferencje <i>American Society of Clinical Oncology</i> , przeszukiwano również piśmiennictwo odnalezionych publikacji.
Język	Język angielski.
Rodzaj badań	Typ: Badania kliniczne zakończone oraz aktualnie trwające. Populacja: Pacjenci z przerzutowym rakiem nerki. Interwencja: Pazopanib.
Zakres wyszukiwania	Od 2000 roku do 1 stycznia 2012 roku; konferencje od 2000 do 2011 roku.

Punkty końcowe	Częstość odpowiedzi na leczenie (ORR), odpowiedź częściowa (PR), choroba stabilna (SD), przeżycie całkowite (OS), ocena bezpieczeństwa.
Ocena wiarygodności	Brak danych.
Badania włączone	Włączono dwa badania kliniczne oceniające pazopanib: badanie II fazy <i>Hutson 2010 (VEG102616)</i> i badanie III fazy <i>Sternberg 2010 (VEG105192)</i> .
Wyniki	<p>W badaniu <i>VEG102616</i> ORR wyniosła 35% (95% CI: 28%; 40%), podobny odsetek chorych wcześniej nieleczonych jak też po niepowodzeniu terapii wykazywało odpowiedź na leczenie. Mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 68 tygodni, mediana PFS wyniosła 52 (95% CI: 44; 60) tygodni. 34 chorych (15%) zakończyło badanie z powodu działań niepożądanych, 9 (4%) z powodu podwyższonej aktywności enzymów wątrobowych. U pozostałych chorych podwyższona aktywność enzymów wątrobowych uległa normalizacji po przerwaniu dawkowania pazopanibu.</p> <p>W badaniu <i>VEG105192</i> oceniającym leczenie pazopanibem w porównaniu do placebo mediany czasu leczenia wniósł odpowiednio 7,4 vs 3,8 miesiące. PFS 9,2 vs 4,2 miesiące, HR = 0,46, p < 0,0001. W momencie publikacji progresja choroby wystąpiła u 148/290 chorych leczonych pazopanibem i 98/145 chorych z grupy placebo. PR odnotowano odpowiednio u 30 i 3 chorych, SD u 38% i 41%. Mediana OS nie została osiągnięta. Spośród chorych z grupy placebo, którzy otrzymali pazopanib w fazie dodatkowej (czas ekspozycji na lek w momencie publikacji 5,7 miesiące) 30% zmarło, 56% zakończyło pazopanib z powodu progresji choroby. PFS 8,3 (95% CI: 6,1; 11,4) miesiące, RR = 32,4% (95% CI: 21,5%; 43,3%). Profil bezpieczeństwa leku był dobry – najczęstsze działania niepożądane: nadciśnienie (46%), odbarwienie włosów (39%), biegunka (38%), zaburzenia łaknienia (24%), nudności (24%). Najczęstsze laboratoryjne AEs: hiponatremia (7%), podwyższona aktywność AST/ALT (7%/6%). Odnotowano 2 AEs prowadzące do zgonu.</p>
Wnioski	Pazopanib jest skutecznym lekiem u chorych z przerzutowym rakiem nerki. Mimo iż nie ma badań bezpośrednio porównujących ten lek z innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej, dane wskazują że pazopanib może być opcją terapii w 1 linii RCC.

Tabela 6. Opis przeglądu systematycznego Keisner 2011.

Źródło	Keisner 2011
Metodyka	Przegląd systematyczny badań klinicznych.
Cel	Podsumowanie aktualnych danych dotyczących farmakokinetyki, skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania pazopanibu w leczeniu zaawansowanego lub przerzutowego raka nerkowokomórkowego oraz porównanie z innymi lekami przeciwrakowymi stosowanymi w leczeniu RCC.
Przeszukane bazy danych	Bazy danych Pubmed (Medline), konferencje <i>American Society of Clinical Oncology</i> , <i>American Association for Cancer Research</i> .
Język	Język angielski.
Rodzaj badań	Typ: Badania kliniczne zakończone oraz aktualnie trwające. Populacja: Dorośli pacjenci z przerzutowym rakiem nerki. Interwencja: Pazopanib i inne leki blokujące angiogenezę stosowane w RCC.
Zakres wyszukiwania	Do stycznia 2011 roku; konferencje od 2006 do 2010 roku.
Punkty końcowe	Częstość odpowiedzi na leczenie (ORR), odpowiedź częściowa (PR), choroba stabilna (SD), przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), ocena bezpieczeństwa.
Ocena wiarygodności	Brak danych.
Badania włączone	Włączono dwa badania kliniczne oceniające pazopanib: badanie II fazy <i>Hutson 2010 (VEG102616)</i> i badanie III fazy <i>Sternberg 2010 (VEG105192)</i> . Odnaleziono 3 badania w toku, dwa porównujące pazopanib z sunitynibem w populacji chorych wcześniej nieleczonych (NCT00720941 i NCT01064310) i jedno badanie jednoramienne w populacji chorych po niepowodzeniu sunitynibu lub bewacyzumabu (NCT00731211).

<p>Wyniki</p>	<p>W badaniu <i>VEG102616</i> ORR wyniosła 35%. Mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 68 tygodni, mediana PFS wyniosła 52 tygodnie.</p> <p>W badaniu <i>VEG105192</i> spośród 435 chorych 54% było wcześniej nieleczonych, a 46% było po leczeniu cytokinami. Wśród chorych wcześniej nieleczonych wykazano, że pazopanib istotnie bardziej niż placebo poprawia PFS: 11,1 vs 2,8 miesiące, HR = 0,40 (95% CI: 0,27; 0,60). Podobny wynik uzyskano w podgrupie chorych leczonych cytokinami: 7,4 vs 4,2 miesiące, HR = 0,54 (95% CI: 0,35; 0,84). Odsetek chorych wykazujących odpowiedź otrzymujących pazopanib wyniósł w tych podgrupach odpowiednio 32% i 29%, a w grupie placebo < 5%. Tylko jeden chory z grupy pazopanibu uzyskał CR. SD raportowano z podobną częstością w obu grupach. Nie opublikowano danych dotyczących przeżycia całkowitego.</p> <p>Działania niepożądane związane z pazopanibem są podobne jak w przypadku innych leków przeciwrakowych stosowanych w RCC. Często występują biegunka, wysypka, zespół „ręka-stopy”, zmęczenie i podwyższona aktywność enzymów wątrobowych. Podobnie jak inne inhibitory pazopanib związany jest z występowaniem nadciśnienia, niedoczynności tarczycy, zakrzepicą tętnic, krwawieniem, białkomoczem i perforacją przewodu pokarmowego lub przetoką. W ciężkich przypadkach pazopanib może prowadzić do depigmentacji skóry i włosów.</p>
<p>Wnioski</p>	<p>Pazopanib jest dobrą opcją terapeutyczną dla dotychczas nieleczonych i nieskutecznie leczonych cytokinami pacjentów z zaawansowanym rakiem nerki. Wydaje się, że pazopanib może mieć podobną skuteczność kliniczną w porównaniu z innymi terapiami celowanymi, ale brak jest wyników badań bezpośrednio porównujących pazopanib z innymi lekami celowanymi, takie badania są aktualnie w toku. Pazopanib jest ogólnie dobrze tolerowany i łatwy w administrowaniu.</p>

Tabela 7. Opis przeglądu systematycznego Sanford 2010.

<p>Źródło</p>	<p>Sanford 2010</p>
<p>Metodyka</p>	<p>Przegląd systematyczny badań klinicznych.</p>
<p>Cel</p>	<p>Podsumowanie aktualnych danych dotyczących farmakokinetyki, farmakodynamiki, skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania pazopanibu w leczeniu zaawansowanego lub przerzutowego raka nerkowokomórkowego.</p>
<p>Przeszukane bazy danych</p>	<p>Bazy danych Pubmed (Medline), Embase, AdisBase; przeszukiwano także piśmiennictwo odnalezionych publikacji.</p>
<p>Język</p>	<p>Brak danych.</p>
<p>Rodzaj badań</p>	<p>Typ: Badania kliniczne. Populacja: Pacjenci z zaawansowanym rakiem nerki. Interwencja: Pazopanib.</p>
<p>Zakres wyszukiwania</p>	<p>Do 16 czerwca 2011 roku.</p>
<p>Punkty końcowe</p>	<p>Częstość odpowiedzi na leczenie (ORR), odpowiedź całkowita (CR), odpowiedź częściowa (PR), choroba stabilna (SD), przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), jakość życia zależna od zdrowia (HR-QOL) – kwestionariusze EORTC QLQ-C30 i EQ-5D, ocena bezpieczeństwa.</p>
<p>Ocena wiarygodności</p>	<p>Brak danych.</p>
<p>Badania włączone</p>	<p>Włączono dwa badania kliniczne oceniające pazopanib: badanie II fazy <i>Hutson 2010 (VEG102616)</i> i badanie III fazy <i>Sternberg 2010 (VEG105192)</i>.</p>
<p>Wyniki</p>	<p>W badaniu <i>VEG105192</i> uczestniczyli chorzy wcześniej nieleczeni (54%) oraz po niepowodzeniu leczenia cytokinami (46%). Ogółem wykazano, że pazopanib istotnie bardziej poprawia PFS niż placebo, mediana 9,2 vs 4,2 miesiące, HR = 0,46 (95% CI: 0,34; 0,62), $p < 0,0001$. Wyniki były zgodne w podgrupie chorych wcześniej nieleczonych oraz leczonych cytokinami, odpowiednio HR = 0,40 (95% CI: 0,27; 0,60), $p < 0,0001$ i HR = 0,54 (95% CI: 0,35; 0,84), $p < 0,001$. Ogółem progresję choroby odnotowano u 148 (51%) chorych leczonych pazopanibem i 98 (68%) chorych otrzymujących placebo. Mediana PFS (w grupie pazopanibu) była dłuższa u chorych wcześniej nieleczonych niż po leczeniu cytokinami, 11,1 vs 7,4 miesiące. W porównaniu z placebo chorzy</p>

Wnioski	<p>leczeni pazopanibem mieli wyższą częstość ORR, 3% vs 30%, $p < 0,001$. Większość uzyskało PR, CR odnotowano tylko u 1 chorego z grupy pazopanibu. W grupie pazopanibu mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi wyniosła 11,9 tygodni, a mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 58,7 tygodni. ORR (pazopanib vs placebo) w podgrupach chorych wcześniej nieleczonych i po terapii cytokinami wyniosła odpowiednio 32% vs 4% i 29% vs 3%. W momencie publikacji badania dane do oszacowania OS były niewystarczające (176 z wymaganych 287 zgonów). Nie wykazano istotnego wpływu pazopanibu na HR-QOL.</p> <p>W badaniu VEG102616 ORR wyniosła 35%. Mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 68 tygodni, mediana PFS wyniosła 52 tygodnie.</p> <p>Chorzy leczeni pazopanibem mieli dobry profil tolerancji leku. W badaniu VEG105192 większość odnotowanych działań niepożądanych było 1. lub 2. stopnia. Najczęstszymi AEs raportowanymi u > 20% chorych leczonych pazopanibem były: biegunka, nadciśnienie, zmiana koloru włosów, nudności, zaburzenia łaknienia, wymioty. AEs 3. lub 4. stopnia związane z leczeniem lub nieprawidłowości laboratoryjne wystąpiły u 40% i 20% chorych z grup pazopanibu i placebo. Najczęstszymi AEs 3. stopnia były biegunka (4% vs < 1%) i nadciśnienie (3% vs < 1%). U 42% chorych leczonych pazopanibem konieczne było przerwanie leczenia, 14% z grupy pazopanibu i 3% z grupy kontrolnej zakończyło leczenie z powodu AEs, a 4% i 3% zmarło w wyniku AEs. Większość zaburzeń parametrów laboratoryjnych było 1. lub 2. stopnia. Najczęstszymi zaburzeniami 3. stopnia były zwiększona aktywność ALT (10% vs 1%), zwiększona aktywność AST (7% vs < 1%), hiponatremia (4% vs 4%) i hipofosfatemia (4% vs 0%). Jedynymi zaburzeniami laboratoryjnymi 4. stopnia odnotowanymi u > 1% chorych była zwiększona aktywność ALT (2% vs 0%).</p> <p>Pazopanib jest skuteczny u pacjentów z zaawansowanym rakiem nerki wcześniej nieleczonych oraz nieskutecznie leczonych cytokinami. Pazopanib jest ogólnie dobrze tolerowany.</p>
----------------	---

Tabela 8. Opis przeglądu systematycznego Di Lorenzo 2009.

Źródło	Di Lorenzo 2009
Metodyka	Przegląd systematyczny badań klinicznych.
Cel	Analiza dostępnych terapii medycznych w leczeniu przerzutowego raka nerki.
Przeszukane bazy danych	Bazy danych Pubmed (Medline), konferencje następujących towarzystw: <i>American Society of Clinical Oncology, American Urological Association, European Association of Urology.</i>
Język	Język angielski.
Rodzaj badań	Typ: Nie sprecyzowano. Populacja: Pacjenci z przerzutowym rakiem nerki. Interwencja: Leki zarejestrowane w leczeniu przerzutowego raka nerki zarówno w pierwszej, jak i drugiej linii leczenia.
Zakres wyszukiwania	Do 15 lipca 2009 roku.
Punkty końcowe	Przedstawiono informacje dotyczące oceny przeżycia całkowitego oraz przeżycia bez progresji choroby, a także dane na temat odpowiedzi na leczenie oraz bezpieczeństwa (przedstawiono punkty końcowe w przedstawionych badaniach, bez wcześniejszego definiowania poszukiwanych punktów końcowych).
Ocena wiarygodności	Brak danych.
Badania włączone	Dla oceny pazopanibu opisano (na podstawie abstraktów z doniesień konferencyjnych) badania VEG102616 oraz VEG105192.
Wyniki	Badanie VEG102616: Przeżycie bez progresji choroby było istotnie wyższe w grupie pazopanibu wobec grupy placebo – 11,9 vs 6,2 miesiące ($p = 0,0128$). Działania niepożądane były typowe dla tej grupy leków, najczęściej obserwowano zmęczenie, biegunkę, nadciśnienie tętnicze. Badanie VEG105192: Mediana przeżycia bez progresji była wyższa w grupie pazopanibu niż w grupie placebo: 9,2 vs 4,2 miesiące, $p < 0.0000001$, a analiza wstępna przeżycia całkowitego wskazywała na większy efekt w grupie pazopanibu. Leczenie było dobrze tolerowane.

Wnioski	Terapie celowane molekularnie wykazują wysoką skuteczność, wydłużając całkowite przeżycie pacjentów. Obecnie leczenie składające się z sekwencji monoterapii różnymi lekami stało się standardem. Użycie nowych leków powinno być ograniczone do populacji pacjentów, dla której przeprowadzono ocenę leku w ramach badań klinicznych.
----------------	--

Tabela 9. Opis przeglądu systematycznego Di Lorenzo 2011.

Źródło	Di Lorenzo 2011
Metodyka	Przegląd systematyczny badań klinicznych.
Cel	Ocena bezpieczeństwa stosowania terapii medycznych celowanych molekularnie, w leczeniu przerzutowego raka nerki, a także opis sposobów kontrolowania działań niepożądanych związanych z tymi terapiami w świetle najnowszych dowodów naukowych.
Przeszukane bazy danych	Bazy danych Pubmed (Medline), konferencje następujących towarzystw: <i>American Society of Clinical Oncology, European Society of Medical Oncology</i> .
Język	Język angielski.
Rodzaj badań	Typ: Badania kliniczne 3 oraz 4 fazy, przedstawiające informację na temat częstości występowania oraz stopnia ciężkości działań niepożądanych, a także sposobów ich kontrolowania. Włączono również metaanalizy dotyczące bezpieczeństwa stosowania wspomnianych leków oraz rekomendacje różnych instytucji dotyczących stosowania ocenianych leków. Populacja: Pacjenci z przerzutowym rakiem nerki. Interwencja: Sorafenib, sunitynib, bewacyzumab, ewerolimus, pazopanib, temsirolimus
Zakres wyszukiwania	Pubmed: do 15 października 2010 roku. Konferencje: 2005 do 2010 roku.
Punkty końcowe	Ocena bezpieczeństwa.
Ocena wiarygodności	Brak danych.
Badania włączone	Do oceny bezpieczeństwa stosowania pazopanibu wykorzystano informacje z badania <i>VEG105192 (Sternberg 2010)</i> .
Wyniki	W badaniu <i>Sternberg 2010</i> najczęściej obserwowano (bez względu na stopień ciężkości) biegunkę, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, hiperglikemię oraz leukopenię. W przypadku wszystkich uwzględnionych leków najczęściej obserwowano nadciśnienie, zmęczenie, działania niepożądane związane ze szpikiem kostnym, skórą oraz układem pokarmowym.
Wnioski	Nie odnaleziono specyficznych zaleceń dotyczących leczenia pojawiających się działań niepożądanych u chorych z zaawansowanym rakiem nerki, dlatego rekomenduje się postępowanie takie jak w ogólnej populacji.

Tabela 10. Opis przeglądu systematycznego Coppin 2011.

Źródło	Coppin 2011
Metodyka	Przegląd systematyczny badań klinicznych.
Cel	Ocena efektywności stosowania terapii medycznych celowanych molekularnie, w leczeniu przerzutowego raka nerki.
Przeszukane bazy danych	Bazy danych CENTRAL, Pubmed (Medline) i EMBASE, konferencje następujących towarzystw: <i>American Urologic Association, ECCO - the European Cancer Conference, ESMO - the European Society of Medical Oncology, ASCO - the American Society of Clinical Oncology</i> . Przeszukiwano również piśmiennictwo odnalezionych publikacji.
Język	Nie zastosowano ograniczeń językowych.

Rodzaj badań	Typ: Badania kliniczne z randomizacją (inne niż fazy I). Populacja: Dorośli pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem nerki, w 1 lub 2 linii leczenia. Interwencja: Terapie celowane molekularnie w leczeniu raka nerki.
Zakres wyszukiwania	Od stycznia 2000 do czerwca 2010 roku.
Punkty końcowe	Przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji (PFS), jakość życia, ocena bezpieczeństwa.
Ocena wiarygodności	Wg wytycznych CONSORT (<i>Moher 2001</i>).
Badania włączone	Badanie oceniające pazopanib: <i>VEG105192 (Sternberg 2010, NCT00244764)</i> . Badanie RCT III fazy porównujące pazopanib z sunitynibem w pierwszej linii leczenia raka nerki jest aktualnie w toku (<i>NCT00720941</i>).
Wyniki	W badaniu <i>Sternberg 2010</i> głównym punktem końcowym było PFS. Mediana PFS była istotnie dłuższa w grupie pazopanibu w porównaniu do grupy placebo, 9,2 vs 4,2 miesiące, HR = 0,46, p < 0,0001. Istotnie więcej chorych leczonych pazopanibem miało obiektywną remisję 30% vs 3%, p < 0,001. Ta korzyść nie miała przełożenia na poprawę jakości życia. Po wystąpieniu progresji choroby 48% chorych z grupy placebo zmieniło interwencję na pazopanib.
Wnioski	Kilka leków stanowiących terapię celowaną molekularnie wykorzystywaną w leczeniu zaawansowanego raka nerki okazało się bardziej skutecznymi niż interferon alfa, zarówno w pierwszej jak i drugiej linii. Potrzeba więcej badań do pełnej oceny roli terapii celowanych molekularnie wykorzystywanych w tym wskazaniu.

Tabela 11. Opis przeglądu systematycznego *Sonpavde 2012*.

Źródło	Sonpavde 2012
Metodyka	Przegląd systematyczny badań klinicznych.
Cel	Ocena efektywności stosowania drugiej linii terapii przerzutowego raka nerki.
Przeszukane bazy danych	Bazy danych Pubmed (Medline), duże konferencje poświęcone nowotworom.
Język	Brak danych.
Rodzaj badań	Typ: Badania kliniczne zakończone oraz aktualnie trwające. Populacja: Dorośli pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem nerki, po niepowodzeniu leczenia inhibitorami VEGF lub cytokinami. Interwencja: Ewerolimus, sorafenib, pazopanib, aksytynib.
Zakres wyszukiwania	Do sierpnia 2011 roku.
Punkty końcowe	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), częstość występowania odpowiedzi na leczenie (z ang. <i>response rate</i>), ocena bezpieczeństwa.
Ocena wiarygodności	Brak danych.
Badania włączone	Badanie oceniające pazopanib u chorych po niepowodzeniu leczenia cytokinami: <i>VEG105192 (Sternberg 2010, NCT00244764)</i> . Odnaleziono także badanie oceniające pazopanib u chorych po leczeniu sunitynibem lub bewacyzumabem, którego wyniki przedstawiono w doniesieniu konferencyjnym <i>Reeves 2011</i> . Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących pazopanib z innymi lekami przeciwnowotworowymi.
Wyniki	W badaniu <i>VEG105192</i> pazopanib istotnie bardziej niż placebo wydłużał medianę PFS u chorych po niepowodzeniu leczenia cytokinami, 7,4 vs 4,2 miesiące, i zwiększał częstość odpowiedzi 29% vs 3%. Również u chorych po leczeniu sunitynibem lub bewacyzumabem (doniesienie konferencyjne <i>Reeves 2011</i>) pazopanib okazał się skuteczny, częstość odpowiedzi wyniosła 20% a mediana

Wnioski	<p>PFS 9,2 miesiąca.</p> <p>Leczenie pazopanibem wiązało się z występowaniem nadciśnienia oraz hepatotoksycznością o umiarkowanym nasileniu, a także łagodnymi zatorami tętnic, zespołem „ręka-stopa”, biegunką, zmęczeniem, zmianami barwy włosów, niedoczynnością tarczycy (z ang. <i>hypothyroidism</i>) i toksycznością nerek.</p> <p>Pazopanib może być skutecznym lekiem u chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem nerki stosowanym po niepowodzeniu terapii cytokinami.</p>
----------------	--

Tabela 12. Opis przeglądu systematycznego Leung 2011.

Źródło	Leung 2011	
Metodyka	Przegląd systematyczny badań klinicznych i metaanaliza.	
Cel	Ocena i porównanie efektywności stosowania inhibitorów wielokinazowych w terapii przerzutowego raka nerki.	
Przeszukane bazy danych	Bazy danych Pubmed (Medline), EMBASE, CANCELIT i Cochrane, abstrakty konferencji <i>American Society of Clinical Oncology</i> (ASCO).	
Język	Język angielski.	
Rodzaj badań	<p>Typ: Badania RCT i doniesienia konferencyjne prezentujące istotne dane dla oceny jakości badań.</p> <p>Populacja: Pacjenci z przerzutowym rakiem nerki (mRCC).</p> <p>Interwencja: Inhibitory wielokinazowe: sunitynib, sorafenib, pazopanib.</p>	
Zakres wyszukiwania	Od stycznia 2008 do marca 2010.	
Punkty końcowe	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), przeżycie całkowite (OS), mediana czasu trwania leczenia, czas trwania odpowiedzi, ocena bezpieczeństwa.	
Ocena wiarygodności	Wg skali Jadad (Jadad 1996).	
Badania włączone	<p>Włączono 4 badania – <i>TARGET</i> (Escudier 2007; sorafenib vs placebo; populacja chorych leczonych cytokinami), <i>Escudier 2009</i> (sorafenib vs interferon alfa; populacja chorych wcześniej nieleczonych), <i>SUTENT</i> (sunitynib vs interferon alfa; populacja chorych wcześniej nieleczonych) i <i>VEG105192</i> (Sternberg 2010; pazopanib vs placebo; populacja mieszana).</p> <p>Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących te leki przeciwnowotworowe.</p>	
Wyniki	PFS	OS
	mediana 5,5 vs 2,8 miesiący, HR = 0,44 (95% CI: 0,35; 0,55), p = 0,01	mediana 19,3 vs 15,9 miesiący, HR = 0,72 [^] (95% CI: 0,54; 0,94), p = 0,02
	<i>Escudier 2009</i> (sorafenib vs interferon alfa)	mediana nie osiągnięta
	mediana 5,7 vs 5,6 miesiący, HR = 0,88 (95% CI: 0,61; 1,27), p = 0,504	
	<i>SUTENT</i> (sunitynib vs interferon alfa)	mediana 26,4 vs 21,8 miesiący, HR = 0,821 (95% CI: 0,637; 1,001), nieistotne statystycznie
	mediana 11 vs 5 miesiący, HR = 0,539 (95% CI: 0,451; 0,643), p = 0,001	
	<i>VEG105192</i> (pazopanib vs placebo)	- p = 0,0001
	mediana 9,2 vs 4,2 miesiący, HR = 0,46 (95% CI: 0,34; 0,62), p = 0,0001	
	Porównanie pośrednie sunitynib vs sorafenib poprzez wspólny komparator (interferon alfa) wskazywało na istotne korzyści ze stosowania sunitynibu w wydłużaniu PFS: HR = 0,47 (95% CI: 0,316; 0,713), p < 0,001.	
	Porównanie pośrednie sorafenibu z pazopanibem poprzez placebo nie wykazało istotnych statystycznie różnic we wpływie na PFS: HR = 0,957 (95% CI: 0,657; 1,393), p = 0,24.	

Wnioski	Wyniki metaanalizy wskazują, że leczenie sunitynibem może wiązać się z większymi korzyściami w PFS niż stosowanie sorafenibu. Nie wykazano istotnych różnic pomiędzy terapią sorafenibem a pazopanibem. Jednak wyniki opierają się na porównaniu nie wprost przeprowadzonym na podstawie danych z pojedynczych badań RCT. Potrzeba więcej badań w celu potwierdzenia tych wyników i zbadania efektywności inhibitorów wielokinazowych w leczeniu mRCC.
----------------	--

[^] w publikacji podano wartość HR dla OS równą -0,72, ale jest to błąd, gdyż wartość HR nie może być ujemna.

Tabela 13. Opis przeglądu systematycznego GSK 2010.

Źródło	GSK 2010 (GSK 2010, GSK 2010a)
Metodyka	Przegląd systematyczny badań klinicznych i metaanaliza (porównanie pośrednie z komparatorem).
Cel	Ocena efektywności pazopanibu w pierwszej linii terapii zaawansowanego/przerzutowego raka nerki w porównaniu do leków stosowanych standardowo w pierwszej linii RCC.
Przeszukane bazy danych	Bazy danych Pubmed (Medline), Embase, CENTRAL; abstrakty doniesień konferencyjnych <i>American Society of Clinical Oncology (ASCO)</i> , <i>ASCO-Genitourinary (ASCO-GU)</i> , <i>European Society of Medical Oncology (ESMO)</i> , <i>European Conference for Clinical Oncology (ECCO)</i> .
Język	Nie zastosowano ograniczeń językowych.
Rodzaj badań	Typ: Badania kliniczne. Populacja: Pacjenci z zaawansowanym/przerzutowym rakiem nerki. Interwencja: Pazopanib, sunitynib, interferon alfa (IFN), interleukina-2 (IL-2), sorafenib, temsirolimus, bewacyzumab i/lub najlepsza opieka medyczna (BSC).
Zakres wyszukiwania	Od 1980 do 7 stycznia 2011 roku.
Punkty końcowe	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), przeżycie całkowite (OS), odpowiedź całkowita (CR) i częściowa (PR), choroba stabilna (SD), progresja choroby (PD), odpowiedź obiektywna (ORR = CR + PR), jakość życia (kwestionariusze EORTC QLQ C30 i EQ-5D), ocena bezpieczeństwa.
Ocena wiarygodności	Brak danych.
Badania włączone	Badania RCT - pazopanib: VEG105192* (<i>Sternberg 2010</i> , NCT00244764; populacja chorych wcześniej nieleczonych lub leczonych cytokinami); jego faza dodatkowa VEG107769 (<i>Hawkins 2009</i>), badanie II fazy VEG102616 (<i>Hutson 2010</i>); - sunitynib vs IFN: <i>Motzer 2009*</i> ; - IFN vs kontrola nie-IFN (ekwiwalent BSC): <i>MRC RE-01*</i> (<i>Hancock 2000</i>), <i>Negrier 2007*</i> , <i>Pyrhonen 1999*</i> , <i>Steineck 1990*</i> , <i>Kriegmair 1995*</i> , <i>CRECY (Negrier 1998; IL-2 vs IFN)</i> ; - sorafenib vs IFN: <i>Escudier 2009</i> (populacja chorych wcześniej nieleczonych), <i>TARGET</i> (populacja chorych wcześniej leczonych cytokinami i nieleczonych cytokinami); - bewacyzumab + IFN vs IFN: <i>AVOREN</i> , <i>CALGB 90206</i> (w obu chorzy wcześniej nieleczeni) - temsirolimus, IFN lub skojarzenie: <i>GARCC</i> (chorzy wcześniej nieleczeni). Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących pazopanib z innymi lekami przeciwnowotworowymi. Badania oznaczone gwiazdką (*) zostały uwzględnione w porównaniu pośrednim. Z badań oceniających mieszaną populację wykorzystywano dane dla podgrupy chorych wcześniej nieleczonych.
Wyniki	<u>Chorzy wcześniej nieleczeni:</u> PFS: mediana 11,1 vs 2,8 miesięcy, HR = 0,36 (95% CI: 0,24; 0,55); OS: mediana 22,9 vs 23,5 miesięcy, HR = 0,501 (95% CI: 0,136; 2,348), p = 0,548; Najlepsza odpowiedź na leczenie: ORR: 32% vs 4%, p < 0,001, mediana czasu trwania odpowiedzi 58,7 tygodni; CR: 0% vs 0%; PR: 32% vs 4%;

	<p>SD: 36% vs 40%;</p> <p>PD: 18% vs 40%;</p> <p>Czas do wystąpienia odpowiedzi: mediana 11,6 vs 23,6 tygodni.</p> <p><u>Populacja ogólna:</u></p> <p>PFS: mediana 9,2 vs 4,2 miesiący, HR = 0,46 (95% CI: 0,34; 0,62), p < 0,0001;</p> <p>OS: mediana 21,1 vs 18,7 miesiący, HR = 0,73 ((5% CI: 0,53; 1,00), p = 0,020;</p> <p>Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w jakości życia (w populacji ogólnej oraz podgrupie chorych wcześniej nieleczonych);</p> <p>Bezpieczeństwo</p> <p>najczęstsze TEAEs: biegunka, nadciśnienie zmiana barwy włosów, zaburzenia łaknienia, nudności, wymioty – w większości 1-2. stopnia;</p> <p>najczęstsze AEs 3-4. stopnia: nadciśnienie (4%), biegunka (3%);</p> <p>najczęstsze zmiany parametrów laboratoryjnych: zwiększona aktywność AST i ALT</p> <p><u>Chorzy wcześniej nieleczeni:</u></p> <p>częstość odpowiedzi: 33,5% (95% CI: 26,1%; 41,0%);</p> <p>PFS: mediana 36,3 tygodni.</p> <p><u>Populacja ogólna:</u></p> <p>częstość odpowiedzi: 34,7% (95% CI: 28,4%; 40,9%);</p> <p>czas trwania odpowiedzi: mediana 68,0 tygodni;</p> <p>czas do wystąpienia odpowiedzi: mediana 12,0 tygodni;</p> <p>CR: 1,3%;</p> <p>PR: 33,3%;</p> <p>SD: 44,9%;</p> <p>PD: 10,7%;</p> <p>PFS: mediana 45,3 tygodni.</p>	
VEG102616	<p>częstość odpowiedzi: 32,4%;</p> <p>CR: 0%;</p> <p>PR: 32,4%;</p>	
VEG107769	<p>SD: 35,2%;</p> <p>PD: 14,1%;</p> <p>PFS: mediana 8,3 miesiący;</p> <p>OS: mediana 22,7 miesiący.</p>	
	PFS	OS
pazopanib vs IFN	HR = 0,512 (95% CI: 0,326; 0,802)	HR = 0,627 (95% CI: 0,173; 2,269);
pazopanib vs sunitynib	HR = 0,949 (95% CI: 0,575; 1,568)	HR = 0,667 (95% CI: 0,160; 2,788)
Bezpieczeństwo,	Większość AEs rzadziej dla pazopanibu (zaburzenia skóry i tkanki podskórnej oraz zaburzenia naczyniowe nieistotnie częściej dla pazopanibu);	
pazopanib vs IFN	Zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania istotnie rzadziej dla pazopanibu: RR = 0,21 (0,06; 0,77), p = 0,0181	
Wnioski	Pazopanib istotnie poprawia PFS i częstość odpowiedzi u chorych z RCC w porównaniu z BSC i ma lepszy profil bezpieczeństwa niż sunitynib.	

Tabela 14. Opis przeglądu systematycznego Sivendran 2012.

Źródło	Sivendran 2012
Metodyka	Przegląd systematyczny badań klinicznych i metaanaliza.
Cel	Ocena ryzyka wystąpienia działań niepożądanych prowadzących do zgonu podczas terapii inhibitorami VEGF.
Przeszukane bazy danych	Bazy danych Pubmed (Medline), konferencje <i>American Society of Clinical Oncology</i> .
Język	Język angielski.
Rodzaj badań	Typ: Prospektywne badania RCT II oraz III fazy z grupą kontrolną (standardowa terapia, najlepsza opieka medyczna, lub placebo), prezentujące dane na temat częstości występowania działań niepożądanych prowadzących do zgonu. Populacja: Pacjenci z nowotworem (w tym chorzy z rakiem nerki). Interwencja: Pazopanib, sorafenib, sunitynib, vandetanib.
Zakres wyszukiwania	Od 1 stycznia 2001 do 30 maja 2011 roku.
Punkty końcowe	Częstość występowania działań niepożądanych prowadzących do zgonu (zdarzenia 5. stopnia ciężkości)
Ocena wiarygodności	Ocena badań w skali Jadad.
Badania włączone	Do przeglądu włączono badania <i>VEG105192</i> (pazopanib), <i>Motzer 2007</i> (sunitynib I linia) oraz <i>TARGET</i> (sorafenib, II linia leczenia)
Wyniki	Pazopanib nie zwiększał w sposób istotny ryzyka wystąpienia działań niepożądanych prowadzących do zgonu wobec grupy kontrolnej: RR = 1,50 (95% CI: 0,49; 4,57); p = 0,48, sorafenib zwiększał je w sposób istotny dwukrotnie, RR = 2,00 (95% CI: 1,16; 3,48), p = 0,01, natomiast w przypadku sunitynibu ryzyko wystąpienia tych działań w porównaniu do kontroli było podobne: RR = 0,77 (95% CI: 0,21; 2,84), p = 0,69.
Wnioski	W przypadku pazopanibu oraz sunitynibu (I linia leczenia) nie odnotowano znamiennego wpływu na występowanie działań niepożądanych związanych prowadzących do zgonu, natomiast sorafenib zwiększał ryzyko ich wystąpienia około dwukrotnie.

Przegląd systematyczny *LaPlant 2010* uwzględnił dwa badania dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania pazopanibu, które spełniały kryteria włączenia również do niniejszego raportu (w przeglądzie opisano również badania pierwszej fazy, jednak z uwagi na zastosowane kryteria nie zostały one uwzględnione w naszej analizie): próby kliniczne *VEG102616* oraz *VEG105192* (opisane w publikacjach włączonych do niniejszej analizy – *Hutson 2010* oraz *Sternberg 2010*). Autorzy wskazują na skuteczność pazopanibu w ocenie ogólnej odpowiedzi na leczenie, oraz podkreślają łagodny charakter obserwowanych działań niepożądanych. Wskazano na konieczność przeprowadzenia badań klinicznych porównujących bezpośrednio pazopanib z terapiami dostępnymi w leczeniu raka nerki, celem wiarygodnego porównania tego leku z innymi obecnymi na rynku preparatami stosowanymi w tym wskazaniu. Również w przeglądach *Pick 2012* i *Sanford 2010* oceniano efektywność pazopanibu na podstawie odnalezionych prób klinicznych *VEG102616* oraz *VEG105192*.

Badania *Di Lorenzo 2009*, *Keisner 2011* i *Sonpavde 2012* miały charakter przeglądów dostępnych terapii w leczeniu przerzutowego raka nerki zarówno w pierwszej, jak i drugiej linii leczenia – wymie-

niono zidentyfikowane leki wraz z krótkim opisem najważniejszych wyników z prób klinicznych oceniających ich skuteczność oraz bezpieczeństwo. Pazopanib został opisany jako nowy lek, stosowany w pierwszej oraz drugiej linii leczenia. Przedstawiono wyniki dwóch badań – *VEG102616* oraz *VEG105192*, które w *Di Lorenzo 2009* opisano na podstawie doniesień konferencyjnych (oba badania w chwili obecnej zostały opublikowane i włączone do niniejszego raportu – *Hutson 2010* oraz *Sternberg 2010*). Ich wyniki wskazują na istotną poprawę przeżycia bez progresji w grupie pazopanibu, wobec grupy placebo, a także sugerują wpływ tego leku na poprawę przeżycia całkowitego. Z kolei przegląd systematyczny *Di Lorenzo 2011* skupia się na analizie bezpieczeństwa kilku leków ukierunkowanych molekularnie, które są stosowane w leczeniu zaawansowanego przerzutowego raka nerki, w tym pazopanibu. W przeglądzie tym ocenę bezpieczeństwa przedstawiono w oparciu o wyniki badania *VEG105192* – dane opublikowane w pracy *Sternberg 2010*, włączonej do niniejszego raportu.

Zidentyfikowano również przegląd Cochrane dotyczący terapii ukierunkowanych molekularnie w leczeniu raka nerki (*Coppin 2011*). W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jedno badanie RCT III fazy porównujące pazopanib z placebo – *VEG105192* (*Sternberg 2010*). Podano również, że aktualnie jest prowadzone badanie bezpośrednio porównujące pazopanib z sunitynibem w pierwszej linii leczenia RCC (NCT00720941).

Odnaleziono także dwa przeglądy systematyczne, w których wykonano porównanie pośrednie pazopanibu z innymi lekami stosowanymi w leczeniu RCC, przy czym w *Leung 2011* w metaanalizie wykorzystano dane z badań bez względu na linię leczenia, natomiast w *GSK 2010* pazopanib porównywano z lekami stosowanymi standardowo w pierwszej linii leczenia RCC – sunitynibem i interferonem alfa (w przypadku badań z mieszaną populacją wykorzystywano dane dla podgrupy chorych wcześniej nieleczonych). W obydwu przeglądach przedstawiono również wyniki uzyskane w poszczególnych badaniach. W publikacji *Leung 2011* wykazano istotne korzyści ze stosowania sunitynibu wobec sorafenibu (porównanie poprzez wspólny komparator: interferon) w wydłużaniu PFS, natomiast porównanie pazopanibu z sorafenibem (poprzez placebo) nie wykazało istotnych statystycznie różnic. Wynik porównania pośredniego uzyskany przez autorów przeglądu, HR = 0,957 (95% CI: 0,657; 1,393), różni się od wyniku oszacowanego w niniejszym raporcie, HR = 1,23 (95% CI: 0,75; 2,01), wynika to między innymi z tego, że w przeglądzie porównywano sorafenib vs pazopanib, a w raporcie pazopanib vs sorafenib. Ponadto autorzy przeglądu wykorzystali dane z badania dotyczącego pazopanibu dla całej populacji włączonych chorych (chorzy wcześniej nieleczeni oraz po terapii cytokinami), natomiast w niniejszym raporcie uwzględniono dane tylko dla podgrupy chorych leczonych wcześniej cytokinami (II linia leczenia). Należy jednak zaznaczyć, że zarówno w przeglądzie, jak również w raporcie oszacowany wynik porównania był nieistotny statystycznie. Z kolei w analizie wykonanej przez

autorów przeglądu *GSK 2010* wykazano istotnie większą skuteczność pazopanibu stosowanego w I linii leczenia RCC w wydłużaniu PFS w porównaniu do stosowania interferonu. Analiza przeżycia całkowitego nie wskazywała na obecność istotnych statystycznie różnic. W przypadku porównania z sunitynibem (również w I linii leczenia) nie uzyskano istotnych statystycznie różnic w PFS i OS, jednak pazopanib charakteryzował się znacznie lepszym profilem bezpieczeństwa.

W odnalezionym podczas aktualizacji wyszukiwania przeglądzie *Sivendran 2012* autorzy przedstawili informację, że pazopanib nie zwiększał ryzyka wystąpienia działań niepożądanych prowadzących do zgonu, podobnie jak sunitynib (I linia leczenia). Z kolei sorafenib (II linia leczenia chorych) okazał się w sposób istotny zwiększać częstość występowania tych działań w porównaniu do grupy kontrolnej.

Przejrzano również dodatkowo materiały NHS (z ang. *National Institute for Health Research*), w poszukiwaniu informacji o badaniach opisujących pazopanib. Odnaleziono podsumowanie dla leku pazopanib (*NHS 2008*), w którym (stan na kwiecień 2008 roku) zidentyfikowano dwa badania będące w tamtym okresie w toku: NCT00244764 oraz NCT00334282 wraz z fazą dodatkową NCT00387764. Oba badania oceniały dorosłych pacjentów z zaawansowanym (przerzutowym) rakiem nerkowokomórkowym w I lub II linii leczenia, którym podawano pazopanib w dawce 800 mg lub placebo. Badania te zostały zidentyfikowane jako odpowiednio próby kliniczne *VEG102616*, *VEG105192* oraz *VEG107769* (faza dodatkowa *VEG105192*), i zostały uwzględnione również w niniejszym raporcie.

W świetle odnalezionych opracowań wtórnych, jedynym aktualnie opublikowanym badaniem z randomizacją dotyczącym skuteczności oraz bezpieczeństwa pazopanibu jest próba kliniczna *VEG105192*. Drugie badanie uwzględniane w przeglądach, *VEG102616*, zostało zaprojektowane jako próba z randomizacją, jednak została ona zniesiona ze względu na korzystny efekt pazopanibu odnotowany w jednej z kolejnych analiz pośrednich, więc wszyscy pacjenci zaczęli otrzymywać ten lek. W obu badaniach komparatorem było placebo. Aktualnie trwają badania porównujące pazopanib z innymi aktywnymi terapiami – np. *PISCES* i *COMPARZ* porównujące pazopanib z sunitynibem w pierwszej linii leczenia RCC.

2.4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku zastosowania strategii wyszukiwania opisanej powyżej, uzyskano łącznie 3 339 trafienia (w tym 679 duplikatów) ze wszystkich trzech baz danych. Opracowano jedną strategię wyszukiwania zarówno dla analizy pazopanibu w pierwszej, jak i drugiej linii leczenia (stąd w słowach kluczowych znalazły się leki stosowane w pierwszej linii leczenia), jednak w niniejszym dokumencie przedstawiono jedynie wyniki wyszukiwania dla drugiej linii leczenia (analiza skuteczności oraz bezpieczeństwa pazopanibu w pierwszej linii leczenia została przedstawiona w osobnym dokumencie).

Dokonując selekcji tytułów i streszczeń, wykluczono łącznie 2 630 publikacji: 77 publikacji z nieodpowiednią populacją, 200 z nieodpowiednią interwencją, 65 w których zastosowano nieodpowiedni komparator, 426 prezentujące badania o metodyce niezgodnej z kryteriami włączenia, 284 doniesień konferencyjnych, 3 opracowania, w których nie występowały poszukiwane punkty końcowe, a także 1559 artykułów poglądowych lub opracowań wtórnych oraz 16 artykułów opublikowanych w języku innym niż angielski, francuski lub niemiecki. Do analizy pełnych tekstów włączono 30 publikacji.

Na podstawie przeglądu badań pełnotekstowych do analizy zakwalifikowano tylko jedno badanie z randomizacją dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa pazopanibu (publikacja *Sternberg 2010*, dodatkowe dane dotyczące jakości życia w publikacji *Cella 2012*) w porównaniu z placebo w I i II linii leczenia raka nerki. Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących pazopanib z lekami celowanymi molekularnie (druga linia leczenia). Wyszukiwanie rozszerzono więc o badania umożliwiające porównanie pośrednie pazopanibu z sorafenibem przez wspólny komparator w drugiej linii leczenia.

Mając na uwadze powyższe kryteria, ostatecznie po analizie publikacji w pełnych tekstach, wykluczono 21 publikacji. Jedna z nich opisywała nieprawidłową populację, w 2 oceniano nieodpowiednią interwencję, w 6 nieodpowiedni punkt końcowy, natomiast 8 badania prezentowały nieodpowiednią metodykę. Wykluczono również 4 artykuły poglądowe/opracowania wtórne.

Ostatecznie, do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa pazopanibu, a także do porównania pośredniego tego leku z sorafenibem włączono 9 publikacji które łącznie opisują dwa badania dotyczące pazopanibu i dwa dotyczące sorafenibu.

Skuteczność oraz bezpieczeństwo pazopanibu w porównaniu z placebo oceniano w badaniu *VEG105192*, które opisano w publikacji *Sternberg 2010* (dodatkowe wyniki dotyczące jakości życia zaprezentowano w publikacji *Cella 2012*). Odnaleziono tylko jedno badanie z randomizacją, a celem uwiarygodnienia prezentowanych w nim wyników włączono również badanie *VEG102616 (Hutson 2010)*, które zostało zaplanowane jako próba kliniczna z randomizacją, jednak randomizację przerwa-

no i wszyscy pacjenci otrzymali pazopanib. Przegląd systematyczny wykonywany bez ograniczenia na metodykę badania klinicznego wykazał, że są to jedyne badania kliniczne dotyczące pazopanibu w leczeniu raka nerkowokomórkowego. Odnaleziono także badanie I fazy *Hurwitz 2009*, niemniej stosowano w nim pazopanib u pacjentów o różnych typach raka (pacjenci z rakiem nerki stanowili 19%), ponadto lek stosowano w różnych dawkach (od 5 mg do 2000 mg) nie podając wyników dotyczących bezpieczeństwa w podgrupach – przez co wykluczono je z analizy efektywności klinicznej.

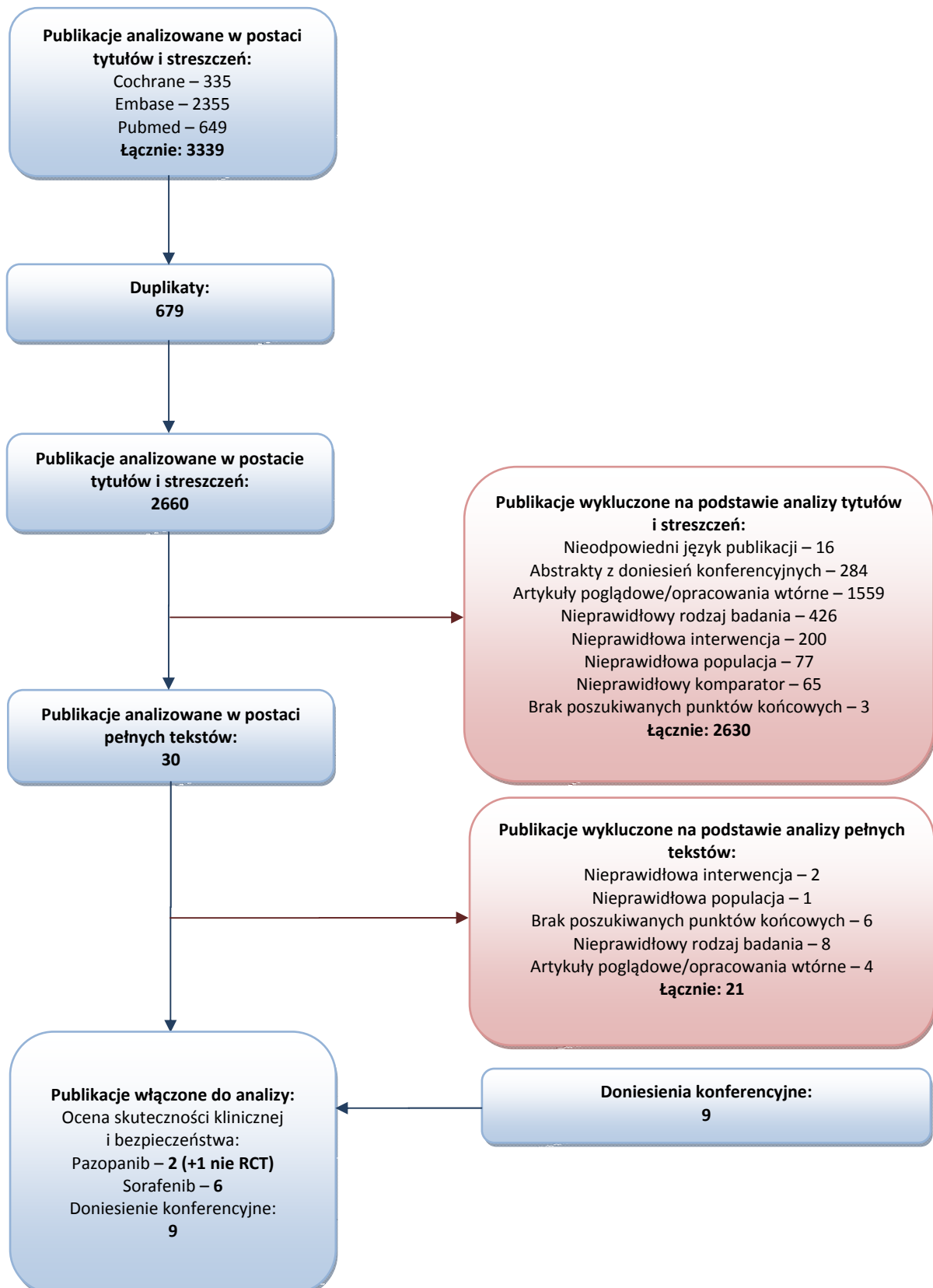
Odnaleziono dwa badania opisujące skuteczność oraz bezpieczeństwo sorafenibu w stosunku do placebo – *TARGET* oraz *Ratain 2006*. Badanie *TARGET* opisano w publikacjach *Escudier 2007*, *Escudier 2009* oraz *Bukowski 2007*; włączono również publikację *Negrier 2010* opisującą wyniki dla populacji tego badania w podziale na dwie podgrupy pacjentów: przyjmujących wcześniej cytokiny, oraz nieleczonych cytokinami, a także publikację *Hutson 2010a* prezentującą wyniki dla pacjentów badania *TARGET* otrzymujących leczenie przez dłuższy okres (powyżej jednego roku). Drugie odnalezione badanie opisano w jednej publikacji *Ratain 2006*.

Przeprowadzono również wyszukiwanie doniesień konferencyjnych prezentujących dodatkowe dane dotyczące odnalezionych badań pełnotekstowych, a w przypadku pazopanibu również doniesień prezentujących dane dla nieopublikowanych w postaci pełnego tekstu prób klinicznych oceniających skuteczność tego leku w II linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (listę konferencji, z których przejrano abstrakty wystąpień uczestników podano w rozdziale „Źródła danych pierwotnych”). W wyniku tego wyszukiwania odnaleziono jedno doniesienie konferencyjne – *Hawkins 2009*, prezentujące wyniki badania *VEG107769* (faza dodatkowa badania *VEG105192*), w którym ocenie poddano pacjentów z grupy placebo badania *VEG105192*, u których wystąpiła progresja choroby i otrzymali oni możliwość leczenia pazopanibem w ramach tego otwartego badania dodatkowego. Ponadto odnaleziono dwa doniesienia konferencyjne, *Sternberg 2010a* oraz *Sternberg 2011*, prezentujące końcowe wyniki analizy przeżycia całkowitego, jak również uaktualnione dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania pazopanibu u chorych uczestniczących w badaniu *VEG105192*.

W wyszukiwaniu dodatkowych doniesień opisujących niepełnotekstowe badania dla pazopanibu, poszukiwano abstraktów dotyczących wyników prób klinicznych z randomizacją, jak i badań obserwacyjnych. W ramach przeprowadzonego przeglądu odnaleziono sześć doniesień konferencyjnych – *Goodman 2010*, *Hainsworth 2010*, *Matrana 2011*, *Reeves 2011*, *Tan 2012* i *Volter 2011*. Zaznaczyć należy, że w przypadku abstraktu *Goodman 2010* nie udało się ustalić linii leczenia chorych, natomiast w abstrakcie *Volter 2011* opisano łącznie I i II linię leczenia, jednak oba zostały włączone do analizy gdyż potencjalnie oceniały także chorych II linii.

Współczynnik zgodności Kappa pomiędzy analitykami wyniósł 0,92. Szczegółowe powody wykluczeń i bibliografię badań analizowanych w postaci pełnych tekstów przedstawiono w załączniku. Poniższy wykres przedstawia proces wyszukiwania badań pierwotnych.

Wykres 2. Diagram opisujący proces wyszukiwania publikacji.



Po zakończeniu opisu głównej części raportu w bazach informacji medycznych przeprowadzono ponowne wyszukiwanie badań pierwotnych dotyczące okresu od głównego wyszukiwania do daty 29 czerwca 2012 r. Uzyskano 24 nowych rekordów w bazie Pubmed, 84 w bazie Embase, w przypadku bazy *Cochrane* nie zidentyfikowano żadnego nowego rekordu. Wśród nowo zidentyfikowanych rekordów nie odnaleziono żadnych nowych publikacji prezentujących wyniki dla badań pierwotnych.

2.5 Pazopanib vs placebo – porównanie bezpośrednie

2.5.1 Opis metodyki włączonych badań

Spśród odnalezionych w wyniku przeglądu systematycznego publikacji, do analizy skuteczności klinicznej włączono jedno wieloośrodkowe badanie z randomizacją: *VEG105192* opisane w *Sternberg 2010*. Oceniało ono skuteczność i bezpieczeństwo pazopanibu w I i II linii leczenia pacjentów z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym rakiem nerki, o przeważającej histologii jasnokomórkowej, w porównaniu do placebo, przy zastosowaniu podwójnego zaślepienia. Chorzy w grupie placebo, u których wystąpiła progresja choroby, mogli otrzymać pazopanib i włączeni byli do badania otwartego *VEG107769*. Wyniki wstępne tego badania (odcięcie danych: maj 2008) opisano w doniesieniu konferencyjnym *Hawkins 2009*. Ponadto, odnaleziono dwa doniesienia konferencyjne, *Sternberg 2010a* oraz *Sternberg 2011*, prezentujące odpowiednio końcowe wyniki analizy przeżycia całkowitego, jak również uaktualnione dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania pazopanibu u chorych uczestniczących w badaniu *VEG105192*. Z kolei w publikacji *Cella 2012* przedstawiono dodatkową ocenę jakości życia, wykonaną *post hoc* w populacji chorych badania *VEG105192*.

Odnaleziono także badanie *VEG102616*, opisane w publikacji *Hutson 2010*, które zaplanowano jako próbę z randomizacją oceniającą pazopanib w I i II linii leczenia przerzutowego raka nerkowokomórkowego w porównaniu do placebo. Jednak w czasie trwania badania *VEG102616*, po przeprowadzeniu wstępnej analizy częstości odpowiedzi (RR, z ang. *response rate*), okazało się, że u pacjentów występowała silna odpowiedź na leczenie pazopanibem (RR = 38% u pierwszych 60 chorych). Bazując na tych wynikach oraz rekomendacjach niezależnej komisji monitorującej dane (*Independent Data Monitoring Committee*) wstrzymano randomizację pacjentów i u wszystkich włączonych osób kontynuowano terapię pazopanibem bez zaślepienia. Ostatecznie wyniki tej próby klinicznej przedstawiono tylko dla łącznej grupy pazopanibu. Metodyka tego badania typu *discontinuation study* zakładała stosowanie pazopanibu przez 12 tygodni u wszystkich chorych, a następnie randomizację tylko tych z chorobą stabilną do grupy kontynuującej pazopanib lub otrzymujących placebo. U chorych z odpowiedzią na leczenie w 12 tygodniu z założenia kontynuowano pazopanib. Ze względu na rezygnację ze stosowania randomizacji i podawania u części chorych placebo, wyniki badania *VEG102616* uniemożliwiają porównawczą ocenę pazopanibu.

Ze względu jednak na obecność tylko jednego badania z randomizacją, wyniki próby klinicznej *VEG102616* włączono do analizy bezpieczeństwa oraz częściowo do oceny skuteczności, celem uwiarygodnienia rezultatów obserwowanych w badaniu *VEG105192*. Należy zaznaczyć, że szybki przegląd systematyczny bez ograniczenia na metodykę badania klinicznego wykazał, że są to jedyne badania kliniczne dotyczące pazopanibu w leczeniu raka nerkowokomórkowego. Odnaleziono także badanie

I fazy *Hurwitz 2009*, niemniej stosowano w nim pazopanib u pacjentów o różnych typach raka (pacjenci z rakiem nerki stanowili 19% - był to najliczniej reprezentowany typ nowotworu wśród pacjentów włączonych do badania), ponadto lek stosowano w różnych dawkach (od 5 mg do 2000 mg) nie podając wyników dotyczących bezpieczeństwa w podgrupach.

Zestawienie metodyki analizowanych badań przedstawiono poniżej.

Tabela 15. Charakterystyka metodyki badań włączonych do oceny efektywności klinicznej pazopanibu.

Badanie	RCT	Cel badania	Zaślepienie	Okres obserwacji	Grupa kontrolna	Punkcja Jadad	Klasyfikacja AOTM	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>VEG105192 (Sternberg 2010)*</i>	Tak	wykazanie wyższości pazopanibu nad placebo	Tak, podwójne	Kwiecień 2006 – kwiecień 2007 (włączanie pacjentów) do 23.05.2008 (data odcięcia danych)	placebo	5	IIA	80 (w Europie, Azji, Południowej Ameryce, Północnej Afryce, Australii i Nowej Zelandii)	Glaxo-SmithKline
<i>VEG102616 (Hutson 2010)**</i>	Nie	wykazanie wyższości pazopanibu nad placebo	brak	Październik 2005 – wrzesień 2006 (włączanie pacjentów) do 24.03.2008 (data odcięcia danych)	brak	-	IVC	43 (9 krajów)	Glaxo-SmithKline

* Dodatkowe wyniki dotyczące chorych z grupy placebo, u których wystąpiła progresja i następnie otrzymali pazopanib przedstawiono w doniesieniu konferencyjnym *Hawkins 2009*;

** Próba została zaprojektowana jako badanie z randomizacją, jednak w trakcie jej trwania protokół został zmieniony i wyniki dotyczą tylko grupy pazopanibu.

W badaniu *VEG105192* pacjentów włączano od kwietnia 2006 do kwietnia 2007, a 23 maja 2008 nastąpiła końcowa ocena przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) i analiza pośrednia przeżycia całkowitego (OS). Natomiast w badaniu *VEG102616* pacjentów włączano od października 2005 do września 2006, a dzień 24 marca 2008 stanowił datę oceny wyników.

Badanie *VEG102616* rozpoczynało się 12-tygodniową fazą, w której wszyscy pacjenci otrzymywali pazopanib. Miała ona wyłonić osoby, u których wystąpiła choroba stabilna i następnie wśród nich rozpoczęto proces randomizacji do dwóch grup (pazopanib vs placebo). Jednak, z przyczyn opisanych powyżej, fazę randomizacji z podwójnym zaślepieniem zamieniono w fazę bez zaślepienia z tylko jedną możliwą formą terapii (pazopanib). W badaniu *VEG102616* po wykonaniu wstępnej analizy RR (kiedy pierwszych 60 pacjentów ukończyło 12-tygodniowy okres leczenia) randomizację wstrzymano. Do tego momentu randomizacji poddanych zostało 55 pacjentów (27 włączono do grupy z pazopanibem, a 28 do grupy placebo).

Pacjenci byli poddawani ocenie na początku fazy leczenia i co 6 tygodni aż do 24 tygodnia, a później co 8 tygodni aż do wystąpienia progresji choroby w przypadku badania VEG105192. Pacjentów poddawano tomografii komputerowej lub rezonansowi magnetycznemu oraz co 24 tygodnie wykonywano im prześwietlenie kości. Wszystkie skany oceniane były przez niezależną, zaślepioną komisję (IRC, z ang. *independent imaging-review committee*). Natomiast w badaniu VEG102616 pacjentów oceniano w 12 tygodniu i później co 8 tygodni. Skuteczność leku oceniana była w oparciu o badania radiograficzne także przez niezależną komisję (IRC) oraz badaczy.

Sponsorem wszystkich ocenianych badań klinicznych była firma GlaxoSmithKline Pharmaceuticals.

Odnaleziona próba RCT, VEG105192 była badaniem bardzo dobrej jakości i uzyskała wynik 5 punktów w skali Jadad – szczegóły oceny tego badania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Wynik oceny jakości badania VEG105192 według skali Jadad.

Badanie	Poprawny sposób randomizacji	Opis randomizacji	Zaślepienie	Opis zaślepienia	Informacja o utracie pacjentów z badania
VEG105192	Tak	Randomizacja centralna ze stratyfikacją ze względu na: stan sprawności według ECOG (0 vs 1), wcześniejszą nefrektomię (tak vs nie) i wcześniejszą terapię zaawansowanego raka nerki (brak leczenia vs leczenie cytokinami)	Podwójne	Placebo podawane w celu utrzymania zaślepienia	Tak

W przypadku badania VEG105192 pacjentów poddano randomizacji w stosunku 2:1, rozdzielając ich do dwóch grup: otrzymujących pazopanib oraz placebo. Randomizację przeprowadzono wykorzystując czynniki stratyfikacji, takie jak stan sprawności według ECOG (0 vs 1), wcześniejsza nefrektomia (tak vs nie) i wcześniejsza terapia zaawansowanego raka nerki (brak leczenia vs leczenie cytokinami). W badaniu zastosowane podwójne zaślepienie utrzymywane dzięki administracji placebo, przedstawiono również szczegółowe informacje o utracie chorych z badania (wraz z przyczyną) – dane te zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17. Utrata chorych w badaniu VEG105192; pazopanib vs placebo.

Przyczyna przedwczesnego zakończenia leczenia	Pazopanib (N = 290)	Placebo (N = 145)
Ogółem	227 (78%)	131 (90%)
Progresja choroby	147 (51%)	112 (77%)
Zgon	11 (4%)	9 (6%)
Działania niepożądane*	41 (14%)	5 (3%)
Złamanie protokołu badania	2 (< 1%)	-
Decyzja badaczy	8 (3%)	1 (< 1%)
Utrata z obserwacji, wycofanie zgody na udział w badaniu oraz inne przyczyny	18 (6%)	4 (3%)

* podana liczba nie obejmuje trzech chorych, u których oprócz działań niepożądanych stwierdzono również inne czynniki wykluczające ich dalszy udział w badaniu.

2.5.2 Charakterystyka populacji

2.5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badań

W obu badaniach uwzględnionych w analizie klinicznej (VEG105192 oraz VEG102616) włączano pacjentów z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym rakiem nerki o histologii (w całości, bądź w przewodzie) jasnokomórkowej, którzy nie byli wcześniej leczeni albo zastosowano cytokiny we wcześniejszej linii leczenia (ewentualnie bewacyzumab w badaniu VEG102616). Ponadto zmiany nowotworowe musiały być mierzalne według kryteriów RECIST (z ang. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*), a sprawność według kryteriów ECOG (z ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*) oceniona została na 0 lub 1 (co oznaczało pełną aktywność lub zredukowaną – szczegółowy opis skali przedstawiono w załączniku). W obu badaniach pacjenci byli pełnoletni, ale w przypadku uczestników badania VEG102616 dolna granica wieku była podniesiona do 21 roku życia. W badaniu VEG105192 dodatkowym warunkiem włączenia pacjentów do I linii leczenia w porównaniu z placebo, było ich miejsce zamieszkania. Musiały to być kraje o utrudnionym dostępie terapii standardowych (sunitynib, sorafenib, IFN- α , IL-2) lub kraje, w których standardowa terapia dla chorych na raka nerki nie uwzględniała cytokin. Wykluczano chorych z nieprawidłową funkcją układu hematologicznego, nerek oraz wątroby, a także z przerzutami do centralnego układu nerwowego lub opon mózgowo-rdzeniowych. W badaniu VEG105192 ponadto wykluczano pacjentów o niekontrolowanym nadciśnieniu tętniczym (ciśnienie skurczowe ≥ 140 mmHg lub ciśnienie rozkurczowe ≥ 90 mmHg, pomimo leczenia), skorygowanym odstępem QT (QTc) równym lub dłuższym niż 470 milisekund oraz ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi w ostatnich 6 miesiącach takimi jak: III/IV klasa niewydolności zastoinowej serca (według klasyfikacji NYHA, z ang. *New York Heart Association*), angioplastyka serca lub

stentowanie, zawał mięśnia sercowego, dławica piersiowa niestabilna oraz zdarzenia mózgowo pochodzenia naczyniowego.

Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania dla każdego z badań włączonych do przeglądu w formie tabelarycznej przedstawiono w załączniku.

2.5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Szczegółową charakterystykę wyjściową pacjentów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 18. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna pacjentów włączonych do analizowanych badań klinicznych.

Badanie	Pazopanib	Placebo
<i>Liczba pacjentów włączonych do badania</i>		
VEG105192	290	145
VEG102616*	225	-
<i>Mediana wieku pacjentów (zakres)</i>		
VEG105192	59 (28-85)	60 (25-81)
VEG102616*	59,8 (32-81)**	-
<i>Liczba pacjentów płci męskiej (%)</i>		
VEG105192	198 (68%)	109 (75%)
VEG102616*	156 (69%)	-
<i>Liczba pacjentów poddanych nefrektomii (%)</i>		
VEG105192	258 (89%)	127 (88%)
VEG102616*	205 (91%)	-
<i>Liczba pacjentów przeleczonych cytokinami (%)</i>		
VEG105192	135 (47%)	67 (46%)
VEG102616*	70 (31%)	-
<i>Liczba pacjentów wcześniej nieleczonych (%)</i>		
VEG105192	155 (53%)	78 (54%)
VEG102616*	155 (69%)	-
<i>Mediana czasu od postawienia diagnozy (zakres) w miesiącach</i>		
VEG105192	15,7 (0-184,0)	13,8 (1,0-152)
VEG102616*	18,9 (0-229,0)***	-

Badanie	Pazopanib	Placebo
<i>Ocena sprawności według ECOG</i>		
VEG105192	0: 123 (42%)	0 60 (41%)
	1: 167 (58%)	1 85 (59%)
VEG102616*	0: 147 (65%)	-
	1: 78 (35%)	-

* Wyniki obliczono na podstawie wszystkich włączonych do badania pacjentów (terapia pazopanibem);

** Średnia (zakres);

*** Obliczenia z danych od 223 pacjentów; w badaniu przedstawiono medianę w dniach: 568 (zakres, 1-6871), w tabeli przeliczono ją na miesiące.

W badaniu VEG105192 nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w charakterystykach wyjściowych pacjentów włączonych do poszczególnych grup badania (pazopanib vs placebo). Z kolei w badaniu VEG102616 po zmianie modelu badania pozostała tylko jedna grupa (z pazopanibem).

Zakres wieku pacjentów w obu badaniach był podobny i wynosił 32-81 lat w badaniu VEG102616 oraz 28-85 i 25-81 lat w badaniu VEG105192, odpowiednio w grupie z pazopanibem i grupie placebo. Podobnie, mediana wieku osób włączonych do poszczególnych grup była zbliżona i wynosiła 59,8 w badaniu VEG102616 oraz 59 i 60 lat odpowiednio dla grupy pazopanibu i placebo z badania VEG105192. Rozkład płci w badaniu VEG105192 (68% mężczyzn) był podobny do grupy pazopanibu z drugiego badania (VEG102616), w której 69% uczestników stanowili mężczyźni. Z kolei w grupie placebo (VEG105192) mężczyźni stanowili 75% wszystkich włączonych osób. U większości chorych biorących udział w obu próbach klinicznych wykonano wcześniej nefrektomię. Zabieg ten przeprowadzony został u 91% pacjentów z badania VEG102616; u 89% osób przyjmujących pazopanib oraz 88% osób otrzymujących placebo (w badaniu VEG105192). W badaniu VEG102616 u 69% pacjentów zastosowano pazopanib w I linii, a 31% otrzymało wcześniej terapię z cytokinami. Z kolei w obu grupach drugiego badania VEG105192 pacjenci nieleczeni (I linia terapii) stanowili niewiele ponad 50% (odpowiednio, 53% i 54% dla grupy z pazopanibem i grupy przyjmującej placebo). 47% pacjentów z grupy pazopanibu i 46% z grupy placebo z powyższego badania otrzymało wcześniej terapię cytokinami. Mediana czasu od postawienia diagnozy była zbliżona w obu grupach (pazopanib vs placebo) badania VEG105192 i wynosiła odpowiednio 15,7 (zakres, 0-184) vs 13,8 (zakres, 1-152) miesięcy, podobnie do mediany u pacjentów włączonych do badania VEG102616: 568 dni (zakres, 1-6871), co w przeliczeniu na miesiące wynosiło 18,9 (zakres, 0-229). Populacja osób w badaniu VEG102616 charakteryzowała się większą sprawnością (ocenianą według ECOG) niż osoby włączone do drugiego badania. Aż 65% uczestników badania VEG102616 otrzymało 0 punktów w skali ECOG (35% miało 1 punkt), podczas gdy tylko 42% i 41% osób biorących udział w badaniu VEG105192 (odpowiednio w grupie z pazopanibem i grupie placebo) otrzymało 0 punktów w tej skali (i odpowiednio 58% i 59% osób z grupy pazopanibu i placebo otrzymało 1 punkt).

Do badania VEG107769 opisanego w doniesieniu konferencyjnym *Hawkins 2009* włączono pacjentów należących do grupy placebo w badaniu VEG105192, u których wystąpiła progresja choroby; łącznie 70 pacjentów z grupy placebo oraz jeden pacjent z grupy pazopanibu (włączony wyjątkowo, ze względu na poprawę objawów) wyraziło zgodę na udział w badaniu. Spośród nich, 34 osoby (48%) leczone były w I linii w badaniu VEG105192, a 37 (52%) poddano wcześniej leczeniu cytokinami. Mediana wieku włączonych pacjentów wynosiła 59 lat (zakres, 25-80). U 32% pacjentów stan sprawności według ECOG oceniono na 0, u 52% na 1, a u 14% na 2 (szczegółowy opis skali dostępny w załączniku). Mediana czasu od momentu randomizacji do grupy placebo w badaniu VEG105192 do rozpoczęcia leczenia pazopanibem w badaniu VEG107769 wynosiła 6,4 miesiąca (zakres, 1-18). Data odcięcia danych w tej próbie klinicznej to maj 2008 roku.

2.5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

W obu rozpatrywanych badaniach interwencję stanowiło doustne podanie pazopanibu w dawce 800 mg raz dziennie. W badaniu VEG105192 zaznaczono, że lek podawano 1 godzinę przed lub 2 godziny po posiłku. W założeniach obu badań, jako kontrolę dla testowanego leku przyjęto odpowiednio dobrane placebo. Jednak po zmianie modelu badania VEG102616 wszyscy uczestnicy otrzymywali w sposób jawny sam pazopanib. W tabeli poniżej zestawiono informacje odnośnie interwencji w każdym z ramion ocenianych badań.

Tabela 19. Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane – próby VEG105192 oraz VEG102616.

Badanie	Interwencja	Kontrola	Dodatkowe leczenie
VEG105192	Pazopanib w dawce 800 mg na dobę, podawany doustnie 1 godzinę przed lub 2 godziny po posiłku.	Placebo podawane w takiej samej formie jak pazopanib.	Nie sprecyzowano.
VEG102616	Pazopanib w dawce 800 mg podawany raz dziennie.	U pacjentów poddanych randomizacji: placebo. Po zmianie modelu wszyscy pacjenci otrzymywali pazopanib.	Nie sprecyzowano.

W żadnym z badań nie przedstawiono informacji określających możliwość stosowania dodatkowego leczenia, jednakże autorzy obu prób podali szczegóły dotyczące modyfikacji dawki pazopanibu. W obu opisywanych badaniach dawka mogła podlegać modyfikacji. W badaniu VEG105192 zmianę dawki (z powodu wystąpienia działań niepożądanych) regulował z góry ustalony protokół. Również w badaniu VEG102616 dawkę modyfikowano w przypadku wystąpienia działań niepożądanych. W badaniu tym u 31% pacjentów zmniejszono dawkę przyjmowanego leku do 400 mg dziennie (u 50% z tych osób dawkę następnie ponownie zwiększono). Wprowadzone modyfikacje dawkowania

pazopanibu spowodowały złagodzenie objawów działań niepożądanych i umożliwiły kontynuację terapii dla większości pacjentów. Mediana czasu stosowania pazopanibu (lub placebo) w badaniu VEG102616 wyniosła 252 dni (zakres: 2-914).

W obu badaniach pacjenci poddawani byli terapii do momentu wystąpienia progresji choroby, zgonu, wycofania zgody chorego na udział w badaniu, decyzji badacza lub działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia. W badaniu VEG105192 w przypadku progresji choroby decyzja o dalszym leczeniu przeciwnowotworowym zależała od decyzji danego pacjenta i jego lekarza prowadzącego. Jeśli po odtajnieniu zaślepienia okazało się, że chory należał do grupy przyjmującej placebo, umożliwiano mu otrzymywanie terapii pazopanibem (bez zaślepienia) w trwającym badaniu VEG107769. 70 (48%) uczestników ze 145-osobowej grupy placebo włączono do badania VEG107769.

W doniesieniu konferencyjnym *Hawkins 2009* podano informację, że pacjentom uczestniczącym w otwartym badaniu VEG107769 podawano pazopanib w dawce 800 mg raz dziennie.

2.5.1 Skuteczność kliniczna

W analizie skuteczności klinicznej pazopanibu w porównaniu do placebo uwzględniono dane z badania klinicznego VEG105192, będącego próbą z randomizacją oraz podwójnym zaślepieniem. Badanie to zostało opisane w publikacji *Sternberg 2010*. Przedstawiono również wyniki z fazy dodatkowej dla tego badania (oznaczonej kodem VEG107769), do której włączano pacjentów z badania głównego, którzy otrzymywali placebo i u których nastąpiła progresja choroby. Wyniki fazy dodatkowej przedstawiono w doniesieniu konferencyjnym *Hawkins 2010*. W badaniu VEG105192 głównym punktem końcowym było przeżycie bez progresji choroby (PFS), punktami dodatkowymi były: przeżycie całkowite (OS), obiektywna odpowiedź na leczenie (suma częściowej oraz całkowitej odpowiedzi), jakość życia oraz bezpieczeństwo. Dodatkowo, przedstawiono wyniki z badania VEG102616, opisanego w publikacji *Hutson 2010*, które zaprojektowane zostało jako badanie z randomizacją, lecz decyzją komisji randomizacja została przerwana i wszyscy pacjenci otrzymali placebo. Badanie to nie zostało włączone do analizy skuteczności klinicznej, jednak w celach poglądowych przedstawiono również jego wyniki dla poszczególnych punktów końcowych, w których było to możliwe. Tam gdzie było to konieczne, przedstawiono poszerzone wyniki dla badania VEG105192, które zostały przedstawione w materiałach dostarczonych przez Podmiot Odpowiedzialny (PAI 2009), oraz analizie wykonanej przez autorów przeglądu systematycznego *GSK 2010*.

Wykaz wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu dla każdego z badań włączonych do przeglądu w formie tabelarycznej przedstawiono w załącznikach.

2.5.1.1 Przeżycie całkowite

W publikacji *Sternberg 2010*, opisującej badanie *VEG105192*, przedstawiono jedynie wyniki analizy wstępnej (*interim*) dla całkowitego przeżycia, jako że ostateczne dane dla tego punktu końcowego nie zostały jeszcze opublikowane, gdyż nie osiągnięto wymaganej liczby zgonów. Analizę wstępną OS wykonano z datą odcięcia danych 23 maja 2008 roku, w momencie gdy przeprowadzano ostateczną ocenę PFS. Wstępna analiza została oparta na 176 przypadkach zgonów, które stanowiły 61% wszystkich zdarzeń wymaganych do pełnej analizy (287 przypadków). Zgodnie z kryteriami O'Brien-Fleminga dla analizy typu *interim* nie udało się wykazać statystycznie znamienych wyników ani dla testów oceniających wyższość tego leku, ani braku jego skuteczności.

Informacje na temat hazardu względnego wystąpienia zgonu z analizy *interim* badania *VEG105192* odnaleziono w opracowaniu *GSK 2010* (analiza wykonana z uwzględnieniem wyjściowego statusu sprawności wg ECOG, a w populacji ogólnej także wcześniejszego leczenia). Hazard względny uzyskany w tej analizie dla populacji ogólnej wyniósł 0,73 (95% CI: 0,53; 1,00), natomiast w przypadku cenzorowania danych w momencie *cross-over* – 0,70 (95% CI: 0,48; 1,02). Autorzy tego opracowania podali również inne wyniki dla przeżycia całkowitego, obliczone za pomocą różnych metod statystycznych, ponadto w aktualizacji tego przeglądu (*GSK 2010a*) oraz w dokumencie przedstawiającym ocenę tego raportu wykonaną przez komisję ERG (z ang. *Evidence Review Group*, *Kilonzo 2010*) podano zaktualizowane wyniki dla analizy końcowej, ale jedynie dla I linii leczenia (danych nie przedstawiono).

W materiałach dostarczonych przez podmiot zamawiający (*PAI 2009*) przedstawiono wynik analizy wstępnej w podziale na linie leczenia, z cenzorowaniem pacjentów przechodzących z grupy placebo do pazopanibu oraz z dopasowaniem ze względu na charakterystyki wyjściowe pacjentów. W przypadku pacjentów w II linii leczenia hazard względny wyniósł 0,68 (95% CI: 0,40; 1,17).

Ostateczne wyniki oceny przeżycia całkowitego (w populacji ogólnej, bez podziału na linie leczenia) przedstawiono w doniesieniu konferencyjnym *Sternberg 2010a*. Mediana przeżycia całkowitego była większa w przypadku chorych otrzymujących pazopanib i wyniosła 22,9 miesięcy, w porównaniu do 20,5 miesiąca w grupie placebo. Hazard względny (obliczony za pomocą testu log-rank, z wykorzystaniem stratyfikacji) wskazywał na nieznaczne zmniejszenie ryzyka zgonu w jednostce czasu w przypadku leczenia pazopanibem: HR = 0,91 (95% CI: 0,71; 1,16), jednak wynik ten nie był znamieny statystycznie ($p = 0,224$). Autorzy badania wskazują jednak, że wynik oceny przeżycia całkowitego może być zaburzony przechodzeniem pacjentów z grupy placebo do grupy pazopanibu. Więcej pacjentów z grupy placebo niż pazopanibu otrzymało leczenie pazopanibem w dodatkowej fazie do badania

VEG105192 (odpowiednio 66% vs 30%), 54% chorych przeszło z placebo na leczenie pazopanibem, niektórzy już w 6 tygodniu. Dodatkowo chorzy otrzymujący w fazie zaślepionej placebo, którzy przeszli na pazopanib podawany bez zaślepienia otrzymywali ten lek dłużej niż pacjenci stosujący pazopanib od początku, odpowiednio 9,7 vs 7,4 miesięcy. Zaplanowano więc dwie dodatkowe analizy, mające na celu dopasowanie wyników do wspomnianej zmiany interwencji, wykonane metodami IPCW (z ang. *inverse probability of censoring weighted*) oraz RPSFT (z ang. *rank preserving structural failure time*). W przypadku analizy metodą IPCW uzyskano hazard względny wskazujący na 50% zmniejszenie ryzyka wystąpienia zgonu w jednostce czasu u chorych otrzymujących pazopanib, HR = 0,504 (95% CI: 0,315; 0,762), co było znamienym statystycznie wynikiem ($p = 0,002$). W przypadku wykorzystania metody RPSFT nie odnotowano istotnych statystycznie wyników (HR = 0,43 [95% CI: 0,22; 1,39], $p = 0,172$ – przedziały ufności przedstawiono w prezentacji związanej z abstraktem *Sternberg 2010a*).

Ponieważ w odnalezionych publikacjach przedstawiono bardzo różne wyniki dla HR zgonu, zarówno w podziale na II linię leczenia, jak również w populacji ogólnej, a także w podziale na analizę *interim* oraz analizę końcową, dla przejrzystości dane te zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 20. Hazard względny wystąpienia zgonu w badaniu VEG105192 na podstawie różnych źródeł.

Źródło	Rodzaj analizy	Wynik
II linia leczenia - wyniki analizy <i>interim</i>		
<i>PAI 2009</i>	Chorzy cenzorowani w momencie <i>cross-over</i> , model Coxa z dopasowaniem względem charakterystyk wyjściowych	0,68 (0,40; 1,17); $p = 0,168$
Populacja ogólna - wyniki analizy <i>interim</i>		
<i>GSK 2010</i>	Populacja ITT, log-rank/estymator Pike'a, niekorygowane o wartości wyjściowe za wyjątkiem stratyfikacji względem wyjściowego ECOG	0,73 (0,53; 1,00); $p = 0,02^*$
<i>GSK 2010</i>	Chorzy cenzorowani w momencie <i>cross-over</i> , log-rank/estymator Pike'a, niekorygowane o wartości wyjściowe za wyjątkiem stratyfikacji względem wyjściowego ECOG	0,70 (0,48; 1,02); $p = 0,018$
Populacja ogólna – wyniki analizy końcowej		
<i>Sternberg 2010a</i>	Populacja ITT, log-rank ze stratyfikacją	0,91 (0,71; 1,16); $p = 0,224$
<i>Sternberg 2010a</i>	Populacja ITT, metoda IPCW	0,504 (0,315; 0,762); $p = 0,002$
<i>Sternberg 2010a</i>	Populacja ITT, metoda RPSFT	0,43 (0,22; 1,39); $p = 0,172$

2.5.1.2 Przeżycie bez progresji choroby

W badaniu VEG105192 przeżycie bez progresji choroby zostało zdefiniowane jako przedział czasu pomiędzy datą losowego przyporządkowania (randomizacja) pacjenta do jednej z badanych grup (pazopanibu lub placebo), a datą zgonu lub odnotowania progresji choroby. Zdarzenie, jakim była progresja choroby, rozpoznawano na podstawie zdjęć guza wykonanych metodą tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego, które były oceniane przez niezależną komisję z zachowaniem zaślepienia w stosunku do rodzaju stosowanego leczenia, według wytycznych RECIST. W publikacji *Sternberg 2010* przedstawiono wyniki dla przeżycia bez progresji choroby zarówno dla populacji ogólnej, jak również dla subpopulacji pacjentów nie przyjmujących wcześniejszej terapii, oraz tych którzy byli leczeni cytokinami przed rozpoczęciem badania. Nie przeprowadzono pośredniej oceny wyników PFS; w momencie odcięcia danych 23 maja 2008 roku wykonano ostateczną analizę przeżycia bez progresji choroby. Dane dotyczące opisywanego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej; istotnie statystycznie wartości hazardu względnego dla porównania pazopanibu z placebo przedstawiono pogrubioną czcionką.

Tabela 21. Przeżycie bez progresji choroby; pazopanib vs placebo; VEG105192 (Sternberg 2010). *

Populacja		Pazopanib	Placebo
Liczba pacjentów z progresją choroby; n/N (%)			
Populacja ogólna		148/290 (51,0%)	98/145 (67,6%)
Pacjenci leczeni wcześniej cytokinami (II linia)		135**	b.d./67
Mediana czasu przeżycia bez progresji, w miesiącach			
Populacja ogólna		9,2	4,2
Pacjenci leczeni wcześniej cytokinami (II linia)		7,4	4,2
Hazard względny HR (95% CI); p			
Populacja ogólna		0,46 (0,34; 0,62); p < 0,0001	
Pacjenci leczeni wcześniej cytokinami (II linia)	analiza w oparciu o datę wizyty kontrolnej	0,54 (0,35; 0,84); p < 0,001	
	analiza w oparciu o datę wykonania zdjęcia radiologicznego	0,50 (0,32; 0,78)	

* Wyniki w oparciu o ocenę progresji wykonane przez niezależną, zaślepioną komisję;

** Podano tylko łączną liczbę zdarzeń progresji – 130 w I linii leczenia, oraz 116 w II linii leczenia.

Populacja ogólna: W ocenie wykonanej przez niezależną komisję (w oparciu o datę wizyty kontrolnej, z ang. „visit date”), w momencie odcięcia danych, do progresji choroby doszło u 148 (51,0%) chorych w grupie pazopanibu oraz 98 (67,6%) w grupie placebo. Pazopanib ponad dwukrotnie wydłużał czas przeżycia bez progresji choroby u stosujących go pacjentów w porównaniu z tymi otrzymującymi

placebo – mediany przeżycia bez progresji choroby w obu grupach wyniosły odpowiednio 9,2 oraz 4,2 miesiący. Obserwowane różnice w długości czasu przeżycia bez progresji były znamienne; ryzyko progresji choroby w danym punkcie czasowym było niższe o 54% w grupie otrzymującej lek – HR = 0,46 (95% CI: 0,34; 0,62), i wynik ten był istotny statystycznie ($p < 0,0001$). Podobnie, w ocenie przeprowadzonej przez badaczy, obserwowane wyniki były statystycznie istotne: HR = 0,44 (95% CI: 0,34; 0,57); $p < 0,0001$. Wszystkie dodatkowe analizy wrażliwości wykonane dla tego punktu końcowego potwierdziły znamienne skutecznosc pazopanibu w wydłużaniu czasu bez progresji choroby, z HR od 0,42 do 0,49.

Pacjenci leczeni wcześniej cytokinami (II linia): U pacjentów wcześniej leczonych cytokinami pazopanib również wydłużał czas przeżycia bez progresji, jednak różnica w stosunku do placebo była mniejsza niż w przypadku populacji ogólnej i subpopulacji wcześniej nie lezonej: mediany czasu przeżycia bez progresji wyniosły w grupie otrzymującej pazopanib oraz w grupie otrzymującej placebo odpowiednio 7,4 oraz 4,2 miesiąca. Pazopanib zmniejszał ryzyko wystąpienia progresji choroby w danym punkcie czasowym o 46% w porównaniu do grupy placebo: HR = 0,54 (95% CI: 0,35; 0,84), co było wynikiem znamionym statystycznie ($p < 0,001$) – analiza przeprowadzona z wykorzystaniem daty wizyty kontrolnej (z ang. „*visit date*”). Dodatkowa analiza wykonana na podstawie daty wykonania zdjęcia radiologicznego (z ang. „*scan date*”, dane dostarczone przez Podmiot Odpowiedzialny, PAI 2009) potwierdziła uzyskane wyniki, HR = 0,50 (95% CI: 0,32; 0,78).

W dodatkowej fazie opisywanego badania (VEG107769) ocenie poddano 71 pacjentów otrzymujących placebo w badaniu VEG105192. Chorzy ci po wystąpieniu progresji choroby otrzymywali pazopanib. Mediana przeżycia bez progresji u tych pacjentów wyniosła 8,3 miesiąca (95% CI: 6,1; 11,4).

W przypadku badania VEG102616, w którym decyzją komisji nadzorującej badanie przerwano randomizację i wszyscy pacjenci otrzymali pazopanib, mediana przeżycia progresji (oceniona przez niezależną komisję) wyniosła 52 tygodnie (95% CI: 44; 60). W przypadku gdy pod uwagę brano całą populację badania (uwzględniając 12 pacjentów, którzy doświadczyli progresji choroby podczas gdy otrzymywali placebo w początkowej fazie badania), mediana przeżycia bez progresji choroby wyniosła 45 tygodni (95% CI: 36; 59). Mediany przeżycia bez progresji, ocenione przez badaczy były niższe od tych oszacowanych przez niezależną komisję w obu wymienionych przypadkach. Wyniki dla przeżycia bez progresji podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 22. Przeżycie bez progresji choroby w badaniu VEG102616 (Hutson 2010).

Parametr	Ocena niezależnej komisji			Ocena badaczy		
	n	N	%	n	N	%
Liczba pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby lub śmierć	109	225	48,0%	142	225	63,0%
Mediana przeżycia bez progresji w tygodniach (95% CI)	51,7 (43,9; 60,3)			43,1 (29,6; 59,3)		

2.5.1.3 Odpowiedź na leczenie

Odpowiedź na leczenie była oceniana za pomocą zdjęć uzyskanych techniką tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego; badania te wykonywano na początku badania, następnie co 6 tygodni aż do 24 tygodnia, a później co 8 tygodni aż do stwierdzenia progresji choroby. Ogólna (bądź obiektywna) odpowiedź była potwierdzana na kolejnej zaplanowanej wizycie, natomiast pacjenci, u których zaprzestano stosowania terapii przed wystąpieniem progresji choroby byli dalej poddawani ocenie odpowiedzi na leczenie aż do wystąpienia progresji choroby lub do rozpoczęcia innego leczenia przeciwnowotworowego. Zdjęcia analizowane były przez niezależną komisję, z zachowaniem zaślepienia odnośnie leczenia jakie zastosowano w danym analizowanym przypadku. Odpowiedź na leczenie była oceniana według kryteriów RECIST, które wyróżniają kilka możliwych przypadków: odpowiedź całkowitą, odpowiedź częściową, chorobę stabilną, a także progresję choroby (wykorzystywaną do wyznaczenia przeżycia bez progresji) oraz stan niemożliwy do określenia (pacjenci którzy nigdy nie osiągnęli progresji choroby, oraz nie wykazywali stabilnej choroby przez co najmniej 12 tygodni). Badacze obliczali również tzw. częstość ogólnych (lub obiektywnych) odpowiedzi, która jest zdefiniowana jako odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź całkowitą oraz częściową, a także podawali czas trwania odpowiedzi oraz czas do jej wystąpienia. Ogólna odpowiedź na leczenie, jak również czas trwania odpowiedzi były jednymi z dodatkowych punktów końcowych badania VEG105192.

2.5.1.3.1 Ocena odpowiedzi na leczenie

W tabeli poniżej przedstawiono liczbę oraz odsetek pacjentów, którzy uzyskali poszczególne rodzaje odpowiedzi na leczenie według kryteriów RECIST, zarówno w grupie otrzymującej pazopanib, jak i placebo. Dane dotyczące rodzaju odpowiedzi podane zostały w publikacji *Sternberg 2010* jedynie dla populacji ogólnej. Dla każdego opisywanego parametru obliczono iloraz szans, który określa szansę uzyskania danego efektu w grupie pazopanibu w stosunku do grupy placebo. W przypadku istotnego statystycznie wyniku, obliczono dodatkowo wskaźnik NNT. Wyniki znamienne statystycznie zaznaczono w tabeli pogrubioną czcionką.

Tabela 23. Ocena odpowiedzi na leczenie; pazopanib vs placebo; populacja ogólna; VEG105192 (Sternberg 2010).

Parametr	Pazopanib			Placebo			OR (95% CI)	NNT (95% CI)
	n	N	%	n	N	%		
Odpowiedź całkowita	1	290	< 1%	0	145	0%	4,48** (0,07; 286,49)	-
Odpowiedź częściowa	87	290	30%	5	145	3%	12,00 (4,75; 38,70)	4 (4; 5)
Choroba stabilna	110	290	38%	59	145	41%	0,89 (0,58; 1,37)	-
Progresja choroby	51	290	18%	58	145	40%	0,32 (0,20; 0,51)	-
Stan niemożliwy do określenia*	41	290	14%	23	145	16%	0,87 (0,49; 1,60)	-

* Pacjenci których stan klasyfikowano jako niemożliwy do określenia to tacy, którzy nigdy nie osiągnęli progresji choroby, oraz nie wykazywali stabilnej choroby przez co najmniej 12 tygodni (co było wymagane do zaklasyfikowania jako pacjenci z chorobą stabilną);

** Iloraz szans obliczony za pomocą metody Peto.

Całkowitą odpowiedź na leczenie uzyskał tylko jeden pacjent z grupy otrzymującej pazopanib, co stanowiło < 1% całej populacji otrzymującej ten lek, natomiast w grupie placebo u żadnego z chorych nie stwierdzono takiej odpowiedzi na leczenie. Znacznie więcej pacjentów uzyskało częściową odpowiedź na leczenie – 87 z grupy otrzymującej pazopanib (30%), oraz 5 z grupy placebo (3%). Obserwowane różnice w częstości występowania odpowiedzi częściowej były istotne pomiędzy tymi dwiema badanymi grupami – iloraz szans uzyskania częściowej odpowiedzi wyniósł 12,00 (95% CI: 4,75; 38,70), co wskazuje na 12-krotnie większą szansę uzyskania częściowej odpowiedzi na leczenie w grupie otrzymującej pazopanib; w porównaniu z placebo wynik ten jest istotny statystycznie. Wskaźnik NNT wyliczony dla tego porównania wyniósł 4 (95% CI: 4; 5), co oznacza, że lecząc 4 pacjentów pazopanibem zamiast placebo, uzyskujemy jeden dodatkowy przypadek częściowej odpowiedzi na leczenie.

W obu grupach obserwowano podobne odsetki chorych z chorobą stabilną – 38% w grupie otrzymującej pazopanib, oraz 41% w grupie placebo. Progresję choroby stwierdzono u 18% pacjentów otrzymujących lek oraz u 40% otrzymujących placebo. Nie można było określić odpowiedzi na leczenie u 14% pacjentów z grupy pazopanibu oraz u 16% pacjentów z grupy placebo. Zarówno w przypadku choroby stabilnej, jak i progresji choroby czy niemożności oceny odpowiedzi, obserwowane różnice pomiędzy obiema grupami były nieistotne statystycznie.

Podobne wyniki dotyczące częstości odpowiedzi na leczenie w grupie pazopanibu obserwowano w badaniu VEG102616. W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dotyczące tego punktu końcowego zarówno w ocenie niezależnej komisji, jak i przeprowadzających badanie.

Tabela 24. Odpowiedź na leczenie w badaniu VEG102616 (Hutson 2010).

Parametr	Ocena niezależnej komisji			Ocena badaczy		
	n	N	%	n	N	%
Odpowiedź całkowita	3	225	1,3%	2	225	0,9%
Odpowiedź częściowa	75	225	33,3%	74	225	32,9%
Choroba stabilna	101	225	44,9%	95	225	42,2%
Progresja choroby	24	225	10,7%	37	225	16,4%
Stan niemożliwy do określenia	22	225	9,8%	17	225	7,6%

Największy odsetek pacjentów z tego badania charakteryzowała stabilna choroba (utrzymująca się co najmniej 8 tygodni) – stan ten osiągnęło 44,9% pacjentów według oceny niezależnej komisji, natomiast w ocenie badaczy – 42,2%. Całkowitą odpowiedź na leczenie uzyskało 1,3% pacjentów (0,9% w ocenie badaczy), natomiast odpowiedź częściową – 33,3% (32,9% w ocenie badaczy).

2.5.1.3.2 Ogólna odpowiedź na leczenie

Częstość ogólnej odpowiedzi na leczenie (zdefiniowana jako odsetek pacjentów uzyskujących całkowitą oraz częściową odpowiedź na leczenie) stanowiła dodatkowy punkt końcowy badania VEG105192, który rozpatrywano zarówno w populacji ogólnej, jak i subpopulacjach pacjentów leczonych wcześniej cytokinami, oraz pacjentów wcześniej nie leczonych. Dane na temat liczebności oraz odsetka pacjentów uzyskujących ogólną odpowiedź na leczenie w poszczególnych grupach dla każdej z tych populacji przedstawiono w tabeli poniżej. Dla każdej z nich, wyliczono iloraz szans uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie w grupie pazopanibu w porównaniu do placebo, a istotne statystycznie wyniki zaznaczono pogrubioną czcionką. Gdzie było to uzasadnione (tzn. gdy wynik OR był istotny statystycznie), obliczano również wskaźnik NNT dla tego porównania.

Tabela 25. Częstość ogólnej odpowiedzi; pazopanib vs placebo; populacja ogólna; VEG105192 (Sternberg 2010).

Populacja	Pazopanib			Placebo			OR (95% CI)	NNT (95% CI)
	n	N	% (95% CI)	n	N	% (95% CI)		
Populacja ogólna	88	290	30%* (25,1; 35,6)	5	145	3% (0,5; 6,4)	12,20 (4,83; 39,33)	4 (4; 5)
Pacjenci leczeni wcześniej cytokinami (II linia)	39	135	29% (21,2; 36,5)	2	67	3% (0,0; 7,1)	13,20 (3,19; 115,72)	4 (3; 7)

* p < 0,01 w porównaniu do grupy placebo, wg autorów badania.

Populacja ogólna: W populacji ogólnej częstość obiektywnej odpowiedzi na leczenie była 10-krotnie wyższa w grupie otrzymującej pazopanib w porównaniu do grupy placebo: 30% vs 3%; obserwowana różnica była istotna statystycznie ($p < 0,01$ wg autorów badania). Obliczony iloraz szans wynosił 12,20 (95% CI: 4,83; 39,33). Wskaźnik NNT wyniósł 4 (95% CI: 4; 5), a więc lecząc 4 pacjentów pazopanibem zamiast placebo uzyskujemy jeden dodatkowy przypadek ogólnej odpowiedzi na leczenie.

Pacjenci leczeni wcześniej cytokinami (II linia): W grupie chorych w II linii leczenia ogólna odpowiedź na leczenie występowała częściej podczas terapii pazopanibem (29%), w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo (3%). Szansa uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie była ponad trzynastokrotnie wyższa w grupie pazopanibu w porównaniu z placebo – iloraz szans wyniósł 13,20 (95% CI: 3,19; 115,72) i wynik ten był istotny statystycznie. Wskaźnik NNT wyniósł 4 (95% CI: 3; 7), tak więc lecząc 4 pacjentów pazopanibem zamiast placebo należy spodziewać się uzyskania 1 dodatkowego przypadku obiektywnej odpowiedzi na leczenie.

W fazie dodatkowej tego badania (próba VEG107769) odsetek pacjentów uzyskujących ogólną odpowiedź na leczenie wyniósł 32,4% (95% CI: 21,5%; 43,3%) wśród chorych, u których doszło do progresji choroby podczas stosowania placebo, a u których następnie włączono pazopanib.

W przypadku badania VEG102616 odpowiedź na leczenie również oszacowano dla populacji pacjentów w drugiej linii leczenia. Obserwowane wyniki w grupie pazopanibu były zbliżone do tych obserwowanych w grupie leczenia aktywnego w próbie z randomizacją. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26. Ogólna odpowiedź na leczenie w badaniu VEG102616 (Hutson 2010).

Parametr	Ocena niezależnej komisji			Ocena badaczy		
	n	N	%	n	N	%
Populacja ogólna	78	225	34,7%	76	225	33,8%
Pacjenci w II linii leczenia			37% (95% CI: 26%; 49%)*			

* Nie podano w publikacji według jakiej oceny oszacowano te wartości.

Odsetek pacjentów z ogólną odpowiedzią na leczenie wyniósł 35% (95% CI: 28%; 41%) w ocenie niezależnej komisji, oraz 34% (95% CI: 28%; 40%) w ocenie badaczy. Podobne odsetki obserwowano w podgrupie pacjentów w drugiej linii leczenia – 37% (95% CI: 26%; 49%).

2.5.1.4 Czas trwania odpowiedzi, oraz czas do wystąpienia odpowiedzi

Zarówno czas do wystąpienia odpowiedzi, jak również czas jej trwania były raportowane w badaniu VEG105192 jedynie dla populacji ogólnej, dla pacjentów otrzymujących pazopanib, przy czym czas trwania odpowiedzi traktowany był jako dodatkowy punkt końcowy tego badania. Dane dotyczące tych parametrów zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 27. Czas do wystąpienia odpowiedzi oraz czas jej trwania, populacja ogólna, badanie VEG105192.

Parametr	Mediana w tygodniach (95% CI)
Czas trwania odpowiedzi	58,7 (52,1; 68,1)
Czas do wystąpienia odpowiedzi	11,9 (9,4; 12,3)

Mediana czasu trwania odpowiedzi wśród pacjentów przyjmujących pazopanib wyniosła 58,7 (95% CI: 52,1; 68,1) tygodni, natomiast mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi w tej grupie wyniosła 11,9 (95% CI: 9,4; 12,3).

W publikacji *Hutson 2010* również podano medianę czasu trwania odpowiedzi – wyniosła ona 68 tygodni.

2.5.1.5 Jakość życia związana ze zdrowiem

Jakość życia w badaniu VEG105192 została oceniona za pomocą dwóch kwestionariuszy: EORTC QLQ-C30, wersja 3 oraz EQ-5D (uwzględniano wynik ogólny oraz wynik wizualnej skali analogowej, VAS); ocenę przeprowadzono na początku badania, a następnie w 6, 12, 18, 24 oraz 48 tygodniu badania. Szczegółową charakterystykę wykorzystanych kwestionariuszy przedstawiono w załączniku, natomiast w tabeli poniżej przedstawiono różnice w wyniku oceny jakości życia pomiędzy grupą pazopanibu a placebo w każdym z punktów czasowych, w których dokonywano analizy dla tego punktu końcowego, wśród pacjentów zdolnych do wykonania oceny za pomocą wspomnianych instrumentów. Dodatnia różnica wyników kwestionariusza świadczy na korzyść pazopanibu, ujemna – placebo. Ponadto, zamieszczono w niej również wartość średniej zmiany wyniku oceny jakości życia od wartości wyjściowej (dane te zaczerpnięto z publikacji *Cella 2012*).

Tabela 28. Wynik oceny jakości życia w 48 tygodniu badania, pazopanib vs placebo, populacja ogólna, badanie VEG105192.

Tydzień badania	Pazopanib	Placebo*	Różnica wyników**
-----------------	-----------	----------	-------------------

	N	Średnia zmiana od wartości wyjściowej (SD)	N	Średnia zmiana od wartości wyjściowej (SD)	(95% CI); p
QLQ-C30 (ogólny wynik)					
6	243	-3,2 (19,66)	110	-2,6 (19,18)	-1,90 (-5,84; 2,04); p = 0,34
12	219	-3,6 (20,16)	81	-0,5 (17,55)	-2,82 (-7,17; 1,53); p = 0,20
18	191	-2,5 (21,70)	61	-0,3 (18,13)	-2,05 (-6,95; 2,86); p = 2,86
24	164	0,1 (19,81)	49	-0,5 (18,67)	0,39 (-4,47; 5,25); p = 0,88
48	96	-0,3 (18,36)	24	0,3 (15,63)	-0,67 (-6,48; 5,14); p = 0,82
EQ-5D (ogólny wynik)					
6	253	-0,01 (0,22)	125	-0,03 (0,27)	0,01 (-0,04; 0,05); p = 0,84
12	219	-0,04 (0,21)	86	0,01 (0,20)	-0,04 (-0,09; 0,01); p = 0,8
18	191	-0,02 (0,23)	62	-0,01 (0,15)	-0,02 (-0,08; 0,04); p = 0,50
24	164	-0,03 (0,24)	51	-0,001 (0,24)	-0,03 (-0,09; 0,04); p = 0,44
48	98	0,03 (0,20)	24	-0,01 (0,20)	0,03 (-0,03; 0,10); p = 0,33
EQ-5D (VAS)					
6	239	-0,9 (21,07)	111	-3,6 (23,04)	1,85 (-2,41; 6,12); p = 0,39
12	212	0,4 (22,55)	80	0,2 (25,35)	0,06 (-4,79; 4,91); p = 0,98
18	189	0,1 (23,20)	60	0,1 (19,35)	-0,08 (-5,04; 4,89); p = 0,98
24	161	2,6 (22,16)	49	5,4 (21,27)	-0,15 (-4,83; 4,53); p = 0,95
48	95	2,4 (24,21)	23	8,8 (23,96)	-1,97 (-9,02; 5,09); p = 0,58

* Niska liczba pacjentów w grupie placebo spowodowana jest częstszym przerwaniem badania z powodu progresji choroby niż w grupie pazopanib;

** wynik nie jest prostą różnicą zmian od wartości wyjściowej w obu grupach, gdyż został obliczony przez autorów badania za pomocą statystycznego modelu mieszanego z wielokrotnymi powtórzeniami.

Jakość życia oceniona w ostatnim tygodniu badania (ostateczne wyniki) za pomocą kwestionariusza QLQ-C30; kwestionariusza EQ-5D oraz jego wizualnej skali analogowej była podobna w obu grupach: różnice wyników ostatniej oceny wyniosły -0,67 (95% CI: -6,48; 5,14) w przypadku pierwszego kwestionariusza, oraz 0,03 (95% CI: -0,03; 0,10) w przypadku drugiego, a także -1,97 (95% CI: -9,02; 5,09) w przypadku skali VAS; żadna z tych różnic nie była jednak istotna statystycznie (odpowiednio p = 0,82; 0,33 oraz 0,58 dla poszczególnych kwestionariuszy). W pozostałych punktach czasowych, w których oceniano jakość życia również nie uzyskano istotnych statystycznie wyników.

Tabela 29. Przynajmniej 20% pogorszenie HRQoL, pazopanib vs placebo, populacja ogólna, badanie VEG105192.

Populacja	Pazopanib, n (%)	Placebo, n (%)	P*	HR (95% CI), p	
				analiza jedno- czynnikowa	analiza wielo- czynnikowa
QLQ-C30					
Populacja ogólna	124 (46,4 %)	66 (50,4 %)	p = 0,4597	0,75 (0,55; 1,01) p = 0,0583	0,77 (0,57; 1,03) p = 0,0817
Pacjenci leczeni wcześniej cytokinami (II linia)	57 (46,3)	30 (47,6)	p = 0,8687	0,75 (0,48; 1,18) p = 0,2189	0,75 (0,48; 1,18) p = 0,2141
EQ-5D (ogólny wynik)					
Populacja ogólna	124 (46,3 %)	49 (36,3 %)	p = 0,0563	1,01 (0,72; 1,41) p = 0,9513	1,02 (0,73; 1,42) p = 0,9279
Pacjenci leczeni wcześniej cytokinami (II linia)	53 (43,1)	21 (32,3)	p = 0,1501	0,94 (0,56; 1,57) p = 0,8107	0,91 (0,55; 1,53) p = 0,7238
EQ-5D (VAS)					
Populacja ogólna	104 (39,4 %)	57 (43,2 %)	p = 0,4694	0,70 (0,50; 0,97) p = 0,0305	0,70 (0,51; 0,98) p = 0,0350
Pacjenci leczeni wcześniej cytokinami (II linia)	40 (33,3)	25 (39,1)	p = 0,4387	0,64 (0,39; 1,06) p = 0,0852	0,66 (0,39; 1,09) p = 0,1037

* test Chi kwadrat.

W publikacji *Cella 2012* przedstawiono wyniki analizy czasu do pogorszenia jakości życia związanej ze zdrowiem, mierzonej za pomocą kwestionariusza QLQ-C30. Chorzy otrzymujący pazopanib mieli mniejsze ryzyko przynajmniej 20% pogorszenia jakości życia związanej ze zdrowiem w danym czasie, ale wyniki te nie były znamienne statystycznie: HR = 0,75 (95% CI: 0,55; 1,01) dla analizy jednoczynnikowej, oraz HR = 0,77 (95% CI: 0,57; 1,03) dla analizy wieloczynnikowej. Wyniki analizy w podgrupach chorych wyróżnionych ze względu na wcześniejsze leczenie (leczeni vs nieleczeni) dały podobne wyniki: HR = 0,73 (95% CI: 0,49; 1,10) w analizie jednoczynnikowej oraz HR = 0,75 (95% CI: 0,50; 1,13) w analizie wieloczynnikowej wśród chorych wcześniej nieleczonych, oraz HR = 0,75 (95% CI: 0,48; 1,18) wśród chorych wcześniej leczonych (taki sam wynik w analizie jedno oraz wieloczynnikowej). W publikacji dodatkowo przedstawiono również wyniki oceny jakości życia według kwestionariusza EQ-5D, zarówno części oceniającej użyteczność jak również części VAS. Istotne mniejsze ryzyko wystąpienia przynajmniej 20% pogorszenia jakości życia w danym punkcie czasowym u chorych otrzymujących pazopanib odnotowano w przypadku oceny za pomocą skali EQ-5D VAS: HR = 0,70 (95% CI: 0,50; 0,97) dla analizy jednoczynnikowej oraz HR = 0,70 (95% CI: 0,51; 0,98) dla wieloczynnikowej, podobnie stwierdzono niższe ryzyko przynajmniej 30% pogorszenia jakości życia: HR = 0,66 (95% CI: 0,45; 0,99) oraz HR = 0,67 (95% CI: 0,45; 0,99). Ogółem, ryzyko pogorszenia jakości życia o przynajm-

niej 10% oraz 30%, ocenione według trzech użytych kwestionariuszy było niższe w przypadku zastosowania pazopanibu. Analiza wrażliwości, w której uwzględniono zarówno progresję choroby jak również pogorszenie jakości życia jako oceniane zdarzenie, dało podobne wyniki co analiza samego pogorszenia jakości życia – chorzy otrzymujący pazopanib mieli mniejsze ryzyko wystąpienia takiego zdarzenia, niż chorzy z grupy placebo. Wyniki obliczone dla ryzyka $\geq 10\%$ oraz $\geq 30\%$ pogorszenia jakości życia związanej ze zdrowiem były podobne.

Chorzy z progresją choroby generalnie charakteryzowali się większym pogorszeniem jakości życia związanej ze zdrowiem, niż chorzy z całkowitą lub częściową odpowiedzią, lub ci z chorobą stabilną. W przypadku oceny według kwestionariusza QLQ-C30, różnice w zmianie wyniku pomiędzy chorymi z częściową lub całkowitą odpowiedzią na leczenie a chorobą stabilną, pomiędzy chorymi z częściową/całkowitą odpowiedzią a progresją choroby, oraz pomiędzy chorymi ze stabilną chorobą a progresją choroby wyniosły odpowiednio 5,2 (95% CI: 1,2; 9,3), 11,8 (95% CI: 7,1; 16,5) oraz 6,5 (95% CI: 2,3; 10,7), dla analizy wieloczynnikowej. W przypadku chorych otrzymujących placebo, ci z chorobą stabilną mieli mniejsze pogorszenie jakości życia związanej ze zdrowiem, niż ci z progresją choroby: różnica wyniosła 10,3 (95% CI: 4,2; 16,3), wynik był znamieny statystycznie (analiza wieloczynnikowa). Wśród chorych otrzymujących pazopanib, mniejsze pogorszenie jakości życia związanej ze zdrowiem odnotowano u chorych z całkowitą lub częściową odpowiedzią na leczenie, w porównaniu do chorych z chorobą stabilną oraz progresją choroby – różnica wyniku wyniosła odpowiednio 7,6 (95% CI: 3,1; 12,1) oraz 12,2 (95% CI: 6,3; 18,2) i wyniki te były znamienne statystycznie (analiza wieloczynnikowa). Podobnie, statystycznie istotne różnice odnotowano w przypadku oceny jakości życia za pomocą skali EQ-5D oceniającej użyteczność, oraz skali EQ-5D VAS. We wszystkich przypadkach, przedział ufności nie wykluczał najmniejszej istotnej różnicy, która wynosiła dla kwestionariusza QLQ-C30 5-10 punktów, dla EQ-5D oceniającego użyteczność 0,08 punktu, natomiast dla EQ-5D VAS – 7 punktów.

2.5.2 Bezpieczeństwo

Do oceny bezpieczeństwa terapii pazopanibem włączono 2 badania kliniczne: *VEG105192*, opisane w publikacji *Sternberg 2010* oraz badanie *VEG102616*, opisane w publikacji *Hutson 2010*. Pierwsze z nich jest wieloośrodkową próbą kliniczną z randomizacją, podwójnym zaślepieniem i kontrolą placebo. Drugie z założenia miało być również badaniem z randomizacją, ale na skutek rekomendacji komitetu weryfikującego po stwierdzeniu wysokiego odsetka odpowiedzi na leczenie w grupie stosującej pazopanib, wszyscy pacjenci rozpoczęli leczenie tym lekiem (badanie otwarte). Pomimo braku randomizacji badanie *VEG102616* włączono do oceny bezpieczeństwa, ze względu na obecność tylko jednej próby RCT, celem wzmocnienia wniosków płynących z porównania z placebo. W obu bada-

niach zastosowano tę samą interwencję: 800 mg pazopanibu raz dziennie przez podobny okres ekspozycji (mediana czasu stosowania leczenia w badaniu VEG105192 – 7,4 miesiąca, a w badaniu VEG102616 – 8,3 miesiąca). Zestawiając dane z tych prób klinicznych wyniki przedstawiono jako średni ważony odsetek. Dodatkowo uwzględniono także dane z doniesienia konferencyjnego *Hawkins 2009*, w którym pacjentom z grupy placebo z badania VEG105192 zaproponowano zastosowanie pazopanibu w dawce 800 mg raz dziennie. Do badania ostatecznie włączono 70 pacjentów z grupy placebo oraz jednego pacjenta z grupy pazopanibu. Uaktualnione wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania pazopanibu u chorych z badania VEG105192 przedstawiono w doniesieniach konferencyjnych *Sternberg 2010a* oraz *Sternberg 2011*.

Dane zawarte w publikacji *Sternberg 2010* odzwierciedlają ekspozycję 290 pacjentów na pazopanib i 145 na placebo, natomiast w badaniu VEG102616 – 225 chorych na pazopanib. Najdłuższy czas ekspozycji na pazopanib zanotowano w badaniu VEG102616 (mediana czasu – 8,3 miesiąca), nieco krócej trwało leczenie w badaniu VEG105192 (7,4 miesiąca), a w dodatkowo odnalezionym doniesieniu konferencyjnym *Hawkins 2009* ekspozycja była najkrótsza – 5,7 miesiąca. W przypadku doniesienia konferencyjnego *Sternberg 2011* (również *Sternberg 2010a*, prezentacja) zaznaczono, że pacjenci w ramieniu pazopanibu w momencie końcowej analizy przeżycia całkowitego mieli ponad 30% zwiększenie skumulowanej ekspozycji na lek, w porównaniu do analizy sprzed dwóch lat. W ramieniu pazopanibu 32% chorych otrzymywało leczenie > 12 miesięcy, 15% - powyżej 24 miesięcy oraz 8% powyżej 36 miesięcy. Jedynie w badaniu VEG102616 podano informacje na temat przeprowadzonej, na skutek pojawienia się działań niepożądanych, redukcji dawki pazopanibu – zmniejszenie dawki z 800 mg do 400 mg dziennie przeprowadzono u 31% pacjentów, z których 50% powróciło do dawkowania wyjściowego.

W obu publikacjach uwzględnionych w ocenie bezpieczeństwa pazopanibu (*Sternberg 2010* i *Hutson 2010*) raportowano jedynie działania niepożądane występujące u co najmniej 10% pacjentów przyjmujących pazopanib, a dodatkowo w publikacji *Sternberg 2010* poszczególne zaburzenia parametrów biochemicznych prezentowano jedynie wtedy, gdy występowały częściej niż u 30% chorych poddanych terapii pazopanibem lub z 5% wzrostem częstości w grupie pazopanibu w porównaniu do placebo.

Większość działań niepożądanych odnotowanych w badaniu VEG105192 to działania niepożądane 1. lub 2. stopnia ciężkości. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi w jakimkolwiek stopniu ciężkości w grupie chorych stosujących pazopanib były: biegunka (52%), nadciśnienie (40%), zmiana koloru włosów (38%), nudności (26%), utrata łaknienia (22%) lub wymioty (21%). Natomiast do najczęstszych działań niepożądanych stopnia 3. lub 4. w tej grupie należały: nadciśnienie (4%) i biegunka (4%).

Większość zaobserwowanych nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych to zmiany na poziomie 1. lub 2. stopnia ciężkości. Natomiast najczęstsze działania niepożądane zaobserwowane w badaniu VEG102616 to: biegunka (63%), zmęczenie (46%), depigmentacja włosów (43%), nudności (42%) oraz nadciśnienie (41%).

2.5.2.1 Jakiegokolwiek działania niepożądane 3. lub 4. stopnia ciężkości

W poniższej tabeli przedstawiono liczby i odsetki pacjentów z jakimikolwiek działaniami niepożądanymi w 3. lub 4. stopniu ciężkości zaobserwowanymi w badaniu VEG105192. Istotne statystycznie wyniki ryzyka względnego wyróżniono pogrubioną czcionką.

Tabela 30. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły jakiegokolwiek działania niepożądane w 3. lub 4. stopniu ciężkości; pazopanib vs placebo; VEG105192 (Sternberg 2010).

Badanie	Pazopanib			Kontrola			RR (95% CI)
	N	n	%	N	n	%	
3. lub 4. stopień ciężkości							
VEG105192	290	116*	40%	145	29*	20%	2,00 (1,42; 2,87) NNH = 5 (4; 10)

* Obliczone na podstawie dostępnych danych.

3. lub 4. stopień ciężkości. Ryzyko względne obliczone na podstawie danych z badania VEG105192 wynosi 2,00 (95% CI: 1,42; 2,87) i jest to wartość istotna statystycznie, która wskazuje na 2-krotnie wyższe ryzyko wystąpienia jakiegokolwiek działania niepożądanego w 3. lub 4. stopniu ciężkości w grupie pazopanibu w porównaniu do grupy kontrolnej. Wartość NNH wyniosła 5 (95% CI: 4; 10), co sugeruje, że leczenie 5 pacjentów pazopanibem zamiast placebo spowoduje wystąpienie jednego dodatkowego przypadku działania niepożądanego 3. lub 4. stopnia ciężkości.

2.5.2.2 Biegunka

W poniższej tabeli przedstawiono liczby i odsetki pacjentów z odnotowanymi przypadkami biegunki w badaniu VEG105192. Istotne statystycznie wyniki ryzyka względnego wyróżniono pogrubioną czcionką.

Tabela 31. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła biegunka; pazopanib vs placebo; VEG105192 (Sternberg 2010).

Badanie	Pazopanib			Placebo			RR (95% CI)
	N	n	%	N	n	%	
Jakikolwiek stopień ciężkości							
VEG105192	290	150	52,0%	145	13	9,0%	5,77 (3,47; 9,84) NNH = 3 (3; 3)
3. lub 4. stopień ciężkości							
VEG105192	290	11	3,8%*	145	1	0,7%*	5,50 (0,93; 33,03)

* Obliczone na podstawie dostępnych danych.

Jakikolwiek stopień ciężkości. Ryzyko względne wystąpienia biegunki obliczone na podstawie danych z badania VEG105192 wynosi 5,77 (95% CI: 3,47; 9,84). Wynik ten jest istotny statystycznie, ryzyko wystąpienia biegunki jest prawie 6 razy większe w grupie chorych stosujących pazopanib w porównaniu do grupy kontrolnej. Lecząc 3 chorych pazopanibem zamiast placebo należy oczekiwać jednego dodatkowego przypadku biegunki: NNH = 3 (95% CI: 3;3).

3. lub 4. stopień ciężkości. Obliczone ryzyko względne wynosi 5,50 (95% CI: 0,93; 33,03), nie stwierdzono znamienych różnic w ocenie tego punktu końcowego pomiędzy badanymi grupami.

2.5.2.3 Nadciśnienie tętnicze

Poniższa tabela przedstawia szczegółowe dane liczbowe dotyczące częstości występowania nadciśnienia u pacjentów włączonych do badania VEG105192. W przypadku istotnego statystycznie wyniku ryzyka względnego, zaznaczono go pogrubioną czcionką.

Tabela 32. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiło nadciśnienie tętnicze; pazopanib vs placebo; VEG105192 (Sternberg 2010).

Badanie	Pazopanib			Placebo			RR (95% CI)
	N	n	%	N	n	%	
Jakikolwiek stopień ciężkości							
VEG105192	290	115	40,0%	145	15	10,0%	3,83 (2,37; 6,34) NNH = 4 (3; 5)
3. lub 4. stopień ciężkości							
VEG105192	290	13	4,5%*	145	1	0,7%*	6,50 (1,11; 38,68) NNH = 27 (15; 254)

* Obliczone na podstawie dostępnych danych.

Jakikolwiek stopień ciężkości. Obliczone na podstawie danych z badania VEG105192 ryzyko względne wynosi: 3,83 (95% CI: 2,37; 6,34) i jest to wartość znamienna statystycznie. Oznacza to, że ryzyko wystąpienia nadciśnienia w grupie pazopanibu jest prawie 4-krotnie wyższe niż w grupie placebo. Obliczony współczynnik NNH wyniósł 4 (95% CI: 3; 5), co oznacza iż lecząc 4 pacjentów pazopanibem zamiast placebo, można się spodziewać jednego dodatkowego działania niepożądanego w postaci nadciśnienia.

3. lub 4. stopień ciężkości. Ryzyko względne wystąpienia nadciśnienia w 3. lub 4. stopniu ciężkości jest istotnie statystycznie wyższe w grupie pazopanibu w porównaniu do grupy placebo: RR = 6,50 (95% CI: 1,11; 38,68). Obliczona wartość NNH = 27 (95% CI: 15, 254) wskazuje, że po zastosowaniu pazopanibu zamiast placebo u 27 pacjentów, należy oczekiwać jednego dodatkowego przypadku biegunki w 3. lub 4. stopniu ciężkości.

2.5.2.4 Zmiana koloru włosów

W tabeli poniżej przedstawiono dane na temat częstości występowania zmiany kolorów włosów u pacjentów z poszczególnych badanych grup w badaniu VEG105192, pogrubioną czcionką zaznaczając istotne statystycznie wyniki obliczeń ryzyka względnego.

Tabela 33. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły zmiany koloru włosów; pazopanib vs placebo; VEG105192 (Sternberg 2010).

Badanie	Pazopanib			Placebo			RR (95% CI)
	N	n	%	N	n	%	
Jakikolwiek stopień ciężkości							
VEG105192	290	109	38,0%	145	4	3,0%	13,63 (5,40; 35,22) NNH = 3 (3; 4)
3. lub 4. stopień ciężkości							
VEG105192	290	1	0,3%*	145	0	0,0%*	1,50 (0,12; 18,24)

* Obliczone na podstawie dostępnych danych.

Jakikolwiek stopień ciężkości. Obliczenia przeprowadzone na podstawie danych z badania VEG105192 wskazują, że ryzyko wystąpienia zmiany kolorów włosów jest około 13,5 razy wyższe w grupie pacjentów przyjmujących pazopanib w porównaniu do grupy kontrolnej: RR = 13,63 (95% CI: 5,40; 35,22). Wartość NNH wynosi 3 (95% CI: 3; 4), co pozwala sądzić, że poddanie 3 pacjentów terapii pazopanibem zamiast placebo spowoduje wystąpienia jednego dodatkowego działania niepożądanego w postaci zmiany kolorów włosów.

3. lub 4. stopień ciężkości. Nie odnotowano znamienych różnic w częstości występowania depigmentacji włosów między grupą pazopanibu a grupą placebo: RR = 1,50 (95% CI: 0,12; 18,24).

2.5.2.5 Nudności

Poniższa tabela prezentuje dane na temat częstości występowania nudności uzyskane w badaniu VEG105192. W przypadku znamienego statystycznie wyniku ryzyka względnego, wyróżniono go pogrubioną czcionką.

Tabela 34. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły nudności; pazopanib vs placebo; VEG105192 (Sternberg 2010).

Badanie	Pazopanib			Placebo			RR (95% CI)
	N	n	%	N	n	%	
Jakikolwiek stopień ciężkości							
VEG105192	290	74	26,0%	145	13	9,0%	2,85 (1,67; 4,96) NNH = 7 (5; 11)
3. lub 4. stopień ciężkości							
VEG105192	290	2	0,7%*	145	0	0,0%*	2,50 (0,23; 27,83)

* Obliczone na podstawie dostępnych danych.

Jakikolwiek stopień ciężkości. Wartość ryzyka względnego obliczona na podstawie danych z badania VEG105192 przemawia na niekorzyść pazopanibu, wskazując na prawie trzykrotnie większe ryzyko występowania nudności u chorych stosujących ten lek w porównaniu do grupy placebo: RR = 2,85 (95% CI: 1,67; 4,96). Obliczono również współczynnik NNH, który wniósł 7 (95% CI: 5; 11), co oznacza iż lecząc 7 osób pazopanibem zamiast placebo, uzyskujemy jeden dodatkowy przypadek działania niepożądanego w postaci nudności.

3. lub 4. stopień ciężkości. Obliczone ryzyko względne wystąpienia nudności w grupie pazopanibu w porównaniu do placebo wynosi RR = 2,50 (95% CI: 0,23; 27,83) i nie jest ono znamienne statystycznie, co wskazuje na brak różnic w ocenie tego punktu końcowego między grupą pazopanibu, a grupą placebo.

2.5.2.6 Utrata łaknienia

W tabeli umieszczonej poniżej przedstawiono dane liczbowe na temat częstości występowania utraty łaknienia w badaniu VEG105192. Istotny statystycznie wynik ryzyka względnego zaznaczono pogrubionym drukiem.

Tabela 35. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła utrata łąknienia; pazopanib vs placebo; VEG105192 (Sternberg 2010).

Badanie	Pazopanib			Placebo			RR (95% CI)
	N	n	%	N	n	%	
Jakikolwiek stopień ciężkości							
VEG105192	290	65	22,0%	145	14	10,0%	2,50 (1,45; 4,39) NNH = 8 (6; 16)
3. lub 4. stopień ciężkości							
VEG105192	290	6	2,1%*	145	1	0,7%*	3,00 (0,48; 18,91)

* Obliczone na podstawie dostępnych danych.

Jakikolwiek stopień ciężkości. Obliczenia przeprowadzone na podstawie dostępnych danych wykazały, że stosowanie pazopanibu wiąże się z 2,5 razy większym ryzykiem występowania utraty łąknienia w porównaniu do grupy placebo: RR = 2,50 (95% CI: 1,45; 4,39). Z obliczonego współczynnika NNH, którego wartość wyniosła 8 (95% CI: 6; 16) wynika, iż lecząc 8 pacjentów pazopanibem zamiast placebo, należy oczekiwać jednego dodatkowego przypadku utraty łąknienia.

3. lub 4. stopień ciężkości. Nie odnotowano znamienych różnic w częstości występowania utraty łąknienia w 3. lub 4. stopniu ciężkości między grupą pazopanibu, a grupą placebo: RR = 3,00 (95% CI: 0,48; 18,91).

2.5.2.7 Wymioty

Poniższa tabela przedstawia liczby i odsetki pacjentów z odnotowanymi przypadkami wymiotów w badaniu VEG105192. Istotnie statystycznie wyniki ryzyka względnego wyróżniono pogrubioną czcionką.

Tabela 36. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły wymioty; pazopanib vs placebo; VEG105192 (Sternberg 2010).

Badanie	Pazopanib			Placebo			RR (95% CI)
	N	n	%	N	n	%	
Jakikolwiek stopień ciężkości							
VEG105192	290	61	21,0%	145	11	8,0%	2,77 (1,54; 5,10) NNH = 8 (6; 16)
3. lub 4. stopień ciężkości							
VEG105192	290	7	2,4%*	145	3	2,1%*	1,17 (0,34; 4,11)

* Obliczone na podstawie dostępnych danych.

Jakikolwiek stopień ciężkości. Otrzymane w wyniku obliczeń ryzyko względne wynoszące RR = 2,77 (95% CI: 1,54; 5,10) informuje o blisko 3-krotnie wyższej częstości występowania wymiotów u chorych leczonych pazopanibem w porównaniu do placebo. Wartość NNH wynosi 8 (95% CI: 6; 16), co pozwala sądzić, że poddanie 8 pacjentów terapii pazopanibem zamiast placebo spowoduje wystąpienie jednego dodatkowego przypadku wymiotów.

3. lub 4. stopień ciężkości. Ze względu na to, że wynik obliczonego ryzyka względnego nie jest znamienne statystycznie: RR = 1,17 (95% CI: 0,34; 4,11), nie stwierdzono istotnych różnic w ocenie tego punktu końcowego pomiędzy badanymi grupami.

2.5.2.8 Zmęczenie

Dane odnośnie liczby oraz odsetków pacjentów, u których odnotowano przypadki zmęczenia, zestawiono w tabeli poniżej. Pogrubionym drukiem zaznaczono znamienne ryzyko względnego wystąpienia zmęczenia pomiędzy badanymi grupami.

Tabela 37. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiło zmęczenie; pazopanib vs placebo; VEG105192 (Sternberg 2010).

Badanie	Pazopanib			Placebo			RR (95% CI)
	N	n	%	N	n	%	
Jakikolwiek stopień ciężkości							
VEG105192	290	55	19,0%	145	11	8,0%	2,50 (1,38; 4,62) NNH = 9 (6; 22)
3. lub 4. stopień ciężkości							
VEG105192	290	7	2,4%*	145	4	2,8%*	0,88 (0,28; 2,77)

* Obliczone na podstawie dostępnych danych.

Jakikolwiek stopień ciężkości. Ryzyko wystąpienia zmęczenia jest 2,5 razy wyższe w grupie terapii pazopanibem w porównaniu do grupy placebo: RR = 2,50 (95% CI: 1,38; 4,62). Wynik jest istotny statystycznie. Wartość NNH = 9 (95% CI: 6; 22), co pozwala stwierdzić, że lecząc pazopanibem zamiast placebo 9 chorych, należy oczekiwać wystąpienia jednego dodatkowego przypadku zmęczenia.

3. lub 4. stopień ciężkości. Obliczone na podstawie dostępnych danych ryzyko względne wystąpienia zmęczenia w grupie pazopanibu w porównaniu do grupy kontrolnej jest mniejsze o 12%, jednakże wynik ten nie jest znamienne statystycznie.

2.5.2.9 Astenia

Informacje z badania VEG105192 na temat częstości występowania astenii zamieszczono w tabeli poniżej, zaznaczając pogrubioną czcionką istotnie statystycznie wyniki ryzyka względnego.

Tabela 38. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła astenia; pazopanib vs placebo; VEG105192 (Sternberg 2010).

Badanie	Pazopanib			Placebo			RR (95% CI)
	N	n	%	N	n	%	
Jakikolwiek stopień ciężkości							
VEG105192	290	41	14,0%	145	12	8,0%	1,71 (0,94; 3,14)
3. lub 4. stopień ciężkości							
VEG105192	290	8	2,8%*	145	0	0,0%*	8,51 (0,86; 85,30)

* Obliczone na podstawie dostępnych danych.

Jakikolwiek stopień ciężkości. Ryzyko względne wystąpienia astenii obliczone dla danych z badania VEG105192 wynosi 1,71 (95% CI: 0,94; 3,14). Wynik nie jest istotny statystycznie, zatem nie stwierdzono różnic pomiędzy badanymi grupami w ocenie tego punktu końcowego.

3. lub 4. stopień ciężkości. Nie odnotowano znamienych różnic w częstości występowania astenii w 3. lub 4. stopniu ciężkości między grupą pazopanibu, a grupą placebo: RR = 8,51 (95% CI: 0,86; 85,30).

2.5.2.10 Ból brzucha

Częstość występowania bólu brzucha uzyskaną dla poszczególnych grup z badania VEG105192 zawarto w poniższej tabeli. W przypadku istotnego statystycznie wyniku ryzyka względnego, wyróżniono go pogrubioną czcionką.

Tabela 39. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpił ból brzucha; pazopanib vs placebo; VEG105192 (Sternberg 2010).

Badanie	Pazopanib			Placebo			RR (95% CI)
	N	n	%	N	n	%	
Jakikolwiek stopień ciężkości							
VEG105192	290	32	11,0%	145	2	1,0%	8,00 (2,18; 30,03) NNH = 11 (8; 19)

Badanie	Pazopanib			Placebo			RR (95% CI)
	N	n	%	N	n	%	
3. lub 4. stopień ciężkości							
VEG105192	290	6	2,1%*	145	0	0,0%*	6,51 (0,65; 66,14)

* Obliczone na podstawie dostępnych danych.

Jakikolwiek stopień ciężkości. Obliczenia przeprowadzone na podstawie dostępnych danych wykazały, że stosowanie pazopanibu wiąże się z 8-krotnie większym ryzykiem wystąpienia bólu brzucha w porównaniu do grupy placebo: RR = 8,00 (95% CI: 2,18; 30,03). Obliczony współczynnik NNH, który wniósł 11 (95% CI: 8; 19), wskazuje, że lecząc 11 osób pazopanibem zamiast placebo, należy oczekiwać jednego dodatkowego przypadku działań niepożądanych w postaci bólu brzucha.

3. lub 4. stopień ciężkości. Uzyskane w wyniku obliczeń ryzyko względne wskazuje, że częstość występowania bólu brzucha jest około 6,5 razy większa w grupie chorych leczonych pazopanibem w porównaniu do placebo, jednakże wynik ten nie jest istotny statystycznie.

2.5.2.11 Ból głowy

Poniższa tabela przedstawia dane liczbowe na temat częstotliwości występowania bólu głowy w poszczególnych grupach z badania VEG105192. Pogrubioną czcionką wyróżniano znamienne statystycznie wyniki ryzyka względnego.

Tabela 40. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpił ból głowy; pazopanib vs placebo; VEG105192 (Sternberg 2010).

Badanie	Pazopanib			Placebo			RR (95% CI)
	N	n	%	N	n	%	
VEG105192	290	30	10%	145	7	5%	2,14 (0,99; 4,70)

Jakikolwiek stopień ciężkości. Przeprowadzone obliczenia nie wykazały różnic w ryzyku wystąpienia bólu głowy u pacjentów leczonych pazopanibem w porównaniu do grupy kontrolnej: ryzyko względne wyniosło 2,14 (95% CI: 0,99; 4,70), wskazując na wyższe ryzyko w grupie otrzymującej pazopanib, jednakże wynik ten był istotny statystycznie.

3. lub 4. stopień ciężkości. W obu badanych grupach nie odnotowano przypadków bólu głowy w 3. lub 4. stopniu ciężkości.

2.5.2.12 Leukopenia

Dane na temat działania niepożądanego w postaci leukopenii z badania VEG105192 zestawiono w poniższej tabeli, a w przypadku istotnego statystycznie wyniku ryzyka względnego, zaznaczono go pogrubionym drukiem.

Tabela 41. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła leukopenia; pazopanib vs placebo; VEG105192 (Sternberg 2010).

Badanie	Pazopanib			Placebo			RR (95% CI)
	N	n	%	N	n	%	
VEG105192	290	103	37%	145	9	6%	5,72 (3,06; 10,95) NNH = 4 (3; 5)

Jakikolwiek stopień ciężkości. Ryzyko względne wystąpienia leukopenii jest około 6 razy wyższe w grupie terapii pazopanibem w porównaniu do grupy placebo: RR = 5,72 (95% CI: 3,06; 10,95). Wartość NNH wynosi 4 (95% CI: 3; 5), co pozwala sądzić, że poddanie 4 pacjentów terapii pazopanibem spowoduje wystąpienie jednego dodatkowego przypadku wymiotów w porównaniu do grupy przyjmującej placebo.

3. lub 4. stopień ciężkości. Nie odnotowano przypadków leukopenii w 3. lub 4. stopniu ciężkości.

2.5.2.13 Neutropenia

Informacje z badania VEG105192 na temat częstości występowania neutropenii zamieszczono w tabeli poniżej, zaznaczając pogrubioną czcionką znamienne statystycznie wyniki ryzyka względnego.

Tabela 42. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła neutropenia; pazopanib vs placebo; VEG105192 (Sternberg 2010).

Badanie	Pazopanib			Placebo			RR (95% CI)
	N	n	%	N	n	%	
Jakikolwiek stopień ciężkości							
VEG105192	290	94	34,0%	145	9	6,0%	5,22 (2,79; 10,02) NNH = 4 (4; 6)
3. lub 4. stopień ciężkości							
VEG105192	290	4	1,4%*	145	0	0,0%*	4,51 (0,44; 46,99)

* Obliczone na podstawie dostępnych danych.

Jakikolwiek stopień ciężkości. Wartość ryzyka względnego obliczona na podstawie danych z badania VEG105192 przemawia na niekorzyść pazopanibu, wskazując na ponad pięciokrotnie wyższe ryzyko występowania neutropenii u chorych stosujących pazopanib w porównaniu do grupy placebo: RR = 5,22 (95% CI: 2,79; 10,02). Wartość NNH wynosi 4 (95% CI: 4; 6), co pozwala stwierdzić, że podanie 4 pacjentów terapii pazopanibem zamiast placebo spowoduje wystąpienia jednego dodatkowego działania niepożądanego w postaci neutropenii.

3. lub 4. stopień ciężkości. Obliczone na podstawie dostępnych danych ryzyko względne wystąpienia neutropenii w grupie pazopanibu w porównaniu do grupy kontrolnej jest 4,5 razy większe, jednakże wynik ten nie jest istotny statystycznie.

2.5.2.14 Trombocytopenia

Dane odnośnie liczby oraz odsetków pacjentów, u których odnotowano przypadki trombocytopenii w badaniu VEG105192, zestawiono w tabeli poniżej. Pogrubionym drukiem zaznaczono znamieny wynik ryzyka względnego.

Tabela 43. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła trombocytopenia; pazopanib vs placebo; VEG105192 (Sternberg 2010).

Badanie	Pazopanib			Placebo			RR (95% CI)
	N	n	%	N	n	%	
Jakikolwiek stopień ciężkości							
VEG105192	290	89	32,0%	145	7	5,0%	6,36 (3,12; 13,26) NNH = 4 (4; 6)
3. lub 4. stopień ciężkości							
VEG105192	290	3	1,0%*	145	1	0,7%*	1,50 (0,22; 10,43)

* Obliczone na podstawie dostępnych danych.

Jakikolwiek stopień ciężkości. Ryzyko wystąpienia trombocytopenii jest około 6 razy wyższe w grupie terapii pazopanibem w porównaniu do grupy placebo: RR = 6,36 (95% CI: 3,12; 13,26). Wynik jest istotny statystycznie. Obliczony współczynnik NNH, który wniósł 4 (95% CI: 4; 6), wskazuje, że lecząc 4 chorych pazopanibem zamiast placebo, należy oczekiwać jednego dodatkowego przypadku trombocytopenii.

3. lub 4. stopień ciężkości. Nie odnotowano znamienych różnic w częstości występowania utraty łąknienia w 3. lub 4. stopniu ciężkości między grupą pazopanibu, a grupą placebo: RR = 1,50 (95% CI: 0,22; 10,43).

2.5.2.15 Limfocytopenia

Poniższa tabela przedstawia liczby i odsetki pacjentów z odnotowanymi przypadkami limfocytopenii w badaniu VEG105192. Istotne statystycznie wyniki ryzyka względnego wyróżniono pogrubioną czcionką.

Tabela 44. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła limfocytopenia; pazopanib vs placebo; VEG105192 (Sternberg 2010).

Badanie	Pazopanib			Placebo			RR (95% CI)
	N	n	%	N	n	%	
Jakikolwiek stopień ciężkości							
VEG105192	290	86	31,0%	145	34	24,0%	1,26 (0,91; 1,79)
3. lub 4. stopień ciężkości							
VEG105192	290	12	4,1%*	145	2	1,4%*	3,00 (0,77; 11,90)

* Obliczone na podstawie dostępnych danych.

Jakikolwiek stopień ciężkości. Otrzymane ryzyko względne wskazuje na brak istotnych różnic w występowaniu limfocytopenii pomiędzy pazopanibem, a grupą kontrolną: RR = 1,26 (95% CI: 0,91; 1,79). Wynik ten nie jest istotny statystycznie.

3. lub 4. stopień ciężkości. Obliczone ryzyko względne wystąpienia limfocytopenii w grupie pazopanibu w porównaniu do placebo wynosi RR = 3,00 (95% CI: 0,77; 11,90) i nie jest ono istotne statystycznie, co wskazuje na brak różnic w ocenie tego punktu końcowego między grupą pazopanibu, a grupą placebo.

2.5.2.16 Zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych

Poniższa tabela przedstawia dane na temat częstości występowania zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych w badaniu VEG105192. W przypadku znamiennego statystycznie wyniku ryzyka względnego, zaznaczono go pogrubionym drukiem.

Tabela 45. Liczba i odsetek pacjentów, u których zakończono leczenie z powodu działań niepożądanych; pazopanib vs placebo; VEG105192 (Sternberg 2010).

Badanie	Pazopanib			Placebo			RR (95% CI)
	N	n	%	N	n	%	
VEG105192	290	41	14%	145	5	3%	4,10 (1,73; 9,94) NNH = 10 (7; 20)

Uzyskane na podstawie danych z badania VEG105192 ryzyko względne zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych wynosi 4,10 (95% CI: 1,73; 9,94). Wynik jest istotny statystycznie i dowodzi, że prawdopodobieństwo wystąpienia zakończenia leczenia na skutek działań niepożądanych jest około 4 razy większe w grupie pazopanibu w porównaniu do grupy kontrolnej. Wartość NNH wynosi 10 (95% CI: 7; 20). Oznacza to, że lecząc dziesięciu pacjentów terapią pazopanibem, zamiast placebo, należy oczekiwać wystąpienia 1 dodatkowego przypadku zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych.

2.5.2.17 Zgony związane z działaniami niepożądanymi

Dane na temat zgonów związanych z działaniami niepożądanymi z badania VEG105192 zestawiono w poniższej tabeli, a w przypadku istotnego statystycznie wyniku ryzyka względnego, zaznaczono go pogrubionym drukiem.

Tabela 46. Liczba i odsetek pacjentów, u których nastąpił zgon z powodu działań niepożądanych; pazopanib vs placebo; VEG105192 (Sternberg 2010).

Badanie	Pazopanib			Placebo			RR (95% CI)
	N	n	%	N	n	%	
VEG105192	290	12*	4%	145	4*	3%	1,50 (0,52; 4,37)

* Obliczone na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzone obliczenia nie wykazały znamienych różnic w ryzyku wystąpienia zgonów związanych z działaniami niepożądanymi między leczeniem pazopanibem, a grupą kontrolną: RR = 1,50 (95% CI: 0,52; 4,37). Wynik ten nie jest istotny statystycznie.

2.5.2.18 Zgony związane ze stosowanym leczeniem

Dane na temat liczby zgonów związanych ze stosowanym leczeniem odnotowane w badaniu VEG105192 przedstawia poniższa tabela. Pogrubionym drukiem zaznaczono znamieny wynik ryzyka względnego pomiędzy badanymi grupami.

Tabela 47. Liczba i odsetek pacjentów, u których nastąpił zgon związany ze stosowanym leczeniem; pazopanib vs placebo; VEG105192 (Sternberg 2010).

Badanie	Pazopanib			Placebo			RR (95% CI)
	N	n	%	N	n	%	
VEG105192	290	4	1%	145	0	0%	4,51 (0,44; 46,99)

Zgony związane ze stosowanym leczeniem odnotowano tylko w grupie chorych leczonych pazopanibem. Były to: udar niedokrwienny mózgu, nieprawidłowości w funkcjonowaniu wątroby, zapalenie otrzewnej/perforacja jelit oraz nieprawidłowości w funkcjonowaniu wątroby połączone z krwotokiem odbytnicy.

Uzyskane w wyniku obliczeń ryzyko względne wskazuje, że częstość zgonów związanych ze stosowaną terapią jest około 4,5 razy większa w grupie chorych leczonych pazopanibem w porównaniu do placebo, jednakże wartość ta nie jest istotna statystycznie.

2.5.2.19 Nieprawidłowości w zakresie parametrów biochemicznych

W poniższej tabeli przedstawiono liczby i odsetki pacjentów z badania VEG105192, u których odnotowano nieprawidłowości w zakresie poszczególnych parametrów biochemicznych w jakimkolwiek stopniu ciężkości albo w 3. lub 4. stopniu ciężkości.

Tabela 48. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły nieprawidłowości w zakresie parametrów biochemicznych; pazopanib vs placebo; VEG105192 (Sternberg 2010).

VEG105192	Jakikolwiek stopień ciężkości				3. lub 4. stopień ciężkości			
	Pazopanib N = 290		Placebo N = 145		Pazopanib N = 290		Placebo N = 145	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Wzrost aktywności ALT	152	53,0%	32	22,0%	35	12,0%*	2	1,0%*
Wzrost aktywności AST	152	53,0%	27	19,0%	23	8,0%*	1	0,6%*
Hiperglikemia	115	41,0%	47	33,0%	2	0,6%*	2	1,0%*
Wzrost poziomu bilirubiny całkowitej	102	36,0%	15	10,0%	9	3,0%*	3	2,0%*
Hipofosfatemia	95	34,0%	16	11,0%	11	4,0%*	0	0,0%*
Hipokalcemia	91	33,0%	35	24,0%**	8	3,0%*	3	2,0%*
Hiponatremia	86	31,0%	35	24,0%	15	5,0%*	6	4,0%*
Hipomagnezemia	31	11,0%	13	9,0%	9	3,0%*	3	2,0%*
Hipoglikemia	47	17,0%	4	3,0%	1	0,3%*	0	0,0%*

* Obliczone na podstawie dostępnych danych;

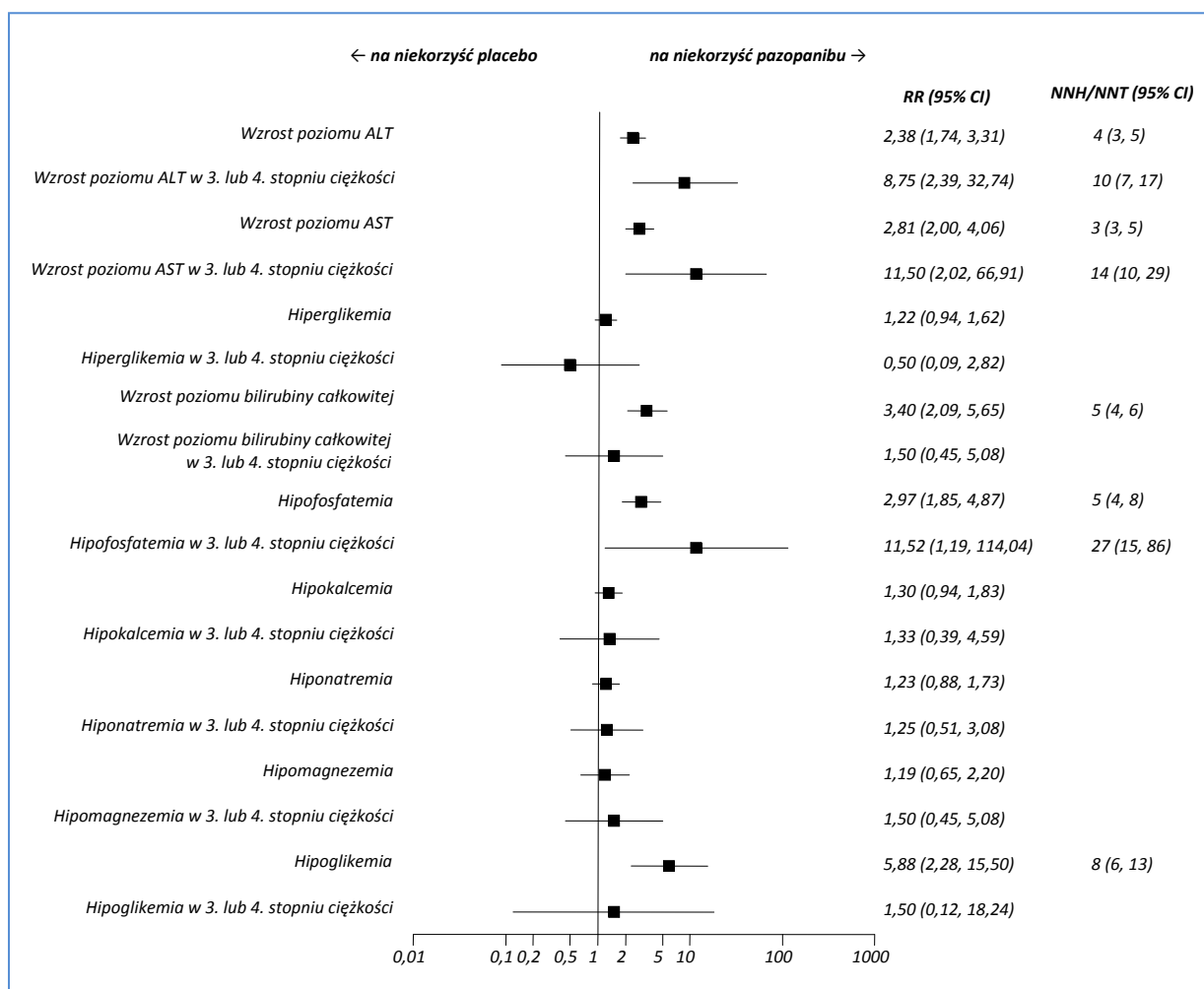
** Ze względu na błąd obliczenia wartości odsetka w publikacji, wartość obliczono na podstawie liczby pacjentów z grupy kontrolnej podanych ocenie bezpieczeństwa N = 145.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi z zakresu nieprawidłowości parametrów biochemicznych w jakimkolwiek stopniu ciężkości w grupie pazopanibu były: wzrost aktywności ALT (53% chorych), wzrost aktywności AST (53%) oraz hiperglikemia (41,0%), natomiast w grupie placebo: hiperglikemia (33%), hipokalcemia (24%) i hiponatremia (24%). W przypadku działań niepożądanych w 3. lub

4. stopniu ciężkości najczęściej w grupie pazopanibu najczęściej odnotowano: wzrost aktywności ALT (12% chorych), wzrost aktywności AST (8%) oraz hiponatremię (5%), a w grupie kontrolnej: hiponatremię (4%), wzrost poziomu bilirubiny całkowitej, hipokalcemię i hipomagnezemię (wszystkie u 2% chorych).

Na poniższym wykresie zestawiono odnotowane nieprawidłowości w zakresie parametrów biochemicznych niezależnie od stopnia ciężkości oraz w 3. lub 4. stopniu ciężkości, ryzyko względnego ich wystąpienia oraz NNH/NTT w grupie pazopanibu w porównaniu do placebo.

Wykres 3. Zestawienie odnotowanych nieprawidłowości w zakresie parametrów biochemicznych niezależnie od stopnia ciężkości oraz w 3. lub 4. stopniu ciężkości; pazopanib vs placebo; VEG105192 (Sternberg 2010).



Ryzyko względnego wystąpienia **wzrostu aktywności ALT i AST w jakimkolwiek stopniu ciężkości** jest istotnie statystycznie wyższe w grupie pazopanibu w porównaniu do grupy placebo odpowiednio: RR = 2,38 (95% CI: 1,74; 3,31) i RR = 2,81 (95% CI: 2,00; 4,06). Wartość NNH wynosi odpowiednio 4 (95% CI: 3; 5) i 3 (95% CI: 3; 5), co oznacza, że leczenie pazopanibem zamiast placebo 4 pacjentów

spowoduje wystąpienie 1 dodatkowego działania niepożądanego w postaci wzrostu aktywności ALT, natomiast zastosowanie pazopanibu zamiast placebo u 3 chorych będzie skutkowało wystąpieniem 1 dodatkowego przypadku wzrostu aktywności AST.

Większe ryzyko wystąpienia w grupie pazopanibu w porównaniu do grupy placebo było znamienne statystycznie również dla **wzrostu aktywności ALT w 3. lub 4. stopniu ciężkości**: RR = 8,75 (95% CI: 2,39; 32,74), **wzrostu aktywności AST w 3. lub 4. stopniu ciężkości**: RR = 11,50 (95% CI: 2,02; 66,91), **wzrostu poziomu bilirubiny całkowitej**: RR = 3,40 (95% CI: 2,09; 5,65), **hipofosfatemii**: RR = 2,97 (95% CI: 1,85; 4,87), **hipofosfatemii w 3. lub 4. stopniu ciężkości**: RR = 11,52 (95% CI: 1,19; 114,04) oraz **hipoglikemii**: RR = 5,88 (95% CI: 2,28; 15,50). Wystąpienie 1 dodatkowego działania niepożądanego w postaci wzrostu aktywności ALT w 3. lub 4. stopniu ciężkości będzie następstwem leczenia pazopanibem zamiast placebo 10 pacjentów, w postaci wzrostu aktywności AST w 3. lub 4. stopniu ciężkości – 14 chorych, dla wzrostu poziomu bilirubiny całkowitej – 5 pacjentów, w przypadku hipofosfatemii – 5 pacjentów, dla hipofosfatemii w 3. lub 4. stopniu ciężkości – 27 chorych, a w postaci hipoglikemii – 8 pacjentów.

2.5.2.20 Uaktualniona ocena bezpieczeństwa badania VEG105192

Uaktualnione wyniki bezpieczeństwa (doniesienie konferencyjne *Sternberg 2010a*, abstrakt oraz prezentacja, a także doniesienie konferencyjne *Sternberg 2011*) dla chorych otrzymujących pazopanib w ramach badania VEG105192, po dłuższej o 30% skumulowanej ekspozycji na pazopanib, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 49. Częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych wśród pacjentów otrzymujących pazopanib; uaktualnione wyniki dotyczące bezpieczeństwa (doniesienie konferencyjne *Sternberg 2010a* oraz *Sternberg 2011*).

Działanie niepożądane	Liczba chorych u których wystąpiło dane działanie niepożądane (%) N = 290		
	Stopień 3	Stopień 4	Jakikolwiek stopień ciężkości
Działania niepożądane bez względu na przyczynę			
Biegunka	12* (4%)	Poniżej 3* (< 1%)	151* (52%)
Nadciśnienie tętnicze	12* (4%)	0 (0%)	116* (40%)
Zmiana koloru włosów	Poniżej 3* (< 1%)	0 (0%)	110* (38%)
Nudności	Poniżej 3* (< 1%)	0 (0%)	75* (26%)
Zmniejszenie apetytu	6* (2%)	0 (0%)	70* (24%)
Wymioty	6* (2%)	Poniżej 3* (< 1%)	61* (21%)
Zmęczenie	6* (2%)	0 (0%)	58* (20%)

Działanie niepożądane	Liczba chorych u których wystąpiło dane działanie niepożądane (%) N = 290		
	Stopień 3	Stopień 4	Jakikolwiek stopień ciężkości
Astenia	9* (3%)	0 (0%)	41* (14%)
Ból brzucha	6* (2%)	0 (0%)	32* (11%)
Ból głowy	0 (0%)	0 (0%)	32* (11%)
Białkomocz	6* (2%)	Poniżej 3* (< 1%)	29* (10%)
Działania niepożądane związane z leczeniem			
Stan zapalny błony śluzowej (w tym śluzówki jamy ustnej)	Poniżej 3* (< 1%)		26* (9%)
Niedoczynność tarczycy	Poniżej 3* (< 1%)		20* (7%)
Zespół ręka-stopa	Poniżej 3* (< 1%)		17* (6%)
Zakrzepica zatorowa tętnic	9* (3%)		12* (4%)
Upośledzenie pracy mięśnia sercowego	Poniżej 3* (< 1%)		Poniżej 3* (< 1%)
Nieprawidłowości w zakresie parametrów biochemicznych			
Wzrost aktywności ALT	32* (11%)	26* (2%)	154* (53%)
Wzrost aktywności AST	20* (7%)	Poniżej 3* (< 1%)	154* (53%)
Hiperglikemia	Poniżej 3* (< 1%)	0 (0%)	125* (43%)
Wzrost stężenia bilirubiny całkowitej	9* (3%)	Poniżej 3* (< 1%)	107* (37%)
Hipofosfatemia	15* (5%)	0 (0%)	104* (36%)
Hipokalcemia	3* (1%)	3* (1%)	102* (35%)
Hiponatremia	12* (4%)	3* (1%)	96* (33%)
Hipoglikemia	0 (0%)	Poniżej 3* (< 1%)	52* (18%)
Hipokaliemia	3* (1%)	Poniżej 3* (< 1%)	29* (10%)
Nieprawidłowości hematologiczne			
Leukopenia	Poniżej 3* (< 1%)	0 (0%)	110* (38%)
Neutropenia	3* (1%)	Poniżej 3* (< 1%)	104* (36%)
Trombocytopenia	3* (1%)	Poniżej 3* (< 1%)	99* (34%)
Limfocytopenia	15* (5%)	Poniżej 3* (< 1%)	99* (34%)
Anemia	6* (2%)	Poniżej 3* (< 1%)	75* (26%)

* Obliczone na podstawie dostępnych danych.

Średnia dzienna dawka pazopanibu w grupie analizowanych pacjentów wyniosła 679 mg. Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi bez względu na stopień ciężkości były: biegunka (151 pacjentów, 52%), nadciśnienie tętnicze (116 chorych, 40%) oraz zmiana koloru włosów (110 pacjen-

tów, 38%). W przypadku działań niepożądanych w trzecim lub czwartym stopniu ciężkości, najczęściej obserwowano biegunkę, nadciśnienie tętnicze, wymioty oraz białkomocz. U 54 chorych (18,6%) odnotowano zwiększenie aktywności ALT powyżej trzykrotnej górnej granicy normy – w przypadku czasowego zawieszenia terapii (lub kontynuacji w przypadku wystąpienia adaptacji pacjenta) u 85% chorych odnotowano normalizację, u 6% nie uzyskano normalizacji, natomiast dla 9% pacjentów nie posiadano wystarczających danych dotyczących normalizacji stężenia ALT. W porównaniu do poprzedniej analizy bezpieczeństwa, przedstawionej w publikacji *Sternberg 2010* nie odnotowano istotnych zmian w rodzaju odnotowywanych działań niepożądanych, ich częstości oraz stopnia ciężkości. Nie stwierdzono nowych rodzajów działań niepożądanych, wcześniej nieodnotowanych. Zaobserwowano wzrost o jeden punkt procentowy częstości występowania (bez względu na stopień ciężkości) zmęczenia, bólu głowy, wzrostu stężenia bilirubiny całkowitej, hipoglikemii oraz leukopenii. O dwa punkty procentowe wzrosła częstość hiperglikemii, hipofosfatemii, hipokalcemii, hiponatremii oraz trombocytopenii, natomiast o trzy – w przypadku limfocytopenii. W przypadku działań niepożądanych 3. stopnia, zaobserwowano wzrost o jeden punkt procentowy częstości występowania biegunki, limfocytopenii oraz hipofosfatemii, a także wzrost aktywności ALT. Również częstość występowania trombocytopenii wzrosła do 1%. W doniesieniu konferencyjnym *Sternberg 2010a* (prezentacja przedstawiona wraz z abstraktem) podano również informację, że u 4% chorych otrzymujących pazopanib zaobserwowano działania niepożądane w 5. stopniu ciężkości (u 3% w grupie placebo).

2.6 Wyniki niepełnotekstowych badań dotyczących pazopanibu na podstawie abstraktów z doniesień konferencyjnych

2.6.1 Opis metodyki, interwencji i populacji

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono sześć abstraktów konferencyjnych (nie opublikowanych w postaci pełnotekstowej) przedstawiających wyniki pięciu badań dotyczących zastosowania pazopanibu w II lub I i II linii leczenia zaawansowanego RCC. Doniesienia konferencyjne *Hainsworth 2010* i *Reeves 2011* dotyczą prospektywnego badania bez grupy kontrolnej *Sarah Cannon Research Institute phase II Trial*. Z kolei abstrakty *Goodman 2010*, *Volter 2010*, *Matrana 2011* i *Tan 2012* prezentują dane z badań retrospektywnych.

Celem badania *Sarah Cannon Research Institute phase II Trial* (*Hainsworth 2010* i *Reeves 2011*) była ocena skuteczności i bezpieczeństwa pazopanibu w populacji chorych z przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym, po niepowodzeniu innej terapii skierowanej przeciwko angiogenezie nowotworowej (sunitynib lub bewacyzumab z/bez interferonem). Podobnie w retrospektywnych jednośrodkowych próbach *Matrana 2011* i *Tan 2012* oceniano efektywność leczenia pazopanibem po niepowodzeniu wcześniejszej terapii celowanej, jednak uwzględniono w nich więcej możliwych form poprzedniego leczenia niż w próbie *Sarah Cannon Research Institute phase II Trial* (w obu badaniach kwalifikowano chorych stosujących wcześniej sunitynib, sorafenib, temsirolimus, ewerolimus i bewacyzumab, a dodatkowo w próbie *Matrana 2011* włączono chorych stosujących chemioterapię lub cytokiny jako terapię dodatkową do leczenia celowanego, a w badaniu *Tan 2012* aksytynib).

Ostatnie dwa doniesienia przedstawiają retrospektywną ocenę bezpieczeństwa stosowania pazopanibu – w doniesieniu *Goodman 2010* podano informacje na temat częstości występowania toksyczności wątroby w czasie leczenia ocenianym lekiem w populacji chorych na raka nerkowokomórkowego lub innego guza litego z różnych badań klinicznych (nie podano w której linii leczenia stosowano pazopanib), natomiast abstrakt *Volter 2011* przedstawia dane na temat częstości zaburzeń tarczycy w czasie stosowania pazopanibu wśród chorych przyjmujących pazopanib w I i II linii leczenia, włączonych do badań *VEG102616*, *VEG105192* i *VEG107769*.

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące metodyki opisywanych badań, a także szczegóły stosowanych interwencji oraz charakterystyki włączonych populacji.

Tabela 50. Opis metodyki, interwencji i populacji włączonych do badań oceniających stosowanie pazopanibu w poszczególnych liniach leczenia chorych na RCC; badania przedstawione w postaci abstraktów z doniesień konferencyjnych.

Doniesienie konferencyjne	Opis metodyki	Opis włączonej populacji	Opis interwencji
II i dalsza linia leczenia			
<i>Sarah Cannon Research Institute phase II Trial (Hainsworth 2010 i Reeves 2011)</i>	<ul style="list-style-type: none"> prospektywne badanie II fazy bez grupy kontrolnej oceny odpowiedzi dokonywano co 8 tygodni <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> przerzutowy jasnokomórkowy rak nerki przynajmniej 1 wcześniejsza celowana terapia z sunitynibem lub bewacyzumabem (z lub bez IFN); dozwolona była także wcześniejsza immunoterapia lub chemioterapia ECOG PS: 0 lub 1 wcześniejsza nefrektomia (z wyjątkiem przeciwwskazań klinicznych) choroba mierzalna (wg RECIST) brak aktywnych przerzutów do OUN prawidłowa funkcja szpiku kości, nerek i wątroby brak czynników ryzyka dla inhibitorów angiogenezy <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> niekontrolowane nadciśnienie odstęp QT > 470 ms współistniejące, klinicznie istotne schorzenia 	<ul style="list-style-type: none"> N = 44* wcześniejsza terapia: sunitynib (32) i bewacyzumab (12) odsetek mężczyzn: 77% grupy ryzyka wg MSKCC niska/średnia/wysoka: 25%/43%/32% wcześniejsza nefrektomia: 93% 	<ul style="list-style-type: none"> wszyscy chorzy otrzymywali doustnie pazopanib w dawce 800 mg dziennie leczenie kontynuowano do momentu progresji choroby lub nietolerowanej toksyczności
<i>Matrana 2011</i>	<ul style="list-style-type: none"> retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej analiza historii kart medycznych chorych z przerzutowym RCC włączono chorych z niepowodzeniem wcześniejszej terapii jednym lub więcej lekami celowanym 	<ul style="list-style-type: none"> N = 88 mediana wieku: 62,7 lat liczba mężczyzn: 63 typ jasnokomórkowy nowotworu: 84% mediana liczby wcześniejszych terapii celowanych: 2 (zakres: 1-5) mediana czasu trwania poprzednich terapii: 632 dni odsetek chorych z progresją podczas wcześniejszego leczenia: sunitynib (78%), sora-fenib (40%), temsirolimus (20%), ewerolimus (51%), bewacyzumab (26%) jako dodatkowe leczenie do terapii celowanej 26% chorych otrzymywało chemioterapię, a 16% cytokiny 58% chorych po niepowodzeniu inhibitorów TKI/VEGF i 	<ul style="list-style-type: none"> II linia terapii ratunkowej pazopanibem

Doniesienie konferencyjne	Opis metodyki	Opis włączonej populacji	Opis interwencji
		mTOR	
		<ul style="list-style-type: none"> grupy ryzyka wg MSKCC niska/średnia: 43%/57% 	
<i>Tan 2012</i>	<ul style="list-style-type: none"> retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej analiza kart medycznych chorych z zaawansowanym RCC chorzy po niepowodzeniu terapii celowanych 	<ul style="list-style-type: none"> N = 14 (trwa rekrutacja) mediana wieku: 58 lat liczba pacjentów rasy kaukaskiej: 8 grupy ryzyka wg MSKCC niska/średnia/wysoka: 7/6/1 wcześniejsza terapia: sunitynib (8), temsirolimus (9), ewerolimus (4), sorafenib (1), bewacyzumab (1), aksytynib (1) 	<ul style="list-style-type: none"> II (4 chorych), III (5) lub dalsza (5) linia leczenia pazopanibem
I i II linia leczenia lub brak informacji o linii leczenia			
<i>Goodman 2010</i>	<ul style="list-style-type: none"> retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej 	<ul style="list-style-type: none"> ocena czynności wątroby: N = 977 (w tym 586 z RCC, a 391 z innymi guzami litymi) ocena badań dotyczących pazopanibu: N = 1830 	<ul style="list-style-type: none"> monoterapia pazopanibem (977 chorych)
<i>Wolter 2011</i>	<ul style="list-style-type: none"> retrospektywna analiza danych z badań VEG102616 (faza II), VEG105192 (faza III), VEG107769 (dodatkowa faza poprzedniego badania) 	<ul style="list-style-type: none"> N = 578 	<ul style="list-style-type: none"> pazopanib

* dane pochodzą z doniesienia konferencyjnego *Reeves 2011*; w *Hainsworth 2010* przedstawiono wstępne wyniki z okresu do maja 2010 r.

W badaniach oceniających pazopanib w II lub dalszej linii leczenia uwzględniono łącznie 146 pacjentów. Tylko w doniesieniu prezentującym wstępne wyniki badania *Sarah Cannon Research Institute phase II Trial* przedstawiono szczegółowe informacje na temat kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów z badania. Do badania kwalifikowano chorych z przerzutowym jasnokomórkowym rakiem nerki, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię z wykorzystaniem sunitynibu lub bewacyzumabu. Zaznaczono, że guz musiał być mierzalny. Chorzy mogli również wcześniej być leczeni chemioterapią lub immunoterapią. Do pozostałych kryteriów włączenia należały: status sprawności chorego wg ECOG (0 lub 1), wykonana nefrektomia (z wyjątkiem osób z przeciwwskazaniami klinicznymi), brak aktywnych przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego, prawidłowe funkcje szpiku kostnego, nerek i wątroby oraz brak czynników ryzyka dla terapii inhibitorami angiogenezy. Z badania wykluczano natomiast chorych z niekontrolowanym nadciśnieniem, odstępem QT > 470 ms oraz istotnymi klinicznie schorzeniami współistniejącymi. Również do badania *Matrana 2011* włączano chorych z przerzutowym RCC, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii jednym lub więcej lekami celowanymi, podczas gdy w badaniu *Tan 2012* podano jedynie, że pacjenci musieli mieć zaawansowaną postać raka nerkowokomórkowego.

Szczegółowe charakterystyki wyjściowe pacjentów przedstawiono we wszystkich trzech uwzględnionych badaniach. Większość chorych włączonych do badań *Sarah Cannon Research Institute phase II Trial* i *Matrana 2011* stanowili mężczyźni (72-77%). Mediana wieku chorych z prób *Matrana 2011* i *Tan 2012* wynosiła około 60 lat. We wszystkich badaniach obecny był podobny odsetek chorych ze średnim ryzykiem wg MSKCC (43-57%). W próbie *Matrana 2011* 43% miało niskie ryzyko, 57% średnie, a żaden chory nie został uznany za pacjenta wysokiego ryzyka. Również w próbie *Tan 2012* większość chorych miało niskie lub średnie ryzyko (50% i 43%), tylko jeden pacjent (7%) uzyskał cenę wysokiego ryzyka wg MSKCC. Natomiast w próbie *Sarah Cannon Research Institute phase II Trial* obecna była populacja o wyższym ryzyku, odsetek chorych z wysokim ryzykiem wynosił 32% (25% i 43% miało odpowiednio niskie i średnie ryzyko). W badaniu tym chorzy stosowali wcześniej jedynie sunitynib (73%) i bewacyzumab (27%). W pozostałych próbach (*Matrana 2011* i *Tan 2012*) sunitynib i bewacyzumab jako poprzednią terapię stosowało odpowiednio 78% i 26% oraz 57% i 7%. Poza tym wcześniejsza terapia w badaniu *Matrana 2011* obejmowała również sorafenib, ewerolimus oraz temsirolimus (20-51% pacjentów), a w próbie *Tan 2012* temsirolimus, ewerolimus, sorafenib oraz aksytynib (odpowiednio 64%, 29%, 7% i 7%). Dodatkowo w badaniu *Matrana 2011* podano, że mediana liczby wcześniejszych terapii celowanych wynosiła 2, mediana czasu ich trwania 632 dni oraz, że 26% chorych otrzymywało chemioterapię jako terapię dodatkową do leczenia celowanego, a 16% cytokiny. W badaniu *Sarah Cannon Research Institute phase II Trial* zaznaczono, że 93% chorych miało wykonany zabieg nefrektomii.

Zarówno w doniesieniu *Wolter 2011* przedstawiającym dane dotyczące efektywności pazopanibu w I i II linii leczenia łącznie, jak i abstrakcie *Goodman 2010*, w którym nie podano danych na temat zastosowanej linii terapii pazopanibem, nie przedstawiono szczegółowych charakterystyk demograficznych i klinicznych chorych włączonych do prób. Badania te były dużymi próbami klinicznym obejmującymi łącznie 1555 chorych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym.

2.6.2 Ocena skuteczności i bezpieczeństwa

Wyniki oceny skuteczności pazopanibu przedstawiono w trzech badaniach – w próbach *Sarah Cannon Research Institute phase II Trial*, *Matrana 2012* i *Tan 2012* przedstawiono dane odnośnie drugiej i dalszych linii leczenia. Z kolei rezultaty dotyczące oceny bezpieczeństwa odnaleziono we wszystkich uwzględnionych doniesieniach konferencyjnych.

W tabeli poniżej zebrano wyniki skuteczności i bezpieczeństwa stosowania pazopanibu w ramach poszczególnych linii leczenia przedstawione w opisywanych doniesieniach konferencyjnych.

Tabela 51. Wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania pazopanibu w poszczególnych liniach leczenia chorych na RCC; badania przedstawione w postaci abstraktów z doniesień konferencyjnych.

Doniesienie konferencyjne	Ocena skuteczności	Ocena bezpieczeństwa
II i dalsza linia leczenia		
<i>Sarah Cannon Research Institute phase II Trial (Hainsworth 2010 i Reeves 2011)</i>	<p><i>Hainsworth 2010</i> (N = 25**, data odcięcia danych: maj 2010):</p> <ul style="list-style-type: none"> • obiektywna odpowiedź (ORR): n = 6 (24%) • kontrola choroby (ORR i choroba stabilna): 72% • ORR i kontrola choroby w podgrupach po sunitynibie lub bewacyzumabie: 21% i 68% oraz 33% i 83% • 6-miesięczne PFS: 61% (95% CI: 33%; 80%) <p><i>Reeves 2011</i> (N = 44, mediana okresu obserwacji 9 miesięcy):</p> <ul style="list-style-type: none"> • mediana czasu trwania leczenia: 24 tygodnie (zakres: 0-52) • obiektywna odpowiedź (ORR): n = 9 (20%) • kontrola choroby (ORR i choroba stabilna): n = 31 (77%) • ORR i kontrola choroby w podgrupach po sunitynibie lub bewacyzumabie: 16% i 66% oraz 33% i 83% • PFS: mediana 9,23 miesiąca (95% CI: 5,42; nie osiągnięto) • PFS w podgrupach po sunitynibie lub bewacyzumabie: mediana 12,06 i 8,05 miesiąca • w momencie odcięcia danych 37 chorych pozostawało przy życiu, a 13 kontynuowało leczenie 	<p><i>Hainsworth 2010</i> (N = 25**, data odcięcia danych: maj 2010):</p> <ul style="list-style-type: none"> • obserwowane AEs były zgodne z profilem bezpieczeństwa z poprzednich badań <p><i>Reeves 2011</i> (N = 44, mediana okresu obserwacji 9 miesięcy):</p> <ul style="list-style-type: none"> • obserwowane AEs były zgodne z profilem bezpieczeństwa z poprzednich badań – najczęściej w 3. i 4. stopniu ciężkości występowało zmęczenie (14%), nadciśnienie (11%) i białkomocz (11%) • z powodu AEs 3 chorych (7%*) zakończyło leczenie przedwcześnie, a 13 (30%*) wymagało redukcji dawki
	<i>Matrana 2011</i>	<ul style="list-style-type: none"> • mediana czasu od ostatniej oceny: 114 dni (zakres: 30-278) • 42% chorych kontynuowało leczenie pazopanibem w czasie ostatniej oceny • częściowa odpowiedź (ocena przez lekarzy): 25% • większy odsetek chorych w grupie z 1 lub 2 poprzednimi terapiami kontynuował leczenie pazopanibem w porównaniu do pacjentów leczonych wcześniej więcej niż 2 lekami celowanymi: 50% vs 27%, p = 0,04 • większy odsetek chorych w grupie średniego ryzyka kontynuował leczenie pazopanibem w porównaniu do pacjentów z grupy niskiego ryzyka wg MSKCC: 56% vs 27%, p = 0,002 • większy odsetek chorych z niepowodzeniem 1 wcześniejszego leczenia osiągnął odpowiedź częściową niż w grupie z niepowodzeniem > 1 poprzedniej terapii: 42% vs 18%, p = 0,02 • PFS: mediana 71 dni (zakres: 36-198)
<i>Tan 2012</i>	<ul style="list-style-type: none"> • 9 (64%) było leczonych pazopanibem przez co najmniej 2 miesiące i poddanych ocenie odpowiedzi na leczenie • częściowa odpowiedź: n = 1 (11%*) • choroba stabilna: n = 5 (56%*) • progresja choroby: n = 3 (33%*) • PFS: mediana 4,0 miesiące 	<ul style="list-style-type: none"> • obserwowane działania niepożądane były w większości 1. lub 2. stopnia ciężkości, w tym: zmęczenie (44%*), zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (33%*), biegunka (22%*), nadciśnienie (22%*), wysypka skórna (11%*), depresja (11%*) i hiponatremia (11%*) • nie zaobserwowano żadnych działań niepożądanych

Doniesienie konferencyjne	Ocena skuteczności	Ocena bezpieczeństwa
danych 3. i 4. stopnia ciężkości oraz zgonów związanych z leczeniem		
I i II linia leczenia lub brak informacji o linii leczenia		
<p><i>Goodman 2010</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • nie przedstawiono oceny skuteczności 	<ul style="list-style-type: none"> • ALT $\geq 3 \times$ GGN: n = 106 (18%) • ALT $\geq 8 \times$ GGN: n = 32 (5%) • 87% przypadków ALT $\geq 3 \times$ GGN wystąpiła podczas pierwszych 18 tygodni leczenia pazopanibem • spośród 106 chorych z ALT $\geq 3 \times$ GGN, u 96 (91%) odnotowano unormowanie aktywności, 7 pacjentów miało ograniczone dane lub brak, a 3 zmarło w wyniku progresji nowotworu • u 32 (30%) pacjentów podczas kontynuowania leczenia nie wystąpiła ponownie zwiększona aktywność ALT • 31 chorych (29%) podczas ponownego leczenia nie wykazywało ponownych przypadków zwiększonej aktywności ALT • w grupie chorych leczonych monoterapią pazopanibu odnotowano 4 przypadki jednoczesnego wzrostu aktywności ALT i stężenia bilirubiny całkowitej, które określono jako uszkodzenie wątroby spowodowane leczeniem • w analizie wszystkich uwzględnionych badań dotyczących pazopanibu (n = 1830 chorych) stwierdzono 2 przypadki niewydolności wątroby prawdopodobnie związane z prowadzonym leczeniem
<p><i>Wolter 2011</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • nie przedstawiono oceny skuteczności 	<ul style="list-style-type: none"> • stężenie TSH: <ul style="list-style-type: none"> ○ > 5 MU/l: n = 167 (29%) ○ 5-10 MU/l: n = 97 (17%) ○ 10-20 MU/l: n = 45 (8%) ○ > 20 MU/l: n = 25 (4%) • niedoczynność tarczycy: <ul style="list-style-type: none"> ○ TSH > 5-10 MU/l i T4 < DGN: n = 19 (3%) ○ TSH > 10 MU/l i T4 < DGN: n = 15 (3%) • nadczynność tarczycy (TSH < 0,3 MU/l i T4 > GGN): n = 8 (1%) • tarczycowa terapia zastępcza: n = 20 (3%) (chorzy z podwyższonym stężeniem TSH) • niedoczynność tarczycy jako działanie niepożądane: n = 26 (4%) – 15 chorych nasilenie 1. stopnia, n = 10 stopnia 2. i n = 1 nieznanego nasilenie • nie odnotowano poważnego upośledzenia funkcji tarczycy

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** liczba chorych poddanych ocenie.

W II i dalszej linii leczenia podczas stosowania pazopanibu obiektywna odpowiedź na terapię kształtowała się na poziomie 20-24%, zaś choroba stabilna i obiektywna odpowiedź 72-77% (*Sarah Cannon Research Institute phase II Trial*). Podobne wartości obserwowano w podgrupach wydzielonych na podstawie stosowanego wcześniej leku (sunitynib lub bewacyzumab). Z kolei w próbie *Tan 2012* czę-

ściową odpowiedź na leczenie odnotowano u 11%, chorobę stabilną u 56%, a progresję choroby u 33%. Przeżycie wolne od progresji choroby różniło się w zależności od badania, największa mediana PFS odnotowano w próbie *Sarah Cannon Research Institute phase II Trial* – 9,23 miesiąca, w *Tan 2012* wynosiła 4 miesiące, a w *Matrana 2011* 71 dni (nieco ponad 2 miesiące). Autorzy podali również, że istotnie więcej chorych kontynuowało leczenie w trakcie ostatniej wizyty pazopanibem w grupie z 1 lub 2 poprzednimi terapiami i grupie średniego ryzyka wg MSKCC niż w przypadku chorych z więcej niż 2 wcześniejszymi lekami celowanymi i z niskim ryzykiem wg MSKCC (odpowiednio $p = 0,04$ i $p = 0,002$). Podano także, że odpowiedź częściowa obserwowana była częściej wśród chorych z niepowodzeniem 1 wcześniejszego leczenia niż kilku poprzednich terapii (42% vs 18%, $p = 0,02$).

W badaniu *Sarah Cannon Research Institute phase II Trial* podano, że większość raportowanych działań niepożądanych była zgodna z profilem bezpieczeństwa pazopanibu z wcześniejszych badań, a najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi o 3. i 4. stopniu ciężkości było zmęczenie (14%), nadciśnienie (11%) i białkomocz (11%). Częstość przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych w analizowanych badaniach wahała się w przedziale 7-10%. W badaniach *Matrana 2011* i *Tan 2012* nie odnotowano zgonów związanych z terapią pazopanibem. W badaniach *Goodman 2010* i *Volter 2011* częstość występowania dysfunkcji tarczycy podczas stosowania pazopanibu była niska (4%), nie odnotowano poważnych przypadków zaburzeń tego narządu. Zaburzenia biochemiczne wątroby były typowe dla pierwszych 4 miesięcy leczenia, w większości odwracalne i przeważnie nie występowały podczas powtórnego rozpoczęcia terapii pazopanibem. Ryzyko wystąpienia niewydolności wątroby było małe (około 1:1000).

2.7 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie doniesienia konferencyjnego *Hawkins 2009*

Doniesienie konferencyjne *Hawkins 2009* przedstawia dane na temat badania, w którym pacjentom z grupy placebo w badaniu *VEG105192* zaproponowano zastosowanie pazopanibu w dawce 800 mg raz dziennie. Do badania włączono 70 pacjentów z grupy placebo oraz jednego pacjenta z grupy pazopanibu. Mediana ekspozycji na pazopanib wyniosła 5,7 miesiąca. Większość zaobserwowanych działań niepożądanych to działania 1. lub 2. stopnia ciężkości. W poniższej tabeli przedstawiono dane liczbowe na temat częstości odnotowanych działań niepożądanych.

Tabela 52. Liczby i odsetki pacjentów z poszczególnymi działaniami niepożądanymi; Hawkins 2009.

Hawkins 2009	Pazopanib N = 71			
	Jakikolwiek stopień ciężkości		3. lub 4. stopień ciężkości	
	n	%	n	%
Nadciśnienie	33*	46%	3*	4%
Zmiana kolorów włosów	28*	39%	0*	0%
Biegunka	27*	38%	1*	1%
Utrata łaknienia	17*	24%	1*	1%
Nudności	17*	24%	0*	0%

* Obliczone na podstawie dostępnych danych.

Najczęstszym działaniem niepożądanym zarówno w jakimkolwiek, jak i w 3. lub 4. stopniu ciężkości było nadciśnienie (odpowiednio: 46% i 4%). U dwóch chorych (3% pacjentów) odnotowano przypadki śmiertelnych działań niepożądanych: nagłej śmierci i krwotoku jelitowo-żołądkowego. Najczęstszymi nieprawidłowościami w parametrach biochemicznych w 3. stopniu ciężkości były: hiponatremia (7%) i wzrost aktywności ALT i AST (odpowiednio: 7% i 6%).

Wyniki te potwierdzają obserwacje z badania VEG105192, w którym jako trzy najczęstsze odnotowano te same działania niepożądane w jakimkolwiek stopniu ciężkości, co w doniesieniu Hawkins 2009, jednakże w innej kolejności (biegunka > nadciśnienie > zmiana koloru włosów). Częstość występowania nadciśnienia była nieco niższa w badaniu VEG105192 w porównaniu do doniesienia Hawkins 2009 (odpowiednio: 40% vs 46%), częstość zmiany koloru włosów była na podobnym poziomie w obu badaniach (38% vs 39%), natomiast częstość występowania przypadków biegunki była większa w głównej publikacji uwzględnionej w ocenie bezpieczeństwa stosowania pazopanibu w porównaniu do odnalezionego dodatkowo doniesienia konferencyjnego: 52% vs 38%. W przypadku działań niepożądanych 3. lub 4. stopnia ciężkości w opisywanym doniesieniu najczęściej odnotowano przypadki nadciśnienia (4%), biegunki i utraty łaknienia (po 1%), natomiast w badaniu VEG105192 najczęściej raportowano występowanie nadciśnienia (13%), biegunki (11%) i astenii (8%). Działania niepożądane 3. lub 4. stopnia ciężkości znacznie częściej występowały w badaniu VEG105192, jednakże może to być spowodowane dłuższą ekspozycją na pazopanib w porównaniu do czasu leczenia w Hawkins 2009 (7,4 vs 5,7 miesiąca).

2.8 Bezpieczeństwo pazopanibu – zbiorcze wyniki badań VEG105192 i VEG102616

Ze względu na podobny rodzaj i okres stosowania interwencji w badaniach VEG105192 i VEG102616 zdecydowano się na zestawienie częstości działań niepożądanych odnotowanych podczas stosowania pazopanibu w obu badaniach, a następnie obliczenie średniego ważonego odsetka pacjentów z poszczególnymi działaniami niepożądanymi. Dane na temat działań niepożądanych zaobserwowanych w obu badaniach oraz obliczone średnie ważne odsetki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 53. Liczby i odsetki pacjentów z poszczególnymi działaniami niepożądanymi; VEG105192 (Sternberg 2010) i VEG102616 (Hutson 2010).

Rodzaj działania niepożądanego	VEG105192 (N = 290)				Hutson 2010 (N = 225)				Średni ważony odsetek (95% CI)	
	Jakikolwiek stopień ciężkości		3. lub 4. stopień ciężkości		Jakikolwiek stopień ciężkości		3. lub 4. stopień ciężkości		Jakikolwiek	3. lub 4.
	n	%	n	%	n	%	n	%		
Jakikolwiek działanie niepożądane	b.d.	b.d.	116*	40,0	221	98,0	119	53,0*	-	46% (41%; 50%)
Biegunka	152	52,0	11	3,8*	142	63,0	9	4,0*	58% (47%; 68%)	4% (3%; 6%)
Zmęczenie	55	19,0	7	2,4*	103	46,0	11	5,0*	32% (9%; 60%)	3,6% (2,1%; 5,3%)
Zmiana koloru włosów	109	38,0	1	0,3*	97	43,0	0	0,0*	40% (36%; 44%)	0,3% (0,01%; 0,95%)
Nudności	74	26,0	2	0,7*	94	42,0	2	0,9*	33% (19%; 50%)	0,95% (0,30%; 1,97%)
Nadciśnienie	115	40,0	13	4,5*	93	41,0	20	9,0*	40% (36%; 45%)	7% (3%; 12%)
Utrata łaknienia	65	22,0	6	2,1*	54	24,0	2	0,9*	23% (20%; 27%)	1,7% (0,8%; 3,0%)
Ból głowy	30	10,0	0	0,0*	44	20,0	0	0,0*	15% (7%; 25%)	-
Wymioty	61	21,0	7	2,4*	45	20,0	2	0,9*	21% (17%; 24%)	1,9% (0,9%; 3,2%)
Ból brzucha	32	11,0	6	2,1*	36	16,0	7	3,0*	13% (10%; 16%)	2,7% (1,5%; 4,2%)
Wzrost aktywności ALT	152	53,0	35	12,0*	32	14,0	14	6,0*	32% (3%; 72%)	9% (4%; 16%)
Wzrost aktywności AST	152	53,0	23	8,0*	28	12,0	9	4,0*	31% (2%; 73%)	6% (3%; 10%)
Wzrost poziomu bilirubiny całkowitej	102	36,0	9	3,0*	63	28,0	2	0,9*	32% (25%; 39%)	2,1% (0,5%, 4,8%)
Limfocytopenia	86	31,0	12	4,1*	102	46,0	21	9,0*	37% (23%; 53%)	7% (2%; 13%)

Rodzaj działania niepożądanego	VEG105192 (N = 290)				Hutson 2010 (N = 225)				Średni ważony odsetek (95% CI)	
	Jakikolwiek stopień ciężkości		3. lub 4. stopień ciężkości		Jakikolwiek stopień ciężkości		3. lub 4. stopień ciężkości		Jakikolwiek	3. lub 4.
	n	%	n	%	n	%	n	%		
Leukopenia	103	37,0	0	0,0*	77	35,0	3	1,0*	35% (31%; 39%)	0,57% (0,03%; 2,82%)
Neutropenia	94	34,0	4	1,4*	61	27,0	8	4,0*	30% (26%; 34%)	2,4% (1,3%; 3,9%)
Trombocytope- nia	89	32,0	3	1,0*	57	26,0	6	3,0*	28% (25%; 32%)	1,8% (0,9%; 3,2%)
Hiponatremia	86	31,0	15	5,0*	83	37,0	18	8,0*	33% (26%; 40%)	7% (5%; 9%)

* Obliczone na podstawie dostępnych danych.

Uzyskane częstości ważone występowania poszczególnych działań niepożądanych na podstawie obu analizowanych badań pozwalają stwierdzić, że najczęstszymi działaniami w jakimkolwiek stopniu ciężkości podczas stosowania pazopanibu były: biegunka (58% chorych [95% CI: 47%; 68%]), zmiana koloru włosów (40% [95% CI: 36%; 60%]) i nadciśnienie (40% [95% CI: 36%; 45%]). Natomiast spośród działań niepożądanych w 3. lub 4. stopniu ciężkości najczęściej odnotowywanymi były: wzrost aktywności ALT (9% pacjentów [95% CI: 4%; 16%]), limfocytopenia (7% [95% CI: 2%; 13%]), hiponatremia (7% [95% CI: 5%; 9%]) oraz nadciśnienie (7% [95% CI: 3%; 12%]).

W badaniu VEG102616 podano informację na temat częstości występowania wszystkich działań niepożądanych w jakimkolwiek stopniu ciężkości (221 chorych [98%]) oraz wszystkich działań niepożądanych w 3. lub 4. stopniu ciężkości (119 pacjentów [53%]). Częstość występowania jakichkolwiek działań niepożądanych 3. lub 4. stopnia ciężkości w badaniu VEG105192 była niższa i wynosiła 40% (116 chorych). W badaniu tym nie podano natomiast informacji o częstości występowania jakichkolwiek działań niepożądanych bez względu na stopień ciężkości.

W obu porównywanych badaniach jednym z najczęstszych działań niepożądanych w jakimkolwiek stopniu ciężkości była biegunka (52% w badaniu VEG105192 i 63% w badaniu VEG102616). Dwa pozostałe najczęstsze działania niepożądane w badaniu VEG105192 to: wzrost aktywności ALT i AST (po 53%), natomiast w badaniu VEG102616 zmęczenie i zmiana koloru włosów (odpowiednio: 46% i 43%). Podobną częstość (różnica mniej niż 10%) w obu badaniach odnotowano w przypadku: zmiany koloru włosów, nadciśnienia, utraty łaknienia, wymiotów, leukopenii, neutropenii, trombocytopenii oraz hiponatremii. Częściej w badaniu VEG105192 występował wzrost aktywności ALT i AST oraz wzrost poziomu bilirubiny całkowitej, natomiast działania niepożądane występujące częściej w badaniu VEG102616 to: biegunka, zmęczenie, nudności, ból głowy, ból brzucha i limfocytopenia.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi w 3. lub 4. stopniu ciężkości w badaniu *VEG105192* były: wzrost aktywności ALT (12%), wzrost aktywności AST (8%) oraz hiponatremia (5%). Hiponatremia była także jednym z trzech najczęstszych działań niepożądanych w 3. lub 4. stopniu ciężkości w badaniu *VEG102616* (8%), natomiast pozostałe dwa to: limfocytopenia i nadciśnienie (oba 9%). Podobną częstość występowania (różnica mniej niż 1%) w analizowanych badaniach odnotowano w przypadku: bólu brzucha, bólu głowy, nudności, zmiany koloru włosów i biegunki. Więcej przypadków działań niepożądanych w postaci zmęczenia, nadciśnienia, limfocytopenii, leukopenii, neutropenii, trombocytopenii i hiponatremii zaobserwowano w badaniu *VEG102616*, natomiast w badaniu *VEG105192* częściej występował wzrost poziomu bilirubiny całkowitej, wzrost aktywności ALT i AST, wymioty i utrata łaknienia.

2.9 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego **Votrient®**

Ocenę bezpieczeństwa stosowania i tolerancji pazopanibu u pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym (całkowita liczba pacjentów $n = 586$) przeprowadzono na podstawie danych zebranych w kluczowym badaniu u pacjentów z rakiem nerki (VEG105192, $n = 290$), w badaniu będącym przedłużeniem poprzedniego badania (VEG107769, $n = 71$) oraz w uzupełniającym badaniu II fazy (VEG102616, $n = 225$).

Najważniejsze ciężkie działania niepożądane obejmowały: przemijające napady niedokrwienne, udar niedokrwienno mózgu, niedokrwienie mięśnia sercowego, zaburzenia czynności serca, perforacje i przetoki w przewodzie pokarmowym, wydłużenie odstępu QT oraz krwotoki z płuc, z przewodu pokarmowego i do mózgu, przy czym wszystkie te działania niepożądane obserwowano u $< 1\%$ leczonych pacjentów.

Do zdarzeń prowadzących do zgonu, które uznano za potencjalnie związane ze stosowaniem pazopanibu, należały: krwotok z przewodu pokarmowego, krwotok z płuc/krwiopłucie, zaburzenia czynności wątroby, perforacja przewodu pokarmowego i udar niedokrwienno mózgu.

Do najczęstszych działań niepożądanych (występujących u co najmniej 10% pacjentów) dowolnego stopnia należały: biegunka, zmiana koloru włosów, nadciśnienie tętnicze, nudności, uczucie zmęczenia, jadłowstręt, wymioty, zaburzenia smaku, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej.

W poniższej tabeli wymieniono związane z leczeniem działania niepożądane wszystkich stopni, które obserwowano u pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym lub w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu, uporządkowane zgodnie z terminologią MedDRA według grup układowo-narządowych częstości występowania i stopnia ciężkości. Przyjęto następującą konwencję klasyfikacji częstości występowania:

- Bardzo często $\geq 1/10$;
- Często $\geq 1/100$ do $< 1/10$;
- Niezbyt często $\geq 1/1000$ do $< 1/100$;
- Rzadko $\geq 1/10000$ do $< 1/1000$;
- Bardzo rzadko $< 1/10000$;
- Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Kategorie zostały przypisane na podstawie danych dotyczących bezwzględnych częstości określonych zdarzeń w badaniach klinicznych. W obrębie każdej grupy układowo-narządowej objawy niepożądane

o określonej częstości występowania są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem (*ChPL* *Votrient 2011*).

Tabela 54. Zestawienie działań niepożądanych związanych ze stosowaniem pazopanibu na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego *Votrient*.

Klasa układowo-narządowa	Częstość występowania (wszystkie stopnie)	Działania niepożądane	Wszystkich stopni n (%)	Stopnia 3. n (%)	Stopnia 4. n (%)
Zakażenia i zakażenia pasożytnicze	Niezbyt często	Zakażenia (z neutropenią lub bez neutropenii) [†]	nieznana	nieznana	nieznana
	Często	Małopłytkowość	25 (4%)	3 (< 1%)	3 (< 1%)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	Neutropenia	17 (3%)	4 (< 1%)	2 (< 1%)
	Często	Leukopenia	14 (2%)	1 (< 1%)	0
Zaburzenia endokrynologiczne	Często	Niedoczynność tarczycy	23 (4%)	0	0
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Zmniejszenie łaknienia ^e	122 (21%)	6 (1%)	0
	Niezbyt często	Hipofosfatemia	4 (< 1%)	2 (< 1%)	0
	Niezbyt często	Hipomagnezemia	3 (< 1%)	0	0
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Zaburzenia smaku ^c	92 (16%)	0	0
	Często	Bóle głowy	41 (7%)	0	0
	Często	Zawroty głowy	19 (3%)	0	1 (< 1%)
	Często	Senność	12 (2%)	1 (< 1%)	0
	Często	Parestezje	12 (2%)	2 (< 1%)	0
	Niezbyt często	Obwodowa neuropatia czuciowa	5 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Niedoczulica	4 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Przemijający napad niedokrwienny	3 (< 1%)	2 (< 1%)	0
	Niezbyt często	Zdarzenia naczyniowo-mózgowe	1 (< 1%)	0	1 (< 1%)
	Niezbyt często	Udar niedokrwienny mózgu	1 (< 1%)	0	0
Zaburzenia oka	Niezbyt często	Odbarwienia rzęs	3 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Rzadkoskurcz	3 (< 1%)	0	0
Zaburzenia serca	Niezbyt często	Zaburzenia czynności serca	4 (< 1%)	1 (< 1%)	1 (< 1%)
	Niezbyt często	Zawał mięśnia sercowego	2 (< 1%)	0	2 (< 1%)
	Niezbyt często	Niedokrwienie mięśnia sercowego	1 (< 1%)	1 (< 1%)	0
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	Nadciśnienie tętnicze	225 (38%)	34 (6%)	0
	Często	Uderzenia gorąca	11 (2%)	0	0
	Niezbyt często	Rumieniec	5 (< 1%)	0	0

Klasa układowo-narządowa	Częstość występowania (wszystkie stopnie)	Działania niepożądane	Wszystkich stopni n (%)	Stopnia 3. n (%)	Stopnia 4. n (%)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niezbyt często	Krwotok	1 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Przełom nadciśnieniowy	1 (< 1%)	0	1 (< 1%)
	Często	Krwawienie z nosa	16 (3%)	0	0
	Często	Chrypka	15 (3%)	0	0
	Niezbyt często	Zatorowość płucna	4 (< 1%)	1 (< 1%)	3 (< 1%)
	Niezbyt często	Krwioplucie	3 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Krwotok z płuc	1 (< 1%)	0	0
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka	286 (49%)	19 (3%)	2 (< 1%)
	Bardzo często	Nudności	161 (27%)	3 (< 1%)	0
	Bardzo często	Wymioty	89 (15%)	7 (1%)	1 (< 1%)
	Bardzo często	Ból brzucha ^a	60 (10%)	8 (1%)	0
	Często	Objawy dyspeptyczne	24 (4%)	2 (< 1%)	0
	Często	Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej	24 (4%)	0	0
	Często	Wiatry	20 (3%)	0	0
	Często	Wzdęcie brzucha	15 (3%)	0	0
	Niezbyt często	Owrzodzenia w jamie ustnej	4 (< 1%)	1 (< 1%)	0
	Niezbyt często	Częste wypróżnienia	3 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Krwotok z przewodu pokarmowego	3 (< 1%)	1 (< 1%)	0
	Niezbyt często	Krwotok z odbytnicy	3 (< 1%)	1 (< 1%)	0
	Niezbyt często	Perforacja jelita grubego	2 (< 1%)	1 (< 1%)	0
	Niezbyt często	Krwotok z jamy ustnej	2 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Przetoka jelitowo-skinna	1 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Wymioty krwawe	1 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Obecność krwi w kale	1 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Krwotok z żyłaków odbytu	1 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Perforacja jelita krętego	1 (< 1%)	0	1 (< 1%)
	Niezbyt często	Smoliste stolce	1 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Krwotok z przełyku	1 (< 1%)	0	1 (< 1%)
	Niezbyt często	Zapalenie trzustki	1 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Zapalenie otrzewnej	1 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Krwotok zaotrzewnowy	1 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Krwotok z górnego odcinka przewodu pokarmowego	1 (< 1%)	0	0
	Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Zaburzenia czynności wątroby	20 (3%)	6 (1%)
Często		Hiperbilirubinemia	18 (3%)	2 (< 1%)	1 (< 1%)

Klasa układowo-narządowa	Częstość występowania (wszystkie stopnie)	Działania niepożądane			
		Wszystkich stopni n (%)	Stopnia 3. n (%)	Stopnia 4. n (%)	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Hepatotoksyczność	5 (< 1%)	3 (< 1%)	0
	Niezbyt często	Żółtaczką	2 (< 1%)	1 (< 1%)	0
	Niezbyt często	Niewydolność wątroby	1 (< 1%)	0	1 (< 1%)
	Niezbyt często	Zapalenie wątroby	1 (< 1%)	1 (< 1%)	0
	Bardzo często	Zmiana koloru włosów	231 (39%)	1 (< 1%)	0
	Często	Wysypka	52 (9%)	3 (< 1%)	0
	Często	Łysienie	50 (9%)	0	0
	Często	Zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej	43 (7%)	7 (1%)	0
	Często	Hipopigmentacja skóry	25 (4%)	0	0
	Często	Rumień	15 (3%)	0	0
	Często	Świąd	13 (2%)	0	0
	Często	Odbarwienie skóry	13 (2%)	0	0
	Często	Suchość skóry	12 (2%)	0	0
	Często	Nadmierna potliwość	9 (2%)	0	0
	Niezbyt często	Reakcje nadwrażliwości na światło	7 (1%)	0	0
	Niezbyt często	Złuszczenie skóry	7 (1%)	0	0
	Niezbyt często	Wysypka pęcherzykowa	3 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Uogólniony świąd	2 (< 1%)	1 (< 1%)	0
	Niezbyt często	Wysypka grudkowa	2 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Rumień podeszwowy	1 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Wysypka rumieniowa	1 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Wysypka uogólniona	1 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Wysypka plamista	1 (< 1%)	0	0
Niezbyt często	Wysypka z towarzyszącym świądem	1 (< 1%)	0	0	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Bóle mięśniowe	15 (3%)	2 (< 1%)	0
	Często	Kurcze mięśniowe	12 (2%)	0	0
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Białkomocz	40 (7%)	5 (< 1%)	0
	Niezbyt często	Krwotok z dróg moczowych	1 (< 1%)	0	0
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	Obfite krwawienia miesięczne	1 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Nieregularne krwawienia	1 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Krwotok z pochwy	1 (< 1%)	0	0
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Uczucie zmęczenia	139 (24%)	16 (3%)	0
	Często	Oslabienie	41 (7%)	8 (1%)	0
	Często	Zapalenie błon śluzowych	27 (5%)	2 (< 1%)	0

Klasa układowo-narządowa	Częstość występowania (wszystkie stopnie)	Działania niepożądane	Wszystkich stopni n (%)	Stopnia 3. n (%)	Stopnia 4. n (%)
Badania diagnostyczne	Często	Obrzęki ^b	19 (3%)	0	0
	Często	Ból w klatce piersiowej	14 (2%)	2 (< 1%)	0
	Niezbyt często	Zaburzenia ze strony błon śluzowych	1 (< 1%)	0	0
	Bardzo często	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alani- nowej	83 (14%)	28 (5%)	4 (< 1%)
	Bardzo często	Zwiększenie aktywności aminotransferazy aspa- raginianowej	72 (12%)	17 (3%)	3 (< 1%)
	Często	Zmniejszenie masy ciała	38 (6%)	2 (< 1%)	0
	Często	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	13 (2%)	2 (< 1%)	0
	Często	Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	11 (2%)	1 (< 1%)	1 (< 1%)
	Często	Zmniejszenie liczby krwinek białych we krwi ^d	10 (2%)	1 (< 1%)	0
	Często	Zwiększenie aktywności lipazy	9 (2%)	4 (< 1%)	1 (< 1%)
	Często	Zwiększenie ciśnienia tętniczego	6 (1%)	0	0
	Często	Zwiększenie stężenia tyreotropiny we krwi	6 (1%)	0	0
	Często	Zwiększenie aktywności gamma- glutamylotransferazy	6 (1%)	1 (< 1%)	1 (< 1%)
	Często	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	6 (1%)	2 (< 1%)	0
	Niezbyt często	Aminotransferaza aspa- raginianowa	5 (< 1%)	2 (< 1%)	0
	Niezbyt często	Zwiększenie stężenia mocznika we krwi	5 (< 1%)	1 (< 1%)	0
	Niezbyt często	Wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie	5 (< 1%)	1 (< 1%)	0
	Niezbyt często	Zwiększenie aktywności amylazy we krwi	4 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Zmniejszenie stężenia glukozy we krwi	4 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Aminotransferaza alani- nowa	3 (< 1%)	2 (< 1%)	0
	Niezbyt często	Zwiększenie aktywności aminotransferaz	3 (< 1%)	1 (< 1%)	0
	Niezbyt często	Zwiększenie rozkurczowego ciśnienia tętniczego	2 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Nieprawidłowe wyniki	2 (< 1%)	0	0

Klasa układowo-narządowa	Częstość występowania (wszystkie stopnie)	Działania niepożądane	Wszystkich stopni (%)	Stopnia 3. n (%)	Stopnia 4. n (%)
		badań czynności tarczycy			
	Niezbyt często	Zwiększenie skurczowego ciśnienia tętniczego	1 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby	1 (< 1%)	0	0

† działania niepożądane związane z leczeniem uzyskane po wprowadzeniu produktu do obrotu (dane pochodzące ze zgłoszeń spontanicznych i zebrane w trakcie wszystkich badań klinicznych z zastosowaniem pazopanibu);

^a Bóle brzucha, bóle w górnej części brzucha i bóle w dolnej części brzucha;

^b Obrzęki, obrzęki obwodowe, obrzęki oczu, obrzęki miejscowe i obrzęk twarzy;

^c Zaburzenia smaku, zanik smaku i osłabienie smaku;

^d Zmniejszenie liczby krwinek białych, zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych i zmniejszenie liczby leukocytów;

^e Zmniejszenie łaknienia i jadłowstręt.

2.10 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa pazopanibu na podstawie informacji Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, *European Medicines Agency* oraz *Food and Drug Administration*

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania pazopanibu w leczeniu chorych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (RCC, z ang. *Renal Cell Carcinoma*), przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych 3 agencji rządowych zajmujących się wydawaniem zezwoleń na dopuszczenie leków do obrotu: polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

Na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono żadnych informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania produktu *Votrient* (substancja czynna: chlorowodorek pazopanibu).

W danych przedstawionych przez *Food and Drug Administration* podkreślono, że w badaniach klinicznych preparatu *Votrient* odnotowano przypadki ciężkich i śmiertelnych uszkodzeń wątroby. Wobec tego podczas terapii ważne jest monitorowanie funkcji wątroby i w razie konieczności redukcja dawki, przerwanie bądź zaprzestanie leczenia.

Bezpieczeństwo preparatu *Votrient* zostało ocenione na podstawie badań z zastosowaniem monoterapii pazopanibem u 977 pacjentów, wśród których u 586 chorych występował rak nerkowokomórkowy. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi ($\geq 20\%$) podczas mediany ekspozycji na pazopanib wynoszącej 7,4 miesiąca (0,1-27,6 miesiąca) były: biegunka, nadciśnienie, zmiana koloru włosów, nudności, zmęczenie, utrata łaknienia i wymioty.

Wszystkie przedstawione poniżej dane oparto na charakterystyce produktu *Votrient* opracowanej w 2009 roku przez *Food Drug Administration* (FDA 2009) i jej aktualizacji z 2012 roku (FDA 2012).

Potencjalne działania niepożądane związane z przyjmowaniem preparatu *Votrient* to hepatotoksyczność, wydłużenie odcinka QT, *torsade de pointes*, epizody krwotoczne, przypadki zakrzepicy tętniczej oraz perforacje i przetoki układu pokarmowego.

Dane przedstawione poniżej odzwierciedlają działania niepożądane, które zaobserwowano u 290 chorych na raka nerkowokomórkowego, uczestniczących w badaniu z randomizacją, podwójnym zaślepieniem i kontrolą placebo – VEG105192. Mediana okresu leczenia w badaniu wynosiła 7,4 mie-

siąca (0-23 miesięcy) dla pacjentów otrzymujących preparat *Votrient* i 3,8 miesiąca dla chorych przyjmujących placebo. 36% pacjentów wymagało przerwania dawkowania leku *Votrient*, natomiast u 36% chorych konieczna była redukcja jego dawki.

W poniższej tabeli przedstawiono najczęstsze działania niepożądane występujące u więcej niż 10% chorych leczonych produktem *Votrient*.

Tabela 55. Zestawienie działań niepożądanych związanych ze stosowaniem preparatu *Votrient* (FDA 2012).

Działania niepożądane	Votrient (N = 290)			Placebo (N = 145)		
	Jakikolwiek stopień ciężkości ^a	3. stopień ciężkości	4. stopień ciężkości	Jakikolwiek stopień ciężkości ^a	3. stopień ciężkości	4. stopień ciężkości
	%	%	%	%	%	%
Biegunka	52	3	<1	9	<1	0
Nadciśnienie	40	4	0	10	<1	0
Zmiana koloru włosów	38	<1	0	3	0	0
Nudności	26	<1	0	9	0	0
Utrata łaknienia	22	2	0	10	<1	0
Wymioty	21	2	<1	8	2	0
Zmęczenie	19	2	0	8	1	1
Astenia	14	3	0	8	0	0
Ból brzucha	11	2	0	1	0	0
Ból głowy	10	0	0	5	0	0

^a National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, wersja 3.

Innymi działaniami niepożądanymi w jakimkolwiek stopniu ciężkości, które występowały częściej w grupie chorych leczonych produktem *Votrient* niż placebo z częstością mniej niż 10% były: łysienie (odpowiednio: 8% vs < 1%), ból w klatce piersiowej (5% vs 1%), zaburzenia smaku (8% vs < 1%), niestrawność (5% vs < 1%), obrzęk twarzy (1% vs 0%), zespół ręka-stopa (6% vs < 1%), białkomocz (9% vs 0%), wysypka (8% vs 3%), depigmentacja skóry (3% vs 0%) oraz utrata wagi (9% vs 3%).

W kolejnej tabeli przedstawiono wybrane zaburzenia parametrów hematologicznych i biochemicznych, które obserwowano z częstością > 10% u chorych leczonych pazopanibem i występujące częściej (≥ 5%) u pacjentów przyjmujących pazopanib w porównaniu do grupy kontrolnej.

Tabela 56. Zestawienie zaburzeń hematologicznych i biochemicznych związanych ze stosowaniem preparatu *Votrient* (FDA 2012).

Parametr biochemiczny	Votrient (N = 290)			Placebo (N = 145)		
	Jakikolwiek stopień ciężkości ^a	3. stopień ciężkości	4. stopień ciężkości	Jakikolwiek stopień ciężkości ^a	3. stopień ciężkości	4. stopień ciężkości
	%	%	%	%	%	%
Hematologiczne						
Leukopenia	37	0	0	6	0	0
Neutropenia	34	1	<1	6	0	0
Trombocytopenia	32	<1	<1	5	0	<1
Limfocytopenia	31	4	<1	24	1	0
Biochemiczne						
Wzrost aktywności ALT	53	10	2	22	1	0
Wzrost aktywności AST	53	7	<1	19	<1	0
Wzrost poziomu glukozy	41	<1	0	33	1	0
Wzrost poziomu bilirubiny całkowitej	36	3	<1	10	1	<1
Obniżenie poziomu fosforu	34	4	0	11	0	0
Obniżenie poziomu sodu	31	4	1	24	4	0
Obniżenie poziomu magnezu	26	<1	1	14	0	0
Obniżenie poziomu glukozy	17	0	<1	3	0	0

^a National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, wersja 3.

Toksyczność wątroby. W kontrolowanych próbach klinicznych więcej niż 3-krotny wzrost aktywności ALT ponad górną granicę wartości prawidłowych zaobserwowano u 18% pacjentów z grupy stosującej *Votrient* i u 3% chorych z grupy placebo. Więcej niż 10-krotny wzrost aktywności ALT względem górnej wartości normy raportowano u 4% chorych leczonych produktem *Votrient* i u mniej niż 1% pacjentów z grupy kontrolnej. Współtowarzyszenie wzrostu ALT (> 3 x górna granica normy) i wzrostu poziomu bilirubiny (> 2 x górna granica normy) przy braku znaczącego wzrostu poziomu fosfatazy alkalicznej (> 3 x górna granica normy) występowało u 2% (5/290) chorych z grupy ocenianej interwencji i 1% (2/145) pacjentów w kontroli (FDA 2012).

Nadciśnienie tętnicze. U 40% (115/290) pacjentów przyjmujących preparat *Votrient* w porównaniu do 10% (15/145) chorych z grupy placebo wystąpiło nadciśnienie. Działanie to w 3. stopniu ciężkości

raportowano u 4% (13/290) pacjentów przyjmujących ocenianą interwencję i < 1% (1/145) w grupie placebo. Większość przypadków nadciśnienia kontrolowano za pomocą leków przeciwnadciśnieniowych lub redukcji dawki stosowanego leczenia. Mniej niż 1% pacjentów z powodu nadciśnienia musiało zakończyć leczenie produktem Votrient. W całej populacji poddanej ocenie bezpieczeństwa (N = 586) tylko u jednego pacjenta odnotowano przypadek przełomu nadciśnieniowego (FDA 2009).

Wydłużenie odcinka QT i torsade de pointes. Wydłużenie odcinka QT (≥ 500 ms) zidentyfikowano u 3 spośród 290 chorych (1%) leczonych produktem Votrient w porównaniu do braku takich zdarzeń w grupie placebo. *Torsade de pointes* odnotowano u 1% (2/586) pacjentów leczonych omawianą interwencją (FDA 2012).

Zaburzenia czynności serca. Do działań niepożądanych tego typu zaliczono: zmniejszenie frakcji wyrzutowej serca (LVEF, z ang. *left ventricular ejection fraction*) i zastoinową niewydolność serca. W badaniach klinicznych zaburzenia czynności serca wystąpiły u 4/586 (0,6%) pacjentów bez rutynowych pomiarów LVEF w trakcie badania (FDA 2012).

Epizody zakrzepicy tętniczej. To działanie niepożądane w postaci zawału lub niedokrwienia mięśnia sercowego [5/290 (2% chorych)], epizodów naczyniowych mózgu [1/290 (< 1% chorych)] albo przemijających ataków niedokrwienych [4/290 (1% chorych)] było częstsze w grupie chorych przyjmujących Votrient w porównaniu do grupy placebo (0/145 dla każdego z działań). Ogółem w badaniach klinicznych epizody zakrzepicy tętniczej doprowadziły do zgonu 2 (0,3%) spośród 586 pacjentów (FDA 2012).

Epizody zakrzepowo-zatorowe żył. Działania niepożądane tego typu występowały z u takiego samego odsetka chorych (1%) w grupie pazopanibu i placebo. Nie odnotowano żadnych przypadków śmiertelnych z powodu zatorowości płucnej (FDA 2012).

Perforacja przewodu pokarmowego i przetoka. Ogółem w badaniach klinicznych perforację przewodu pokarmowego i przetokę odnotowano u 5/586 (0,9%) pacjentów z Opisywane działania niepożądane prowadziły do zgonu u 2 (0,3%) z 586 chorych (FDA 2012).

Przypadki krwotoków. W ocenianej populacji chorych z RCC (N = 586) odnotowano 5 (0,9%) przypadków krwotoków prowadzących do zgonu. Przynajmniej 1 przypadek krwotoku odnotowano u 13% (37/290) chorych w grupie chorych stosujących Votrient i 5% (7/145) pacjentów z grupy placebo. Najczęstszymi przypadkami krwotoków w grupie omawianej interwencji były: krwiomocz (4%), krwawienie z nosa (2%), krwioplucie (2%) i krwotok z odbytnicy (1%). U 9 pacjentów, spośród 37 leczonych produktem Votrient oraz doświadczających epizodów krwotocznych, występowały poważne

działania niepożądane w postaci krwotoków płucnych, przewodu pokarmowego i układu moczowo-płciowego. 1% (4/290) chorych leczonych produktem Votrient zmarł z powodu krwotoków w porównaniu do braku zgonów z tego powodu w grupie placebo. W całej populacji poddanej ocenie bezpieczeństwa (N = 586) krwotoki mózgowo i wewnątrzczaszkowe obserwowano u < 1% (2/586) chorych poddanych terapii produktem Votrient (FDA 2012).

Niedoczynność tarczycy. W badaniu klinicznym z randomizacją niedoczynność tarczycy, potwierdzona równocześnie przez zwiększenie stężenia hormonów TSH i T4, wystąpiła u 7% (19/290) pacjentów w grupie pazopanibu w porównaniu do braku takiego przypadku w grupie placebo. Łącznie w badaniach klinicznych dotyczących tego leku częstość występowania niedoczynności tarczycy jako działania niepożądanego wynosiła 4% (26/586 chorych) (FDA 2012).

Biegunka. Była częstym działaniem niepożądanym i występowała głównie w stopniu łagodnym i umiarkowanym. Pacjentów należy powiadomić o sposobach opanowania biegunki w stopniu łagodnym oraz o możliwościach leczenia biegunki umiarkowanej i ciężkiej, które mogą zminimalizować jej skutki (FDA 2012).

Białkomocz. To działanie niepożądane odnotowano u 27 (9%) pacjentów leczonych produktem Votrient w kontrolowanej próbie klinicznej. U 2 chorych białkomocz doprowadził do zakończenia leczenia omawianą interwencją (FDA 2012).

Wzrost poziomu lipazy. W badaniu klinicznym z pojedynczym ramieniem wzrost wartości lipazy zaobserwowano u 27% (48/181) chorych. Zwiększenie aktywności lipazy jako działanie niepożądane raportowano u 10 (4%) chorych. Działanie to w 3. stopniu ciężkości odnotowano u 6 pacjentów, natomiast w 4. stopniu u 1 chorego. W badaniach klinicznych preparatu Votrient z udziałem chorych na raka nerkowokomórkowego zapalenie trzustki obserwowano u mniej niż 1% pacjentów (4/586).

Odma płucna. W badaniu klinicznym z randomizacją odmę płucną odnotowano u 2/290 pacjentów w grupie pazopanibu, natomiast w grupie placebo nie odnotowano żadnego takiego przypadku (FDA 2012).

Na stronach internetowych Europejskiej Agencji Leków (EMA) odnaleziono jedno opracowanie wtórne opisujące wyniki badań klinicznych dotyczących identyfikacji dawki oraz oceny efektywności klinicznej pazopanibu w leczeniu chorych z zaawansowanym rakiem nerki: *Nieto 2011*.

We badaniu *Nieto 2011* przedstawiono dane dotyczące oceny bezpieczeństwa pazopanibu w populacji 586 chorych z rakiem nerkowokomórkowym (RCC), którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę

leku w jednym z 3 badań klinicznych: badaniu III fazy z randomizacją, kontrolą placebo i podwójnym zaślepieniem (VEG105192), w dodatkowej fazie tego badania (VEG107769) lub w uzupełniającej próbie II fazy (VEG102616). Mediana czasu ekspozycji na pazopanib wyniosła około 7,4 miesiąca (w tym również przypadki chorych, którzy przerwali leczenie).

Do najczęstszych działań niepożądanych jakiegokolwiek stopnia nasilenia, związanych z terapią produktem Votrient, zaliczono: biegunkę (występującą u 49% pacjentów), zmianę koloru włosów (39%), nadciśnienie tętnicze (38%), nudności (27%), zmęczenie (24%), zaburzenia łaknienia (21%), wymioty (15%), zaburzenia smaku (16%), zwiększenie aktywności enzymów ALT i AST (odpowiednio 14% i 12%) oraz ból brzucha (10%).

Poważne działania niepożądane (SAEs, z ang. *serious adverse events*) odnotowano u 24% i 19% chorych odpowiednio w grupach z pazopanibem i placebo. Biegunka (2%), niedokrwistość (1%), nieprawidłowa czynność wątroby ($\leq 1\%$), hepatotoksyczność (1%), nadciśnienie tętnicze ($< 1\%$) i wymioty (1%) były poważnymi działaniami niepożądanymi raportowanymi przez co najmniej 2 chorych otrzymujących pazopanib. Natomiast najważniejszymi SAEs związanymi z leczeniem produktem Votrient i odnotowanymi u $\geq 1\%$ chorych były: przemijający niedokrwienny atak serca, udar i zawał niedokrwienny, zaburzenia pracy serca, perforacja przewodu pokarmowego z przetoką, wydłużenie odcinka QT, a także krwotoki: płucny, mózgowy i z przewodu pokarmowego.

Według danych EMA częstość występowania SAEs prowadzących do zgonu była zbliżona w grupie pazopanibu i placebo (odpowiednio 4% vs 3%). W grupie pazopanibu SAEs prowadzące do zgonu odnotowano u 9 pacjentów, w tym 4 przypadki uznano za związane z podawanym lekiem. Były to następujące poważne działania niepożądane: nieprawidłowa czynność wątroby, krwotok z odbytu, zapalenie otrzewnej i udar niedokrwienno. Natomiast w grupie placebo, żaden z 3 przypadków SAEs prowadzących do zgonu nie był związany z podawaną interwencją. Ogółem w badaniach klinicznych, do daty odcięcia danych, odsetek zgonów z powodu SAEs w grupach pazopanibu wyniósł 3%. Siedem zgonów oceniono jako związane z leczeniem.

W badaniach klinicznych dotyczących pazopanibu obserwowano również inne zdarzenia o szczególnym znaczeniu (z ang. *events of special interest*). Zaliczono do nich:

- hepatotoksyczność, zdefiniowaną jako zaburzenia wątroby (w tym również przypadki śmiertelne odnotowane w trakcie leczenia pazopanibem);
- nadciśnienie tętnicze lub zaostrzenie jego objawów – występujące u 40% vs 10% pacjentów odpowiednio w grupie pazopanibu i placebo w próbie VEG105192;

- wydłużenie odcinka QT: powyżej 500 msec. raportowane przez 10 na 558 pacjentów z wykonanym pomiarem po rozpoczęciu leczenia *torsade de pointes*; dodatkowo odnotowano jeden przypadek nagłego zgonu w grupie pazopanibu;
- zdarzenia zakrzepowo-zatorowe: zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwienny, przemijający atak niedokrwienny; skorygowana o czas ekspozycji częstość występowania tych zdarzeń na 100 pacjento-lat wyniosła 3,85% (95% CI: 1,33%; 6,37%) vs 0%, odpowiednio w grupie pazopanibu i placebo;
- poważne zdarzenia krwotoczne – odnotowane u 3 pacjentów: krwawienie zaotrzewnowe, krwawienie z żyłaków przełyku i krwiomocz;
- SAEs związane z perforacją przewodu pokarmowego lub przetoką – odnotowane łącznie u 5 chorych, w tym wystąpiły 2 zgony, a spośród pozostałych 3 przypadków SAEs tego typu, jeden uznano za związany z przyjmowaniem pazopanibu;
- niedoczynność tarczycy, białkomocz.

Dodatkowo wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono opracowanie wtórne *Boers-Doets 2012*, którego głównym celem była ocena częstości występowania działań niepożądanych związanych z jamą ustną (OAEs, z ang. *oral adverse events*) i reakcji skórnych (również wysypki) u chorych z RCC, otrzymujących celowane leczenie przeciwnowotworowe z wykorzystaniem inhibitorów kinazy tyrozynowej (w tym pazopanib) lub inhibitorów rapamycyny. Ocenę częstości występowania OAEs przeprowadzono na podstawie danych zamieszczonych na stronach internetowych EMA.

Odsetek chorych leczonych pazopanibem, u których wystąpiło zapalenie śluzówki jamy ustnej wynosił 4%. Nie odnotowano żadnego przypadku tego działania niepożądanego o 3. lub 4. stopniu nasilenia. Częstość występowania reakcji skórnych w obrębie dłoni i stóp wynosiła 7%, natomiast działania tego typu 3. lub 4. stopnia wystąpiły u 1% pacjentów. Ponadto 9% chorych otrzymujących opisywaną interwencję raportowało obecność wysypki, a mniej niż 1% - wysypki 3. lub 4. stopnia nasilenia (*Boers-Doets 2012*).

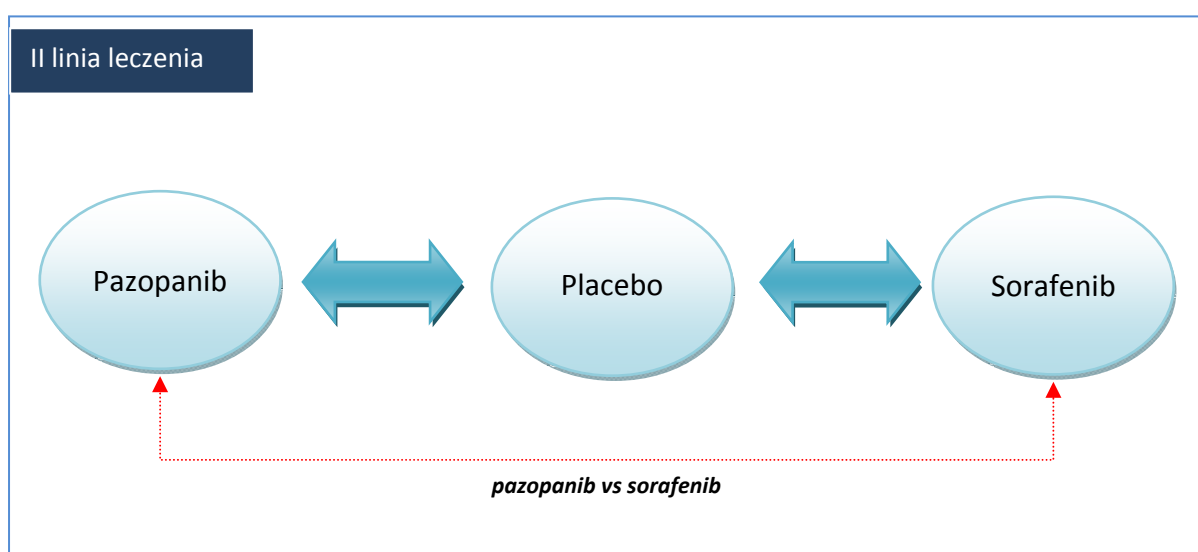
Data ostatniego wyszukiwania do 8 kwietnia 2012 roku.

2.11 Porównanie pośrednie

W celu porównania skuteczności oraz bezpieczeństwa pazopanibu z sorafenibem, przeprowadzono porównanie pośrednie, które objęło w drugiej linii leczenia: pazopanib vs sorafenib (wspólnym komparatorem było placebo). Wyniki oceny porównania bezpośredniego – sorafenib vs placebo – przedstawiono w załącznikach.

Schemat porównania pośredniego, jakie przeprowadzono w niniejszej analizie, przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 4. Schemat zależności w przeprowadzonym porównaniu pośrednim.



Porównanie pośrednie wykonano metodą Buchera, jako dane wyjściowe wykorzystując wartości HR, RR oraz OR obliczone dla każdego z ramion porównania. W przypadku, gdy w ramieniu było więcej niż jedno badanie, korzystano z wyniku metaanalizy danych z tych badań. W przypadku skuteczności klinicznej rozpatrywano porównanie pośrednie przeżycia całkowitego, przeżycia bez progresji choroby, oraz ogólnej odpowiedzi na leczenie. Nie przeprowadzono porównania pośredniego dla jakości życia – punktu końcowego który był obecny w większości analizowanych badań, jednak odmienny sposób prezentacji wyników w każdym z nich uniemożliwił porównanie pośrednie. W przypadku oceny bezpieczeństwa, opisano działania niepożądane 3. lub 4. stopnia występujące z częstością $\geq 5\%$ w przypadku któregośkolwiek z rozpatrywanych leków.

Pazopanib vs sorafenib. Porównanie to przeprowadzono dla drugiej linii leczenia, wykorzystując dane z dwóch badań. Po stronie pazopanibu było to badanie VEG105192, natomiast sorafenibu – badanie TARGET (badanie Ratain 2006 nie prezentowało danych, które mogłyby zostać wykorzystane w porównaniu pośrednim). Oba badania były dużymi, wielośrodkowymi próbami klinicznymi (435

pacjentów w badaniu *VEG105192*, 903 w badaniu *TARGET*) z randomizacją, które porównywały skuteczność oraz bezpieczeństwo odpowiednio pazopanibu oraz sorafenibu w stosunku do placebo, u pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, którzy wykazali progresję choroby po wcześniejszym schemacie leczenia (pacjenci w II linii leczenia). W przypadku badania *VEG105192* włączono pacjentów w obu liniach leczenia, jednak podano wyniki osobno dla każdej z nich (dla niektórych punktów końcowych). W obu badaniach w ocenie odpowiedzi na leczenie stosowano się do kryteriów RECIST, i była ona przeprowadzana zarówno przez badaczy, jak i niezależną komisję. Pacjenci włączeni do tych prób klinicznych byli w podobnym wieku (mediana około 60 lat dla obu badań), a większość z nich stanowili mężczyźni (około 71% w obu badaniach). Zarówno w badaniu *VEG105192*, jak i badaniu *TARGET*, około 90% włączonych pacjentów miało wykonaną nefrektomię.

W tabeli poniżej zestawiono charakterystykę metodyki uwzględnionej w badaniach wykorzystanych w porównaniu pośrednim, celem oceny zgodności pomiędzy nimi.

Tabela 57. Charakterystyka metodyki badań RCT uwzględnionych w porównaniu pośrednim.

Badanie	Punktacja Jadad	Zaślepienie	Okres obserwacji	Grupa kontrolna	Liczba ośrodków
<i>VEG105192</i>	5	Tak, podwójne	Kwiecień 2006 – kwiecień 2007 (włączanie pacjentów) do 23.05.2008 (data odcięcia danych)	Placebo	80
<i>TARGET</i>	5	Tak, podwójne	24 miesiące (listopad 2003-marzec 2005 włączanie pacjentów)	Placebo	117

Oba analizowane badania były próbami klinicznymi z randomizacją i w obu zastosowano zaślepienie. Również obie próby kliniczne były badaniami o wysokiej jakości, ocenionymi na 5 punktów według skali Jadad. W obu badaniach, z uwagi na specyfikę oceny chorych z nowotworami nie określono z góry okresu obserwacji, gdyż z reguły w takich badaniach prowadzi się obserwację do momentu uzyskania określonej liczby zgonów lub progresji, jednak w przypadku obu prób odcięcie danych nastąpiło po około 2 latach od momentu rozpoczęcia procesu włączania chorych. Badania charakteryzowała również zgodna grupa kontrolna, którą w obu stanowiło placebo, co umożliwiło przeprowadzenie porównania pośredniego tylko przez 1 wspólny element. Obie próby były badaniami wielośrodkowymi. Podsumowując, metodyka obu badań była bardzo zbliżona i jest bardzo mało prawdopodobne, by ograniczała wynik porównania pośredniego.

Kryteria włączenia chorych były generalnie zgodne pomiędzy próbami klinicznymi uwzględnionymi w porównaniu pośrednim, ich szczegółowe zestawienie zamieszczono w tabeli poniżej

Tabela 58. Zestawienie ważniejszych kryteriów włączenia oraz wykluczenia chorych w poszczególnych badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim.

Badanie Kryterium	VEG105192	
Rodzaj nowotworu	Zaawansowany jasnokomórkowy rak nerki	Zaawansowany jasnokomórkowy rak nerki
Wymogi odnośnie wcześniejszej terapii	Chorzy wcześniej nieleczeni systemowo, lub otrzymujący wcześniejszą terapię cytokinami	Chorzy z progresją po po jednej linii leczenia systemowego w ciągu ostatnich 8 miesięcy
Pozostałe kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • dorośli • choroba mierzalna wg RECIST, • stopień sprawności ECOG 0 lub 1 • W przypadku chorych w I linii: kraj pochodzenia z utrudnionym dostępem do standardowej terapii bądź oferującym standardową terapię bez cytokin 	<ul style="list-style-type: none"> • dorośli • nowotwór potwierdzony histologicznie • stopień sprawności ECOG 0 lub 1 • niska lub pośrednia ocena ryzyka według MSKCC • przewidywany czas przeżycia co najmniej 12 tygodni
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • nieprawidłową czynność układu hematologicznego, nerek oraz wątroby; • przerzuty do centralnego układu nerwowego lub opon mózgowo-rdzeniowych • niekontrolowane nadciśnienie tętnicze • QTc \geq 470 ms • zdarzenia sercowo-naczyniowe w ostatnich 6 miesiącach takie jak: III/IV klasa niewydolności zastoinowej serca (według klasyfikacji NYHA), angioplastyka serca lub stentowanie, zawał mięśnia sercowego, dławica piersiowa niestabilna oraz zdarzenia mózgowo pochodzenia naczyniowego 	<ul style="list-style-type: none"> • nieprawidłową czynność układu hematologicznego, nerek oraz wątroby; • czas protrombinowy lub częściowej tromboplastyny poniżej 1,5 razy górnej granicy normy • obecność przerzutów do mózgu • wcześniejsze leczenie inhibitorami VEGF

W obu badaniach uwzględniono chorych z zaawansowanym, jasnokomórkowym rakiem nerki, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii systemowej. W przypadku badania VEG105192 włączono również chorych wcześniej nieleczonych systemowo, jednak wyniki przedstawiono oddzielnie dla obu tych populacji. Pozostałe kryteria włączenia również były zgodne w obu badaniach – uwzględniono dorosłych chorych ze stopniem sprawności 0-1 według ECOG, natomiast wykluczono chorych z nieprawidłową czynnością układu hematologicznego, nerek oraz wątroby. Pozostałe różnice w kryteriach włączenia oraz wykluczenia były niewielkie i mało prawdopodobne, by wpływały w znaczącym stopniu na wynik porównania pośredniego.

W tabeli poniżej zestawiono liczbę badań oraz charakterystykę pacjentów włączonych do każdej ze stron porównania pośredniego. W przypadku mediany wieku podano średnie ważone wartości obliczone dla każdej ze stron porównania.

Tabela 59. Zestawienie parametrów oraz podstawowych charakterystyk pacjentów w badaniach włączonych do każdej ze stron porównania pośredniego.

Parametr	Obie linie leczenia	II linia leczenia
	Pazopanib vs placebo	Sorafenib vs placebo
Liczba badań	1	1
Łączna liczba pacjentów	435	902
Liczba mężczyzn (%)	307 (70,57%)	655 (72,62%)
Mediana wieku	59,33	58,50
Stopień sprawności – pacjenci z punktacją 0 w skali ECOG (%)	183 (42,07%)	429 (47,56%)
Stopień sprawności – pacjenci z punktacją 1 w skali ECOG (%)	252 (57,93%)	459 (50,89%)
Stopień sprawności – pacjenci z punktacją 2 w skali ECOG (%)	0 (0,00%)	11 (1,22%)
Wcześniejsza nefrektomia (%)	385 (88,51%)	843 (93,46%)

W badaniu po stronie sorafenibu włączono niemal dwukrotnie więcej chorych niż w badaniu opisującym ocenę pazopanibu (N = 902 vs N = 435), jednak charakterystyki wyjściowe analizowanych chorych były podobne w obu próbach. Większość badanych stanowili mężczyźni (około 70%), natomiast mediana wieku ocenianych chorych wynosiła około 60 lat. W obu badaniach około połowa chorych miała stopień sprawności ECOG 0, podobnie połowa została oceniona na 1 w tej skali. Różnice odnotowano jednak w odsetku chorych ze sprawnością 2 w skali ECOG – w badaniu *VEG105192* nie było takich chorych, natomiast w próbie *TARGET* znalazło się 11 (1,22%) pacjentów z takim stopniem sprawności (pomimo iż w badaniu kryterium włączenia był stopień sprawności 0-1). Większość chorych (około 90%) miała wykonaną wcześniejszą nefrektomię. Różnice w charakterystykach wyjściowych chorych obserwowane pomiędzy obydwoma próbami klinicznymi były niewielkie i jest mało prawdopodobne, by zaburzały wynik porównania pośredniego.

Poniżej przedstawiono wyniki porównania pośredniego. Dla każdego punktu końcowego, dane wykorzystane w analizie oraz wynik przedstawiono zarówno w tabeli, jak i za pomocą wykresu leśnego. Istotne statystycznie dane zaznaczono w tabeli pogrubioną czcionką, a wynik porównania pośredniego – podkreśleniem. Wszelkie ewentualne uwagi odnośnie obliczeń zamieszczono w przypisach do tabel.

W przypadku porównania pośredniego przeżycia całkowitego, po stronie pazopanibu (publikacja *Sternberg 2010*) nie przedstawiono wartości hazardu względnego zgonu pacjentów, gdyż przeprowa-

dzona analiza *interim* nie osiągnęła istotności wg kryteriów O'Brien-Fleminga. Dysponowano jednak danymi liczbowymi odnośnie wartości tego parametru, pochodzącymi z dodatkowych źródeł – przeglądu systematycznego wykonanego przez GlaxoSmithKline dla NICE, w celu uzyskania rekomendacji dla pazopanibu (*GSK 2010*), oraz materiałów dostarczonych przez Podmiot Odpowiedzialny (*PAI 2009*). W przeglądzie *GSK 2010* przedstawiono wartość HR z analizy *interim*, łącznie dla populacji ogólnej (pacjenci w I oraz II linii leczenia) oraz dla podgrupy chorych z I linii leczenia, natomiast w materiałach dostarczonych przez podmiot zamawiający podano wartości HR w podziale na obydwie linie leczenia. Postanowiono więc przeprowadzić porównanie pośrednie wykorzystując zarówno dane z przeglądu, jak i z materiałów podmiotu zamawiającego, w ramach analizy wrażliwości porównując je z wszystkimi dostępnymi danymi dla przeżycia całkowitego z pozostałych ramion porównania pośredniego.

Do analizy pośredniej bezpieczeństwa włączano ogólnoustrojowe i hematologiczne działania niepożądane 3. lub 4. stopnia, które wystąpiły u co najmniej 5% chorych w co najmniej jednym z porównywanych ramion leczenia (w ramieniu niezbędnym do dalszego porównania). Wyniki ryzyka względnego przedstawiano w postaci liczb zaokrąglonych do dwóch miejsc po przecinku. Wyjątek stanowiły wyniki, w których po zaokrągleniu do dwóch miejsc po przecinku otrzymywano 0,00 – w takim przypadku zaokrąglano do takiej liczby miejsc po przecinku, aby otrzymać wynik dokładniejszy niż 0.

2.11.1 Pazopanib vs sorafenib (II linia) – porównanie pośrednie

2.11.1.1 Przeżycie całkowite

Do porównania pośredniego pazopanibu z sorafenibem, dane na temat przeżycia całkowitego pochodziły z przeglądu systematycznego *GSK 2010*, oraz materiałów dostarczonych przez podmiot zamawiający (*PAI 2009*), uwzględniono również końcowe wyniki analizy przeżycia całkowitego przedstawione w doniesieniu konferencyjnym *Sternberg 2010a*, gdzie hazard względny oszacowano zarówno metodą log-rank, jak również metodami IPCW oraz RPSFT, które uwzględniały przechodzenie pacjentów z grupy placebo do grupy pazopanibu. Ze źródeł tych uzyskano wartość HR dla populacji ogólnej, oraz dla pacjentów w II linii leczenia. Po stronie sorafenibu wykorzystano dane z badania *TARGET*: hazardy względne obliczone w ramach oceny całkowitego przeżycia z pierwszej oraz drugiej analizy pośredniej (*interim*), oraz dla analizy końcowej – w przypadku tej ostatniej wykorzystano wartości HR dla wszystkich pacjentów, jak i obliczone z cenzorowaniem pacjentów przechodzących z grupy placebo (*cross-over*). Ze względu na dużą ilość wyjściowych oszacowań HR, porównanie pośrednie wykonano dla najbardziej odpowiadających sobie danych w obrębie analiz *interim* oraz analizy końcowej. Z uwagi na fakt, że po stronie pazopanibu dane dla II linii leczenia pochodziły z publikacji *PAI 2009* i dotyczyły tylko analizy *interim*, w przypadku porównań nie uwzględniających tych danych po stronie pazopanibu zestawiono wyniki dla populacji ogólnej z wynikami dla populacji w II linii leczenia po stronie sorafenibu (w badaniu *TARGET* oceniano tylko chorych w II linii leczenia). Wyniki przeprowadzonych obliczeń dla porównań pośrednich zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 60. Wynik porównania pośredniego dla przeżycia całkowitego, pazopanib vs sorafenib, metoda Buchera.

Pazopanib		Sorafenib		Pazopanib vs sorafenib		
Źródło	Rodzaj analizy	Wynik	Źródło	Rodzaj analizy	Wynik	
Wyniki analizy interim**						
PAI 2009	Chorzy cenzorowani w momencie <i>cross-over</i> , model Coxa z dopasowaniem względem charakterystyk wyjściowych	0,68 (0,40; 1,17); p = 0,168	TARGET	Pierwsza analiza <i>interim</i> (przed <i>cross-over</i>)	0,71 (0,54; 0,94); p = 0,015*	0,96 (0,52; 1,75)
PAI 2009	Chorzy cenzorowani w momencie <i>cross-over</i> , model Coxa z dopasowaniem względem charakterystyk wyjściowych	0,68 (0,40; 1,17); p = 0,168	TARGET	Druga analiza <i>interim</i> (6 miesięcy po <i>cross-over</i>)	0,77 (0,63; 0,95); p = 0,015*	0,88 (0,50; 1,75)
GSK 2010	Populacja ITT, log-rank/estymator Pike'a, niekorygowane o wartości wyjściowe za wyjątkiem stratyfikacji względem wyjściowego ECOG	0,73 (0,53; 1,00); p = 0,02*	TARGET	Pierwsza analiza <i>interim</i> (przed <i>cross-over</i>)	0,71 (0,54; 0,94); p = 0,015*	1,03 (0,67; 1,57)
GSK 2010	Populacja ITT, log-rank/estymator Pike'a, niekorygowane o wartości wyjściowe za wyjątkiem stratyfikacji względem wyjściowego ECOG	0,73 (0,53; 1,00); p = 0,02*	TARGET	Druga analiza <i>interim</i> (6 miesięcy po <i>cross-over</i>)	0,77 (0,63; 0,95); p = 0,015*	0,95 (0,65; 1,38)
GSK 2010	Chorzy cenzorowani w momencie <i>cross-over</i> , log-rank/estymator Pike'a, niekorygowane o wartości wyjściowe za wyjątkiem stratyfikacji względem wyjściowego ECOG	0,70 (0,48; 1,02); p = 0,018	TARGET	Pierwsza analiza <i>interim</i> (przed <i>cross-over</i>)	0,71 (0,54; 0,94); p = 0,015*	0,99 (0,62; 1,57)
GSK 2010	Chorzy cenzorowani w momencie <i>cross-over</i> , log-	0,70	TARGET	Druga analiza <i>interim</i>	0,77	0,91

Pazopanib			Sorafenib			Pazopanib vs sorafenib
Źródło	Rodzaj analizy	Wynik	Źródło	Rodzaj analizy	Wynik	
	rank/estymator Pike'a, nie-korygowane o wartości wyjściowe za wyjątkiem stratyfikacji względem wyjściowego ECOG	(0,48; 1,02); p = 0,018		(6 miesięcy po <i>cross-over</i>)	(0,63; 0,95); p = 0,015*	(0,59; 1,40)
Wyniki analizy końcowej**						
<i>Sternberg 2010a</i>	Populacja ITT, log-rank ze stratyfikacją	0,91 (0,71; 1,16); p = 0,224	<i>TARGET</i>	Główny wynik analizy końcowej (16 miesięcy po <i>cross-over</i>)	0,88 (0,74; 1,04); p = 0,146	1,03 (0,77; 1,39)
<i>Sternberg 2010a</i>	Populacja ITT, metoda IPCW	0,504 (0,315; 0,762); p = 0,002	<i>TARGET</i>	Chorzy cenzorowani w momencie <i>cross-over</i>	0,78 (0,62; 0,97); p = 0,029	0,65 (0,39; 1,06)
<i>Sternberg 2010a</i>	Populacja ITT, metoda RPSFT	0,43 (0,22; 1,39); p = 0,172	<i>TARGET</i>	Chorzy cenzorowani w momencie <i>cross-over</i>	0,78 (0,62; 0,97); p = 0,029	0,55 (0,21; 1,42)

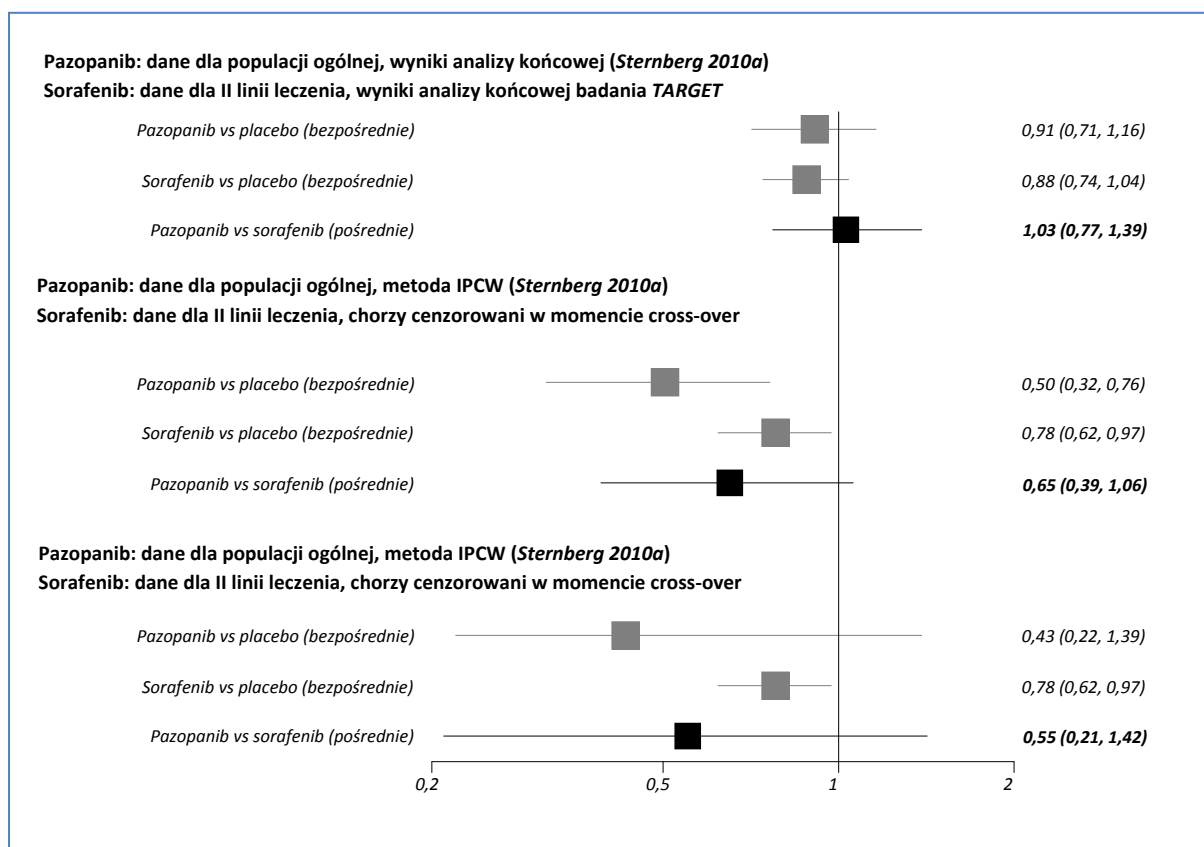
* brak statystycznej istotności zgodnie z kryteriami O'Brien-Fleminga dla analizy *interim*;

** w badaniu *TARGET* całą populację stanowili chorzy w II linii leczenia, jednak po stronie pazopanibu dane dla takiej populacji pochodziły jedynie z publikacji *PAI 2009*, więc zestawiając wyniki analiz końcowej oraz *interim* w przypadku źródeł innych niż ta publikacja, po stronie pazopanibu wykorzystano dane dla populacji ogólnej.

W porównaniu pazopanibu i sorafenibu nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic w prawdopodobieństwie zgonu – w większości analiz oszacowany hazard względny dla tego zdarzenia był bliski wartości 1, co oznacza podobny wpływ obu leków na przeżycie leczonych chorych. W przypadku, gdy po stronie pazopanibu oraz sorafenibu wykorzystano dane korygowane ze względu na przechodzenie chorych pomiędzy grupą placebo a grupą aktywnego leczenia (po stronie pazopanibu korekcja polegała na użyciu metod IPCW lub RPSFT, natomiast po stronie sorafenibu na cenzorowaniu danych w momencie *cross-over*), hazard względny liczbowo wskazywał na korzyść pazopanibu, choć wyniki nie były znamienne statystycznie.

Wyniki najważniejszych obliczeń dla analizy końcowej przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 5. Wynik porównania pośredniego dla przeżycia całkowitego; dane z analiz końcowych; pazopanib vs sorafenib, metoda Buchera.



2.11.1.2 Przeżycie bez progresji choroby

Dane na temat przeżycia bez progresji choroby zostały przedstawione w publikacji Sternberg 2010 (ocena na podstawie daty planowanych wizyt), opisującej porównanie pazopanibu z placebo, w podziale na poszczególne linie leczenia, dlatego do porównania pośredniego z sorafenibem wykorzystano hazard względny w subpopulacji pacjentów leczonych w II linii, co było zgodne z populacją bada-

nia *TARGET*. Ponadto w porównaniu pośrednim wykorzystano również dane z materiałów dostarczonych przez podmiot zamawiający *PAI 2009*, w którym przedstawiono wynik PFS dla pacjentów w II linii leczenia oszacowany na podstawie aktualnej daty skanów. W tym drugim badaniu, opisującym skuteczność sorafenibu w porównaniu do placebo, podano hazard względny zarówno oszacowany przez niezależną komisję, jak i badaczy przeprowadzających badanie; w niniejszym porównaniu pośrednim wykorzystano obydwie te wartości (w ramach analizy wrażliwości, za główny wynik przyjmując porównanie hazardu względnego oszacowanego przez niezależną komisję). Również w ramach analizy wrażliwości przedstawiono wyniki porównania pośredniego, gdzie po stronie sorafenibu wykorzystano dane dla podgrupy chorych leczonych wcześniej cytokinami (*Negrier 2010*). Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego przedstawiono w tabeli poniżej.

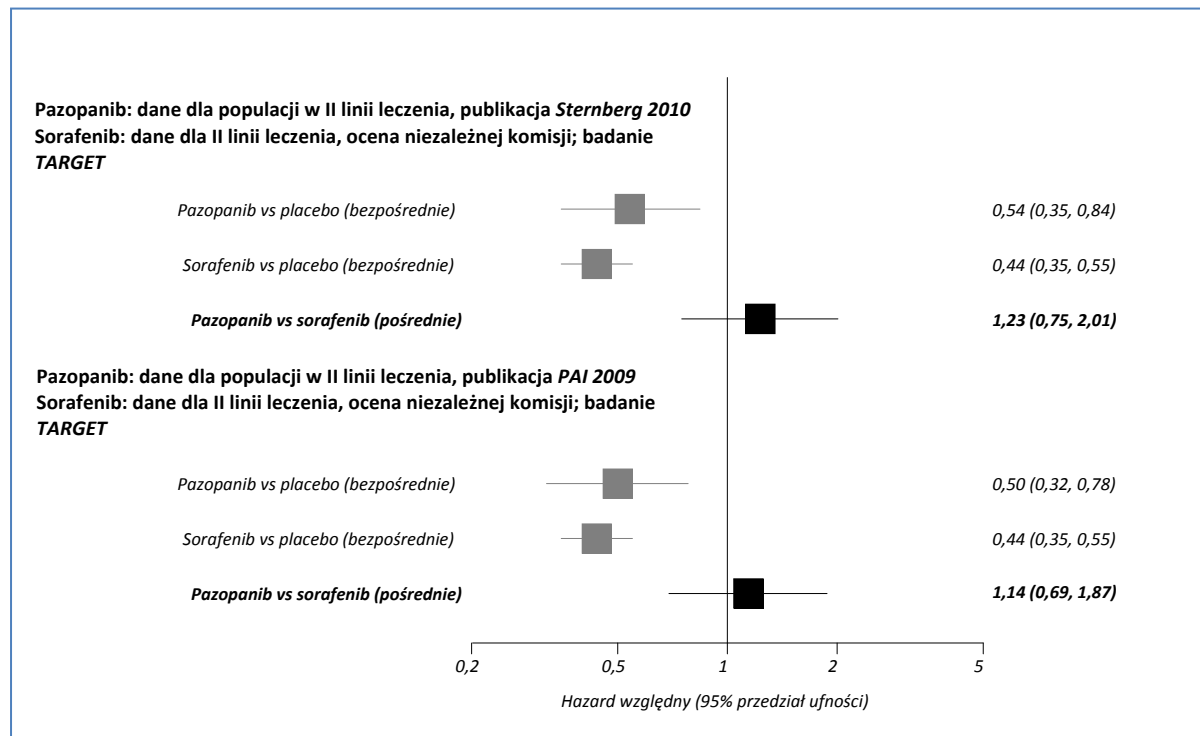
Tabela 61. Wynik porównania pośredniego dla przeżycia bez progresji choroby, pazopanib vs sorafenib, metoda Buchera.

Pazopanib			Sorafenib			Pazopanib vs sorafenib
Źródło	Rodzaj analizy	Wynik	Źródło	Rodzaj analizy	Wynik	
<i>Sternberg 2010</i>	Populacja chorych w II linii leczenia, ocena na podstawie daty planowanych wizyt	0,54 (0,35; 0,84); p < 0,001	<i>TARGET</i>	Populacja chorych w II linii leczenia, ocena przez niezależną komisję	0,44 (0,35; 0,55); p < 0,001	1,23 (0,75; 2,01)
<i>Sternberg 2010</i>	Populacja chorych w II linii leczenia, ocena na podstawie daty planowanych wizyt	0,54 (0,35; 0,84); p < 0,001	<i>TARGET</i>	Populacja chorych w II linii leczenia, ocena przez badaczy	0,51 (0,43; 0,60); p < 0,001	1,06 (0,66; 1,69)
<i>Sternberg 2010</i>	Populacja chorych w II linii leczenia, ocena na podstawie daty planowanych wizyt	0,54 (0,35; 0,84); p < 0,001	<i>Negrier 2010</i>	Populacja chorych w II linii leczenia, podgrupa chorych otrzymujących wcześniej terapię cytokinami	0,54 (0,45; 0,64)	1,00 (0,62; 1,60)
<i>PAI 2009</i>	Populacja chorych w II linii leczenia, ocena na podstawie aktualnej daty skanów	0,50 (0,32; 0,78)	<i>TARGET</i>	Populacja chorych w II linii leczenia, ocena przez niezależną komisję	0,44 (0,35; 0,55); p < 0,001	1,14 (0,69; 1,87)
<i>PAI 2009</i>	Populacja chorych w II linii leczenia, ocena na podstawie aktualnej daty skanów	0,50 (0,32; 0,78)	<i>TARGET</i>	Populacja chorych w II linii leczenia, ocena przez badaczy	0,51 (0,43; 0,60); p < 0,001	0,98 (0,61; 1,58)
<i>PAI 2009</i>	Populacja chorych w II linii leczenia, ocena na podstawie aktualnej daty skanów	0,50 (0,32; 0,78)	<i>Negrier 2010</i>	Populacja chorych w II linii leczenia, podgrupa chorych otrzymujących wcześniej terapię cytokinami	0,54 (0,45; 0,64)	0,93 (0,57; 1,49)

W wyniku porównania pośredniego nie stwierdzono istotnych różnic w skuteczności pazopanibu w stosunku do sorafenibu – żaden z obliczonych hazardów względnych progresji choroby nie osiągnął

znamienności statystycznej. Dla najważniejszych porównań wyniki porównania pośredniego podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 6. Wynik porównania pośredniego dla przeżycia bez progresji choroby, pazopanib vs sorafenib, metoda Buchera.



2.11.1.3 Ogólna odpowiedź na leczenie

Porównując odsetek ogólnych odpowiedzi w przypadku leczenia pazopanibem oraz sorafenibem, wykorzystano dane dla drugiej linii leczenia, odpowiednio z badania VEG105192 oraz z badania TARGET. W przypadku tego drugiego badania dostępne były zarówno dane dla oceny niezależnej komisji (przeprowadzonej dla mniejszej liczby pacjentów, 672 – szczegóły podano w rozdziale opisującym skuteczność sorafenibu), jak i dane uzyskane z oceny samych badaczy (dla całej populacji, 903 pacjentów). W naszej analizie wykorzystano oba oszacowania, przyjmując jako podstawowy wynik ocenę badaczy (z uwagi na pełniejszy charakter tego oszacowania), natomiast porównanie z oceną niezależnej komisji wykonano w ramach analizy wrażliwości.

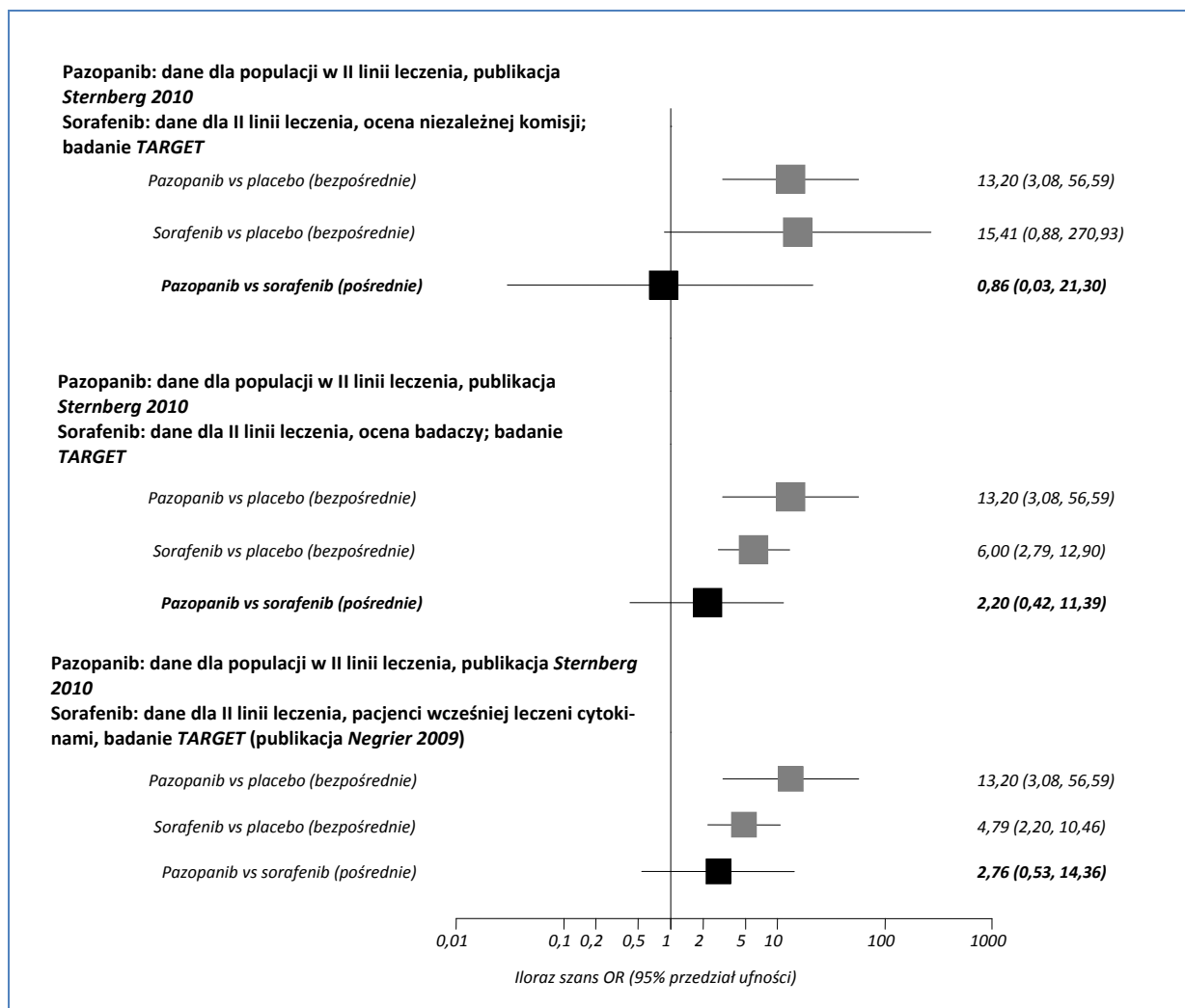
Tabela 62. Wynik porównania pośredniego dla odsetka ogólnych (obiektywnych) odpowiedzi, pazopanib vs sorafenib, metoda Buchera.

Porównanie	Iloraz szans OR	95% przedziały ufności	
		Dolny	Górny
Pazopanib: dane dla populacji w II linii leczenia, publikacja Sternberg 2010			
Sorafenib: dane dla II linii leczenia, ocena niezależnej komisji; badanie TARGET			
Pazopanib vs placebo (bezpośrednie)	13,20	3,08	56,59
Sorafenib vs placebo (bezpośrednie)	15,41*	0,88	270,93
Pazopanib vs sorafenib (pośrednie)	<u>0,86</u>	<u>0,03</u>	<u>21,30</u>
Pazopanib: dane dla populacji w II linii leczenia, publikacja Sternberg 2010			
Sorafenib: dane dla II linii leczenia, ocena badaczy; badanie TARGET			
Pazopanib vs placebo (bezpośrednie)	13,20	3,08	56,59
Sorafenib vs placebo (bezpośrednie)	6,00	2,79	12,90
<u>Pazopanib vs sorafenib (pośrednie)</u>	<u>2,20</u>	<u>0,42</u>	<u>11,39</u>
Pazopanib: dane dla populacji w II linii leczenia, publikacja Sternberg 2010			
Sorafenib: dane dla II linii leczenia, pacjenci wcześniej leczeni cytokinami, badanie TARGET (publikacja Negrier 2010)			
Pazopanib vs placebo (bezpośrednie)	13,20	3,08	56,59
Sorafenib vs placebo (bezpośrednie)	4,79	2,20	10,46
<u>Pazopanib vs sorafenib (pośrednie)</u>	<u>2,76</u>	<u>0,53</u>	<u>14,36</u>

* Ocenę niezależnej komisji przeprowadzono wśród 672 pacjentów. W grupie placebo nie odnotowano odpowiedzi na leczenie, natomiast w grupie pazopanibu odpowiedź wystąpiła u 7 pacjentów.

Porównanie pośrednie nie wykazało różnic w skuteczności pazopanibu w porównaniu do sorafenibu pod względem uzyskiwanej odpowiedzi na leczenie – szanse uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie były podobne w przypadku obu leków (żaden wynik OR nie był istotny statystycznie). Na wykresie poniżej podsumowano przeprowadzone obliczenia.

Wykres 7. Wynik porównania pośredniego dla ogólnej (obiektywnej) odpowiedzi na leczenie, metoda Buchera, pazopanib vs sorafenib.



2.11.1.4 Bezpieczeństwo

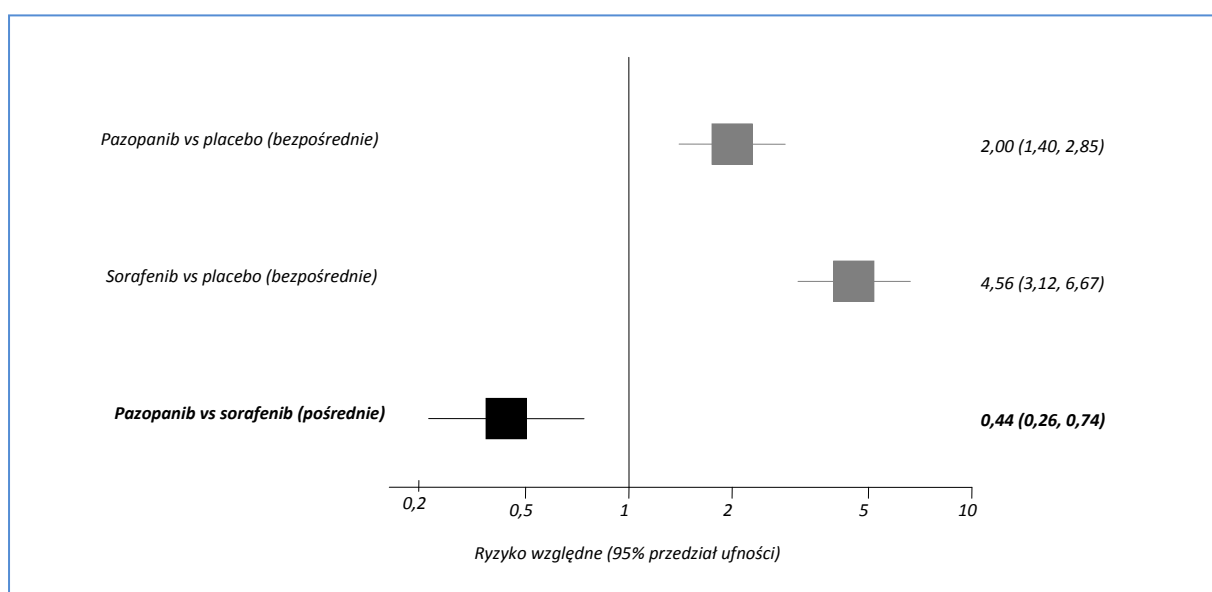
2.11.1.4.1 Jakiegokolwiek działania niepożądane w 3. lub 4. stopniu ciężkości

Dane na temat jakichkolwiek działań niepożądanych w 3. lub 4. stopniu ciężkości były dostępne w badaniach porównujących pazopanib vs placebo i sorafenib vs placebo, dlatego porównanie pośrednie przeprowadzono wykorzystując metodę Buchera, obejmującą dane z dwóch badań: VEG105192 oraz Escudier 2009. Dane wyjściowe oraz wynik przeprowadzonego porównania przedstawiono w tabeli poniżej, oraz na wykresie pod tabelą.

Tabela 63. Wynik porównania pośredniego dla jakiegokolwiek działania niepożądanego w 3. lub 4. stopniu ciężkości, pazopanib vs sorafenib, metoda Buchera.

Porównanie	RR	95% przedziały ufności	
		Dolny	Górny
Pazopanib vs placebo (bezpośrednie)	2,00	1,40	2,85
Sorafenib vs placebo (bezpośrednie)	4,56	3,12	6,67
Pazopanib vs sorafenib (pośrednie)	0,44	0,26	0,74

Wykres 8. Wynik porównania pośredniego dla jakiegokolwiek działania niepożądanego w 3. lub 4. stopniu ciężkości, pazopanib vs sorafenib, metoda Buchera.



Ryzyko wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych w 3. lub 4. stopniu ciężkości jest o 56% niższe w przypadku pazopanibu w porównaniu do sorafenibu. Porównanie pośrednie wykazało, że ryzyko względne wystąpienia tego działania niepożądanego wynosi 0,44 (95% CI: 0,26; 0,74) i wartość ta była znamienne statystycznie. Wartość NNT wyniosła 35, co oznacza, że lecząc 35 pacjentów pazopanibem zamiast sorafenibem, unikniemy jednego dodatkowego przypadku jakiegokolwiek działania niepożądanego w stopniu 3. lub 4.

2.11.1.4.2 Zespół ręka-stopa w 3. lub 4. stopniu ciężkości

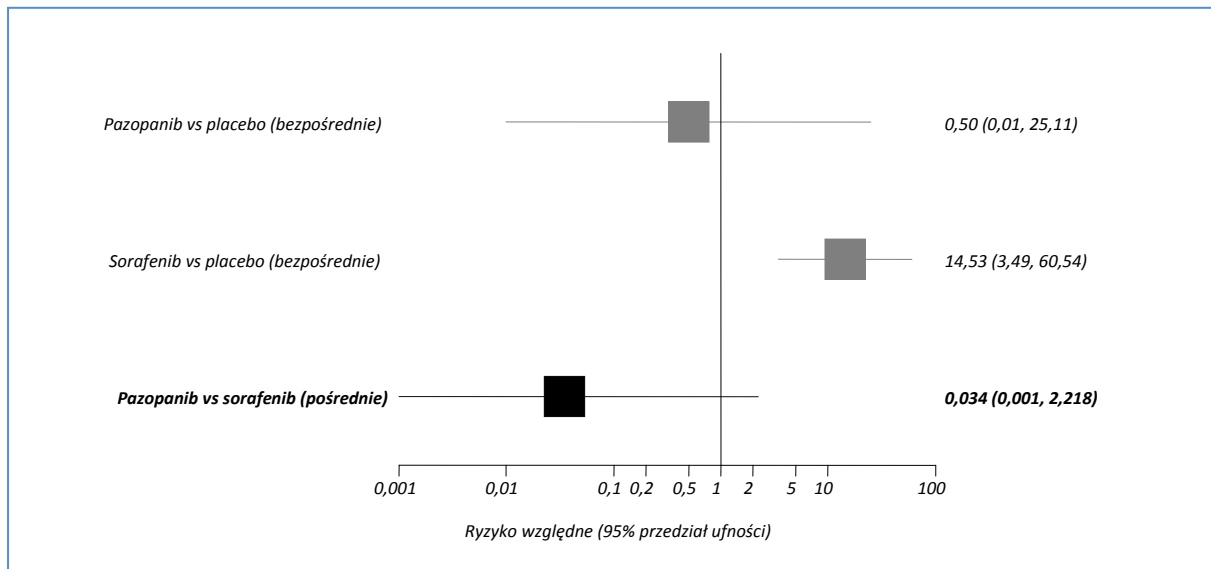
Ze względu na to, że zespół ręka-stopa był jedynym działaniem niepożądanym występującym u co najmniej 5% chorych w jednym z ramion (sorafenib) porównania pazopanibu i sorafenibu, tylko dla tego działania niepożądanego przeprowadzono porównanie pośrednie metodą Buchera. Ponieważ po stronie pazopanibu nie przedstawiono danych dla tego działania niepożądanego, ryzyko względne jego wystąpienia oszacowano przyjmując jako liczbę zdarzeń 0 w obu z analizowanych grup. W tabeli

poniżej przedstawiono dane wyjściowe użyte w obliczeniach, oraz ich wynik; informacje te przedstawiono również na wykresie poniżej.

Tabela 64. Wynik porównania pośredniego dla zespołu ręka-stopa w 3. lub 4. stopniu ciężkości, pazopanib vs sorafenib, metoda Buchera.

Porównanie	RR	95% przedziały ufności	
		Dolny	Górny
Pazopanib vs placebo (bezpośrednie)	0,50	0,01	25,11
Sorafenib vs placebo (bezpośrednie)	14,53	3,49	60,54
<u>Pazopanib vs sorafenib (pośrednie)</u>	<u>0,034</u>	<u>0,001</u>	<u>2,218</u>

Wykres 9. Wynik porównania pośredniego dla zespołu ręka-stopa w 3. lub 4. stopniu ciężkości, pazopanib vs sorafenib, metoda Buchera.



W wyniku przeprowadzonego porównania pośredniego nie stwierdzono różnic między terapią pazopanibem a sorafenibem pod względem częstości występowania zespołu ręka-stopa w 3. lub 4. stopniu ciężkości: RR = 0,034 (95% CI: 0,001; 2,218) i wynik ten nie był istotny statystycznie.

2.12 Badania w toku

W celu identyfikacji trwających aktualnie badań odnośnie pazopanibu, przeprowadzono wyszukiwanie w bazie *clinicaltrials.gov*. W celu znalezienia aktualnie trwających badań w pole wyszukiwania wpisano kwerendę (pazopanib OR votrient). Wyszukiwanie przeprowadzono 4 maja 2012 roku i otrzymano 163 trafienia. Wśród znalezionych badań, włączono tylko te, które były badaniami RCT. Populację tych prób klinicznych musieli stanowić pacjenci z zaawansowanym rakiem nerki. Opisano tylko te badania, w których interwencją stanowiło podanie pazopanibu w monoterapii, natomiast komparatorem była inna terapia (interferony lub leki celowane molekularnie) lub placebo/najlepsza opieka medyczna. Ostatecznie uwzględniono 6 badań spełniających przedstawione powyżej kryteria. Charakterystykę tych badań podano w tabeli poniżej:

Tabela 65. Badania w toku dotyczące pazopanibu.

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/Cel	Data rozpoczęcia /planowana rekrutacja
NCT00334282	A Randomised, Double-blind, Placebo Controlled, Multi-center Phase III Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pazopanib (GW786034) Compared to Placebo in Patients With Locally Advanced and/ or Metastatic Renal Cell Carcinoma (VEG105192)	Metodyka: wieloośrodkowe badanie III fazy z randomizacją, z podwójnym zaślepieniem i kontrolą placebo. Cel: porównanie skuteczności i bezpieczeństwa pazopanibu (800 mg × 1/doba) w porównaniu z placebo (800 mg × 1/doba) u pacjentów z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym rakiem nerki.	Rozpoczęcie: kwiecień 2006. Zakończenie: czerwiec 2011 (zbieranie danych dla głównych punktów końcowych zakończono w maju 2008). Liczba uczestników: 435 Badanie w toku, rekrutacja zakończona.
NCT00720941	Study VEG108844, a Study of Pazopanib Versus Sunitinib in the Treatment of Subjects With Locally Advanced and/or Metastatic Renal Cell Carcinoma (COMPARZ)	Metodyka: badanie III fazy z randomizacją, grupami równoległymi, bez zaślepienia. Cel: bezpośrednie porównanie skuteczności, bezpieczeństwa i tolerancji pazopanibu (800 mg × 1/doba) w porównaniu do sunitynibu (6-tygodniowe cykle leczenia: 4 tygodnie 50 mg × 1/doba; 2 tygodnie przerwy) u pacjentów z lokalnie zaawansowanym i/lub przerzutowym rakiem nerki w 1 linii leczenia.	Rozpoczęcie: sierpień 2008. Zakończenie: maj 2011 (data zakończenia zbierania danych dla głównego punktu końcowego). Liczba uczestników: 876 Badanie w toku, zakończono rekrutację pacjentów
NCT01064310	A Randomised Double-blind Cross-over Patient Preference Study of Pazopanib Versus Sunitinib in Treatment naïve Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (PISCES)	Metodyka: badanie z randomizacją, z podwójnym zaślepieniem, z grupami krzyżowymi. Cel: oszacowanie różnic tolerancji i bezpieczeństwa stosowania pazopanibu (800 mg doustnie) lub sunitynibu (50 mg doustnie) u pacjentów z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym rakiem nerki, który nie był pod-	Rozpoczęcie: maj 2010. Zakończenie: kwiecień 2012 (dla głównych punktów końcowych zakończenie zbierania danych planowane jest na październik 2011). Liczba uczestników: 161 Aktualnie trwa rekrutacja pacjentów do bada-

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/Cel	Data rozpoczęcia /planowana rekrutacja
		dany wcześniejszemu leczeniu ogólnoustrojowemu. W badaniu wykorzystano grupy krzyżowe ze zmianą interwencji po 10 tygodniach.	nia.
NCT01235962	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase III Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pazopanib as Adjuvant Therapy for Subjects With Localized or Locally Advanced RCC Following Nephrectomy (<i>PROTECT</i>)	Metodyka: badanie III fazy z randomizacją, podwójnym zaślepieniem, grupami równoległymi, z kontrolą placebo. Cel: ocena skuteczności pazopanibu w zapobieganiu (lub opóźnieniu) nawrotu choroby po zabiegu chirurgicznym u pacjentów z nowotworem nerki, z umiarkowanym lub wysokim ryzykiem wystąpienia takiego nawrotu.	Rozpoczęcie: listopad 2010. Zakończenie: kwiecień 2017 (dla głównych punktów końcowych zakończenie zbierania danych planowane jest na październik 2015). Liczba uczestników: 1500 Aktualnie trwa rekrutacja pacjentów do badania.
NCT01147822	A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Pazopanib Versus Sunitinib for the Treatment of Asian Subjects With Locally Advanced and/or Metastatic Renal Cell Carcinoma - A Substudy to VEG108844	Metodyka: otwarte badanie z randomizacją, z aktywną kontrolą, z grupami równoległymi. Cel: bezpośrednie porównanie skuteczności i bezpieczeństwa pazopanibu (800 mg × 1/doba) w porównaniu do sunitynibu (6-tygodniowe cykle leczenia: 4 tygodnie 50 mg × 1/doba; 2 tygodnie przerwy) u pacjentów pochodzenia azjatyckiego z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem nerki.	Rozpoczęcie: maj 2010 Zakończenie: październik 2014 (dla głównych punktów końcowych zakończenie zbierania danych planowane jest na grudzień 2012). Liczba uczestników: 160 Badanie w toku, zakończono rekrutację pacjentów.
NCT01575548	Randomized, Double-Blind Phase III Study of Pazopanib vs. Placebo in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma Who Have No Evidence of Disease Following Metastasectomy	Metodyka: wieloośrodkowe badanie III fazy z randomizacją, podwójnym zaślepieniem, grupami równoległymi, z kontrolą placebo. Cel: porównanie skuteczności i bezpieczeństwa pazopanibu z placebo u pacjentów z przerzutowym rakiem nerki, niewykazujących objawów choroby po operacji.	Rozpoczęcie: marzec 2012. Zakończenie: luty 2014 (planowana data zakończenia zbierania danych dla głównych punktów końcowych). Liczba uczestników: 180

Badanie NCT00334282 uwzględniono w niniejszym raporcie, gdyż wyniki jego analizy pośredniej przedstawiono w publikacji *Sternberg 2010*. Kolejne dwie próby kliniczne mają porównać efektywność kliniczną pazopanibu w odniesieniu do sunitynibu w I linii leczenia raka nerkowokomórkowego, natomiast ostatnie z odnalezionych badań w toku ocenia skuteczność pazopanibu w zapobieganiu lub opóźnieniu nawrotu choroby u pacjentów po zabiegu chirurgicznym.

2.13 Wyniki

Odnaleziono trzy przeglądy systematyczne skupiające się na ocenie pazopanibu (*LaPlant 2010, Pick 2012, Sanford 2010*), zidentyfikowano także pięć przeglądów systematycznych (*Di Lorenzo 2009, Di Lorenzo 2011, Keisner 2011, Coppin 2011, Sonpavde 2012*) oceniających różne terapie w leczeniu zaawansowanego raka nerki, które również uwzględniły pazopanib jako jedną z dostępnych terapii oraz dwa przeglądy systematyczne, w których oprócz oceny poszczególnych leków wykonano porównanie pośrednie pomiędzy lekami (*Leung 2011, GSK 2010*), a także przegląd *Sivendran 2012* oceniający ryzyko wystąpienia działań niepożądanych prowadzących do zgonu podczas terapii inhibitorami VEGF.

W wyniku przeglądu systematycznego, do analizy włączono jedno badanie RCT porównujące bezpośrednio pazopanib z placebo – *VEG105192 (Sternberg 2010, rejestracyjne badanie 3 fazy)*. Odnaleziono również próbę kliniczną *VEG102616 (Hutson 2010, badanie 2 fazy)*, w której przerwano randomizację i ostatecznie wszyscy chorzy ze względu na różnice w odsetkach odpowiedzi otrzymywali pazopanib – jej wyniki włączono do oceny bezpieczeństwa i częściowo skuteczności klinicznej celem potwierdzenia wyników badania rejestracyjnego – *VEG105192*. Nie odnaleziono prób klinicznych bezpośrednio porównujących pazopanib z sorafenibem. Celem wykonania porównania pośredniego włączono próby kliniczne z randomizacją oceniające sorafenib z placebo w II linii leczenia.

Odnaleziono także 6 doniesień konferencyjnych nie opublikowanych w postaci pełnotekstowej, przedstawiających wyniki pięciu badań dotyczących zastosowania pazopanibu w II lub I/II linii leczenia zaawansowanego RCC. Doniesienia konferencyjne *Hainsworth 2010* i *Reeves 2011* dotyczą prospektywnego badania bez grupy kontrolnej *Sarah Cannon Research Institute phase II Trial*. Z kolei abstrakty *Goodman 2010, Wolter 2010, Matrana 2011* i *Tan 2012* prezentują dane z badań retrospektywnych. W doniesieniach *Goodman 2010* i *Wolter 2011* przedstawiono ocenę bezpieczeństwa stosowania pazopanibu – w pierwszym z nich oceniano częstość występowania toksyczności dotyczących wątroby w populacji chorych na RCC lub innych guzów litych z różnych badań klinicznych (nie podano linii leczenia), natomiast w drugim zaprezentowano wyniki oceny dotyczącej zaburzeń funkcji tarczycy u pacjentów z badań *VEG102616, VEG105192* i *VEG107769*.

Opisano wydane dotychczas rekomendacje rządowych agencji oceny technologii medycznych, w tym pozytywne rekomendacje NICE i SMC dla I linii terapii. W przypadku NICE i SMC producent wycofał wnioski refundacyjne dla II linii terapii ze względu na bardzo nieliczną grupę kwalifikujących się pacjentów oraz niską rolę interferonu w terapii raka nerkowokomórkowego.

Pazopanib vs placebo (I i II linia leczenia)

Badanie VEG105192 (Sternberg 2010) było wielośrodkową próbą kliniczną z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, porównującą pazopanib z placebo wśród 435 chorych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, z czego dla 233 była to I linia leczenia, natomiast 202 było wcześniej poddanych terapii cytokinami (II linia). Głównym punktem końcowym badania VEG105192 było przeżycie bez progresji. Dodatkowo oceniano przeżycie całkowite, obiektywną odpowiedź na leczenie (definiowaną jako sumę odpowiedzi całkowitej i częściowej) i jakość życia związaną ze zdrowiem. Chorzy w grupie placebo, u których wystąpiła progresja choroby, mogli otrzymać pazopanib w ramach badania otwartego VEG107769. Jego wstępne wyniki opisano w doniesieniu konferencyjnym Hawkins 2009. Ponadto, do analizy włączono doniesienia konferencyjne Sternberg 2010a oraz Sternberg 2011, prezentujące wyniki ostatecznej analizy przeżycia całkowitego oraz uaktualnione dane dotyczące bezpieczeństwa z badania VEG105192, oraz publikację Cella 2012 opisującą dodatkowe wyniki dla jakości życia.

Skuteczność kliniczna

Przeżycie wolne od progresji choroby – główny punkt końcowy. W ostatecznej ocenie wykonanej przez niezależną komisję, do progresji choroby doszło u 148 (51,0%) chorych w grupie pazopanibu oraz 98 (67,6%) w grupie placebo. W **populacji ogólnej** pazopanib ponad dwukrotnie wydłużał czas przeżycia wolnego od progresji choroby – mediany przeżycia wolnego od progresji choroby w obu grupach wyniosły odpowiednio 9,2 oraz 4,2 miesiące. Obserwowane różnice w długości czasu przeżycia bez progresji były znamienne statystycznie: HR = 0,46 (95% CI: 0,34; 0,62); $p < 0,0001$, co oznacza 54% redukcję ryzyka progresji lub zgonu. Podobnie wyniki obserwowano w ocenie przeprowadzonej przez badaczy: HR = 0,44 (95% CI: 0,34; 0,57); $p < 0,0001$. Wśród **pacjentów wcześniej leczonych cytokinami (II linia)** mediana czasu przeżycia bez progresji wyniosła w grupie otrzymującej pazopanib 7,4 miesiąca natomiast w grupie otrzymującej placebo – 4,2 miesiąca. Pazopanib zmniejszał ryzyko wystąpienia progresji choroby w danym punkcie czasowym o 46% w porównaniu do grupy placebo (analiza „visit date”): HR = 0,54 (95% CI: 0,35; 0,84), co było wynikiem znamienym statystycznie ($p < 0,001$). Dodatkowa analiza na podstawie daty zdjęcia radiologicznego („scan date”) potwierdziła uzyskany wynik, HR = 0,50 (95% CI: 0,32; 0,78).

Przeżycie całkowite – dodatkowy punkt końcowy. Analizę pośrednią przeżycia całkowitego dla całej populacji chorych z badania rejestracyjnego wykonano w momencie ostatecznej oceny przeżycia bez progresji. Została ona oparta na 176 przypadkach zgonów, które stanowiły 61% wszystkich zdarzeń

wymaganych do pełnej analizy (287 przypadków). Zgodnie z kryteriami O'Brien-Fleminga dla analizy typu *interim*, nie udało się wykazać statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami.

Ostateczne wyniki oceny przeżycia całkowitego przedstawiono dla populacji ogólnej (bez podziału na I i II linię) w doniesieniu konferencyjnym *Sternberg 2010a*. Hazard względny (obliczony za pomocą testu log-rank, z wykorzystaniem stratyfikacji) wskazywał na nieznamienne zmniejszenie ryzyka zgonu w jednostce czasu w przypadku leczenia pazopanibem: HR = 0,91 (95% CI: 0,71; 1,16), p = 0,224. Z uwagi na możliwość przechodzenia pacjentów z placebo do grupy pazopanibu po progresji, przeprowadzono dodatkową ocenę, wykorzystując dwie metody statystyczne: IPCW (z ang. *inverse probability of censoring weighted*) oraz RPSFT (z ang. *rank preserving structural failure time*). W przypadku analizy metodą IPCW odnotowano istotny efekt w przypadku leczenia pazopanibem: HR = 0,504 (95% CI: 0,315; 0,762), p = 0,002. W przypadku wykorzystania metody RPSFT odnotowano nieznamienną redukcję ryzyka zgonu istotnych statystycznie wyników (HR = 0,43 [95% CI: 0,22; 1,39], p = 0,172).

Obiektywna odpowiedź na leczenie: W **populacji ogólnej** częstość obiektywnej odpowiedzi na leczenie była 10-krotnie wyższa w grupie z pazopanibem w porównaniu do grupy placebo: 30% vs 3%; p < 0,01. Obliczony iloraz szans wyniósł 12,20 (95% CI: 4,83; 39,33) i jest statystycznie znamienne. Aby uzyskać jeden dodatkowy przypadek obiektywnej odpowiedzi na leczenie należy leczyć 4 chorych pazopanibem zamiast placebo: NNT = 4 (95% CI: 4; 5). Również w **podgrupie leczonej wcześniej cytokinami (II linia)** podawanie pazopanibu zamiast placebo, znamienne, blisko 13-krotnie zwiększa szansę uzyskania ogólnej odpowiedzi: OR = 13,20 (95% CI: 3,19; 115,72); NNT = 4 (95% CI: 3; 7).

Czas trwania odpowiedzi oraz czas do wystąpienia odpowiedzi: mediana czasu trwania odpowiedzi u pacjentów przyjmujących pazopanib wyniosła 58,7 tygodni (95% CI: 52,1; 68,1), natomiast mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi w tej grupie wyniosła 11,9 tygodni (95% CI: 9,4; 12,3).

Jakość życia związana ze zdrowiem: Jakość życia oceniano za pomocą kwestionariusza QLQ-C30, EQ-5D oraz jego wizualnej skali analogowej. Różnice między grupami w ostatnim punkcie pomiarowym (48 tydzień obserwacji) wyniosły -0,67 (95% CI: -6,48; 5,14) w przypadku kwestionariusza QLQ-C30 (p = 0,82); 0,03 (95% CI: -0,03; 0,10) w przypadku EQ-5D (p = 0,33) oraz -1,97 (95% CI: -9,02; 5,09) w przypadku skali VAS (p = 0,58). Nie wykazano znamienych różnic między grupami.

Chorzy otrzymujący pazopanib mieli mniejsze ryzyko przynajmniej 20% pogorszenia jakości życia związanej ze zdrowiem w danym czasie, ale wyniki te nie były znamienne statystycznie: HR = 0,75 (95% CI: 0,55; 1,01) dla analizy jednoczynnikowej, oraz HR = 0,77 (95% CI: 0,57; 1,03) dla analizy wie-

loczynnikowej. Istotne mniejsze ryzyko wystąpienia przynajmniej 20% pogorszenia jakości życia w danym punkcie czasowym u chorych otrzymujących pazopanib odnotowano w przypadku oceny za pomocą skali EQ-5D VAS: HR = 0,70 (95% CI: 0,50; 0,97) dla analizy jednoczynnikowej oraz HR = 0,70 (95% CI: 0,51; 0,98) dla wieloczynnikowej, podobnie stwierdzono niższe ryzyko przynajmniej 30% pogorszenia jakości życia: HR = 0,66 (95% CI: 0,45; 0,99) oraz HR = 0,67 (95% CI: 0,45; 0,99). Ogółem, ryzyko pogorszenia jakości życia o przynajmniej 10% oraz 30%, ocenione według trzech użytych kwestionariuszy było niższe w przypadku zastosowania pazopanibu.

Bezpieczeństwo

Porównawcza ocena pazopanibu vs placebo. Większość działań niepożądanych odnotowanych w badaniu VEG105192 to działania niepożądane 1. lub 2. stopnia ciężkości. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi w jakimkolwiek stopniu ciężkości w grupie chorych stosujących pazopanib były: biegunka (52%), nadciśnienie (40%), zmiana koloru włosów (38%), nudności (26%), utrata łaknienia (22%) lub wymioty (21%). Natomiast do najczęstszych działań niepożądanych stopnia 3. lub 4. w tej grupie należały: nadciśnienie (4%) i biegunka (4%). Większość zaobserwowanych nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych to zmiany na poziomie 1. lub 2. stopnia ciężkości.

Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych 3. lub 4. stopnia ciężkości jest 2-krotnie wyższe w grupie pazopanibu w porównaniu do placebo: RR = 2,00 (95% CI: 1,42; 2,87). Wynik jest istotny statystycznie. Lecząc 5 pacjentów pazopanibem zamiast placebo należy oczekiwać jednego dodatkowego działania niepożądanego 3. lub 4. stopnia ciężkości; NNH = 5 (95% CI: 4; 10).

Wśród poszczególnych działań niepożądanych bez względu na stopień ciężkości w grupie pazopanibu znamienne częściej obserwowano: biegunki (RR = 5,77 [95% CI: 3,47; 9,84]; NNH = 3 [95% CI: 3; 3]); nadciśnienie tętnicze (RR = 3,83 [95% CI: 2,37; 6,34]; NNH = 4 [95% CI: 3; 5]); zmianę koloru włosów (RR = 13,63 [95% CI: 5,40; 35,22]; NNH = 3 [95% CI: 3; 4]); nudności (RR = 2,85 [95% CI: 1,67; 4,96]; NNH = 7 [95% CI: 5; 11]); utratę łaknienia (RR = 2,50 [95% CI: 1,45; 4,39]; NNH = 8 [95% CI: 6; 16]); wymioty (RR = 2,77 [95% CI: 1,54; 5,10]; NNH = 8 [95% CI: 6; 16]); zmęczenie (RR = 2,50 [95% CI: 1,38; 4,62]; NNH = 9 [95% CI: 6; 22]); bóle brzucha (RR = 8,00 [95% CI: 2,18; 30,03]; NNH = 11 [95% CI: 8; 19]); leukopenię (RR = 5,72 [95% CI: 3,06; 10,95]; NNH = 4 [95% CI: 3; 5]); neutropenię (RR = 5,22 [95% CI: 2,79; 10,02]; NNH = 4 [95% CI: 4; 6]) i trombocytopenię (RR = 6,36 [95% CI: 3,12; 13,26]; NNH = 4 [95% CI: 4; 6]).

Wśród działań niepożądanych 3. lub 4. stopnia ciężkości w grupie pazopanibu w porównaniu z placebo istotnie statystycznie częściej obserwowano nadciśnienie tętnicze (RR = 6,50 [95% CI: 1,11; 38,68]; NNH = 27 [95% CI: 15; 254]).

Ryzyko zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych było znamienne wyższe w grupie pazopanibu: RR = 4,10 (95% CI: 1,73; 9,94); NNH = 10 (95% CI: 7; 10).

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa. Uaktualnione wyniki bezpieczeństwa dla chorych otrzymujących pazopanib w ramach badania *VEG105192*, po dłuższej, o 30% skumulowanej ekspozycji na pazopanib, przedstawiono w doniesieniach konferencyjnych *Sternberg 2010a* i *Sternberg 2011*. W porównaniu do poprzedniej analizy bezpieczeństwa, przedstawionej w publikacji *Sternberg 2010*, nie stwierdzono istotnych zmian w rodzaju odnotowywanych działań niepożądanych, ich częstości oraz stopnia ciężkości. Nie zaobserwowano nowych rodzajów działań niepożądanych, wcześniej nieodnotowanych.

Częstości działań niepożądanych związanych z pazopanibem przedstawiono również w *VEG102616*, w którym przerwano randomizację, dlatego można je traktować jako próbę obserwacyjną. W badaniach *VEG105192* i *VEG102616* najczęstszymi działaniami w jakimkolwiek stopniu ciężkości podczas stosowania pazopanibu były: biegunka (58% chorych [95% CI: 47%; 68%]), zmiana koloru włosów (40% [95% CI: 36%; 60%]) i nadciśnienie (40% [95% CI: 36%; 45%]).

Analizę bezpieczeństwa poszerzono również o ocenę przedstawioną w charakterystyce produktu leczniczego *Votrient* (dane z badań 1, 2 oraz 3 fazy dotyczące populacji n = 586 chorych), ocenę agencji FDA oraz ocenę pazopanibu wykonaną w ramach fazy wydłużonej (bez randomizacji) badania *VEG105192* (*Hawkins 2009*).

Pazopanib vs sorafenib (II linia leczenia)

Do analizy skuteczności klinicznej sorafenibu w porównaniu do placebo włączono 2 wieloośrodkowe badania kliniczne z randomizacją i podwójnym zaślepieniem: *TARGET* (opisane w publikacjach *Bukowski 2007*, *Escudier 2007*, *Escudier 2009*, *Negrier 2010*), w którym oceniano efektywność kliniczną sorafenibu u 903 chorych w 2 linii leczenia zaawansowanego raka nerki oraz badanie *Ratain 2006* (danych z tego badania nie wykorzystano w porównaniu pośrednim).

Porównanie pośrednie skuteczności klinicznej pazopanibu z sorafenibem nie wykazało znamienych różnic w przeżyciu bez progresji choroby i obiektywnej odpowiedzi na leczenie. Podobnie, w porównaniu pazopanibu i sorafenibu nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic w przeżyciu całkowitym, choć w przypadku, gdy po stronie pazopanibu oraz sorafenibu wykorzystano dane korygowane ze względu na przechodzenie chorych pomiędzy grupą placebo a grupą aktywnego leczenia (po stronie pazopanibu korekcja polegała na użyciu metod IPCW lub RPSFT, natomiast po stronie sorafenibu na cenzorowaniu danych w momencie *cross-over*), hazard względny liczbowo wskazywał na korzyść pazopanibu, choć wyniki nie były znamienne statystycznie.

Ryzyko względne wystąpienia działań niepożądanych w 3. i 4. stopniu ciężkości było znamienne niższe w grupie pazopanibu w porównaniu z sorafenibem: 0,44 (95% CI: 0,26; 0,74). Powyższe oznacza, że ryzyko wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych w 3. lub 4. stopniu ciężkości jest o 56% niższe w przypadku terapii pazopanibem w porównaniu do terapii sorafenibem. Wartość NNT wyniosła 35, co oznacza, że lecząc 35 pacjentów pazopanibem zamiast sorafenibem, unikniemy jednego dodatkowego przypadku jakiegokolwiek działania niepożądanego w stopniu 3. lub 4.

Wyniki badań niepełnotekstowych

Obiektywna odpowiedź na leczenie pazopanibem występowała u 20-24% chorych z badania *Sarah Cannon Research Institute phase II Trial*, a kontrolę choroby (ORR i choroba stabilna) uzyskało 72-77%. W próbie *Tan 2012* częściowa odpowiedź na leczenie wystąpiła u 11%, choroba stabilna u 56%, a progresja choroby u 33%. Przeżycie wolne od progresji choroby różniło się w zależności od badania, największą medianę PFS odnotowano w próbie *Sarah Cannon Research Institute phase II Trial* – 9,23 miesiąca, w *Tan 2012* wynosiła 4 miesiąca, a w *Matrana 2011* – 71 dni (nieco ponad 2 miesiące). W badaniu *Matrana 2011* w trakcie ostatniej oceny istotnie więcej chorych, którzy leczeni byli wcześniej 1 lub 2 terapiami kontynuowało leczenie w porównaniu do podgrupy po > 2 terapiach ($p = 0,04$) oraz więcej chorych po niepowodzeniu jednego leku uzyskało odpowiedź częściową (42% vs 18%, $p = 0,02$). Podobnie, więcej chorych ze średnim ryzykiem wg MSKCC niż z niskim ryzykiem kontynuowało stosowanie pazopanibu ($p = 0,002$).

Profil bezpieczeństwa pazopanibu był zgodny z przewidywaniami (podobny do profilu w poprzednich badaniach). W próbach *Tan 2012* i *Matrana 2011* nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem. W badaniach *Goodman 2010* i *Volter 2011* częstość występowania dysfunkcji tarczycy podczas stosowania pazopanibu była niska (4%). Zaburzenia wątroby były odwracalne i typowe dla początkowego etapu leczenia (pierwsze 4 miesiące).

Tabela 66. Podsumowanie wyników badań z randomizacją wg GRADE: pazopanib vs placebo.

Ocena wiarygodności danych						Podsumowanie wyników					
liczba badań	rodzaj badania	ograniczenia jakości	niezgodność wyników	brak bezpośredniości dowodów	inne czynniki*	liczba chorych		wielkość efektu		jakość	waga
						pazopanib	placebo	względny (95% CI)	bezwzględny (95% CI)		
Przeżycie całkowite, pazopanib vs placebo, populacja ogólna, analiza log-rank											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	290	145	HR = 0,91 (0,71; 1,16) p = 0,224	-	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Przeżycie całkowite, pazopanib vs placebo, populacja ogólna, analiza IPCW											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	290	145	HR = 0,504 (0,315; 0,762) p = 0,002	-	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Przeżycie całkowite, pazopanib vs placebo, populacja ogólna, analiza RPSFT											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	290	145	HR = 0,43 (0,22; 1,39) p = 0,172	-	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Przeżycie wolne od progresji choroby; pazopanib vs placebo; populacja ogólna											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	290	145	HR = 0,46 (0,34; 0,62) p < 0,0001	-	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Przeżycie wolne od progresji choroby; pazopanib vs placebo; II linia leczenia											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	135	67	HR = 0,54 (0,35; 0,84)	p < 0,0001	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Ogólna odpowiedź na leczenie, pazopanib vs placebo, populacja ogólna											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	290	145	OR = 12,20 (4,83; 39,33)	NNT = 4 (4; 5)	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Ogólna odpowiedź na leczenie, pazopanib vs placebo, II linia leczenia											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	135	67	OR = 13,20 (3,19; 115,7)	NNT = 4 (3; 7)	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna

Ocena wiarygodności danych						Podsumowanie wyników					
liczba badań	rodzaj badania	ograniczenia jakości	niezgodność wyników	brak bezpośredniości dowodów	inne czynniki*	liczba chorych		wielkość efektu		jakość	waga
						pazopanib	placebo	względny (95% CI)	bezwzględny (95% CI)		
Jakość życia EQ-5D, pazopanib vs placebo, 48 tygodni, populacja ogólna											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	98	24	MD = 0,03 (-0,03; 0,10); p = 0,33	-	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Jakiegokolwiek działania niepożądane w 3.lub 4. stopniu ciężkości, pazopanib vs placebo, populacja ogólna											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	290	145	RR = 2,00 (1,42; 2,87)	NNH = 5 (4; 10)	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych, pazopanib vs placebo, populacja ogólna											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	290	145	RR = 4,10 (1,73; 9,94)	NNH = 10 (7; 20)	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna

* Nieprecyzyjne oszacowanie wielkości efektu lub zbyt mała liczba danych, silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym, duże prawdopodobieństwo błędu publikacji, zależności efektu od dawki, nieuwzględnione czynniki zakłócające, które prawdopodobnie zmniejszyłyby obserwowany efekt;
MD – średnia różnica

2.14 Dyskusja

W celu oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania pazopanibu u pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym w II linii leczenia, przeprowadzono wyszukiwanie badań klinicznych z randomizacją porównujących ten lek z innymi dostępnymi opcjami leczenia, bądź z placebo. W szczególności, starano się porównać pazopanib z innymi obecnymi na rynku lekami o ukierunkowanym molekularnie działaniu: sorafenibem.

W wyniku zastosowania strategii wyszukiwania w bazach danych Medline, Cochrane oraz Embase, otrzymano 3 339 trafienia, co było częściowo związane z równoległą oceną kilku interwencji oraz zastosowaniem czułego filtru celowanego na badania kliniczne z randomizacją. Zgodnie z wytycznymi przegląd objął także dodatkowe źródła danych, m.in. wyszukiwanie doniesień konferencyjnych celem identyfikacji potencjalnych prób klinicznych, weryfikacji skuteczności wyszukiwania w innych bazach informacji medycznych, a także wyszukania dodatkowych informacji do prób klinicznych włączonych w postaci pełnotekstowej. Odnaleziono 9 opracowań wtórnych stanowiących przeglądy systematyczne prezentujące dane na temat efektywności klinicznej pazopanibu (oraz innych leków stosowanych w RCC, ale bez statystycznego porównania pomiędzy nimi), *LaPlant 2010*, *Pick 2012*, *Sanford 2010*, *Di Lorenzo 2009*, *Di Lorenzo 2011*, *Keisner 2011*, *Coppin 2011*, *Sonpavde 2012*, *Sivendran 2012* oraz dwa przeglądy systematyczne, w których dodatkowo wykonano porównanie pośrednie pomiędzy lekami – w *Leung 2011* porównywano pazopanib z sorafenibem w II linii leczenia RCC (oraz sunitynib z sorafenibem w I linii leczenia RCC, które to porównanie nie było przedmiotem analizy w niniejszym raporcie), a w *GSK 2010* analiza miała na celu porównanie pazopanibu stosowanego w I linii leczenia z innymi lekami stosowanymi standardowo w I linii (porównanie nie wykonywane w niniejszym raporcie). W krótkim opracowaniu NHS (*NHS 2008*) zestawiono dostępne wyniki badań klinicznych – potwierdzono, że zostały one również odnalezione i zawarte w niniejszym opracowaniu. Ponadto odnaleziono doniesienie konferencyjne, w którym opisano porównanie pośrednie przeżycia bez progresji oraz bezpieczeństwa pazopanibu z interferonem, sunitynibem oraz bewacyzumabem (bewacyzumab + interferon) w I linii leczenia, a także z sorafenibem w II linii leczenia, wykorzystując metodę dopasowanego porównania pośredniego (AIC, z ang. *adjusted indirect comparison*) (*McCann 2010*).

W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano tylko jedno badanie RCT porównujące pazopanib z placebo – *VEG105192* (opisane w publikacji *Sternberg 2010*, dodatkowe wyniki dotyczące jakości życia prezentuje publikacja *Cella 2012*). Należy zaznaczyć, że była to wiarygodna i poprawnie zaprojektowana próba kliniczna z randomizacją i podwójnym zaślepieniem. Odnaleziono również badanie *VEG102616*, które zaplanowane było jako próba kliniczna z randomizacją, jednak po wstępnej ocenie odpowiedzi na leczenie, decyzją niezależnej komisji nadzorującej badanie przerwano pro-

ces randomizacji i wszyscy pacjenci otrzymali pazopanib. Celem uwiarygodnienia rezultatów obserwowanych w badaniu *VEG105192*, a także poszerzenia oceny bezpieczeństwa, w niniejszej analizie przedstawiono również wyniki z publikacji *VEG102616*, choć danych z tego badania nie wykorzystano w obliczeniach. Odnaleziono również doniesienia konferencyjne *Sternberg 2010a* oraz *Sternberg 2011*, które prezentowały odpowiednio końcową ocenę przeżycia całkowitego oraz uaktualnioną analizę bezpieczeństwa pazopanibu u chorych otrzymujących ten lek w ramach badania *VEG105192*.

Pazopanib jest stosunkowo nowym lekiem, więc brak jest dużej liczby badań klinicznych, które porównywałyby go z obecnymi na rynku alternatywnymi lekami. Jedyne odnalezione badanie porównywało pazopanib z placebo, i było poprawnie zaprojektowanym badaniem z randomizacją oraz zaślepieniem, natomiast w publikacji *Sternberg 2010* przedstawiono wyniki analizy *interim*. W analizie tej nie osiągnięto istotności statystycznej dla przeżycia całkowitego według kryteriów O'Brien-Fleminga, więc w publikacji nie podano wyników dla tego punktu końcowego. W związku z tym, w niniejszej analizie wykorzystano informacje na temat hazardu względnego dla przeżycia całkowitego z nieopublikowanych źródeł oraz doniesień konferencyjnych, przedstawiających dodatkowe wyniki. Ponadto, do badania włączano również pacjentów w I linii leczenia, którzy mogli się znaleźć w grupie placebo. Podawanie placebo w I linii leczenia może budzić wątpliwości etyczne, jednak w badaniu zaznaczono, że pacjenci w I linii leczenia byli mieszkańcami krajów o utrudnionym dostępie do aktywnej farmakoterapii. W odnalezionych przeglądach systematycznych autorzy nie odnaleźli innych badań niż włączone do niniejszego raportu, przy czym w opisie wyników i analizach również korzystali z publikacji pełnotekstowych, doniesień konferencyjnych oraz nieopublikowanych materiałów dostarczonych przez autorów badań.

Ponieważ w jedynym odnalezionym badaniu RCT dla pazopanibu kontrolę stanowiło placebo, w związku z czym było ono jedynym możliwym komparatorem do wykorzystania w porównaniu pośrednim. Sorafenib był oceniany w porównaniu do placebo w dwóch badaniach RCT: *TARGET* (opisanym w publikacjach *Escudier 2007*, *Escudier 2009*, *Bukowski 2007*, *Negrier 2010*) oraz w badaniu *Rattain 2006*. Możliwe stało się zatem porównanie pazopanibu w II linii leczenia z sorafenibem poprzez placebo. Dodatkowo, przeszukano abstrakty z konferencji naukowych dotyczących nowotworów, poszukując uaktualnionych danych dla badań włączonych do analizy. Odnaleziono jedno doniesienie konferencyjne: *Hawkins 2009*, opisujące badanie *VEG107769*, będące próbą kliniczną bez randomizacji i zaślepienia, do której włączano pacjentów z grupy placebo badania *VEG105192*, wykazujących progresję choroby. Odnaleziono również 6 abstraktów konferencyjnych przedstawiających wyniki 5 badań dotyczących zastosowania pazopanibu w I lub I i II linii w leczeniu zaawansowanego RCC, które nie zostały jeszcze opublikowane w postaci pełnych tekstów. Doniesienia konferencyjne *Hains-*

worth 2010 i Reeves 2011 dotyczą prospektywnego badania bez grupy kontrolnej Sarah Cannon Research Institute phase II Trial. Z kolei abstrakty Goodman 2010, Wolter 2010, Matrana 2011 i Tan 2012 prezentują dane z badań retrospektywnych. W doniesieniach Goodman 2010 i Wolter 2011 przedstawiono ocenę bezpieczeństwa stosowania pazopanibu u pacjentów uczestniczących w różnych badaniach – w pierwszym z nich oceniano częstość występowania toksyczności wątroby w populacji chorych na RCC lub innego guza łitego z różnych badań klinicznych (nie podano linii leczenia), natomiast w drugim zaprezentowano wyniki oceny dotyczącej zaburzeń tarczycy u pacjentów z badań VEG102616, VEG105192 i VEG107769.

Wspólnymi punktami końcowymi rozpatrywanymi w analizowanych badaniach (a więc takich, które mogły być wykorzystane w porównaniu pośrednim) były: przeżycie całkowite, przeżycie bez progresji choroby, obiektywna odpowiedź na leczenie (zdefiniowana jako suma odpowiedzi całkowitej oraz częściowej) oraz bezpieczeństwo. Jakość życia zależna od zdrowia, jako jeden z punktów końcowych była rozpatrywana w większości włączonych badań, jednak różnice w sposobie jej oceny oraz prezentacji wyników, uniemożliwiły porównanie pośrednie tego punktu końcowego dla analizowanych leków.

Bardzo poważnym ograniczeniem jest brak możliwości bezpośredniego porównania pazopanibu z innymi, alternatywnymi lekami, takimi jak sorafenib w II linii leczenia. Konieczność użycia porównania pośredniego zmniejsza wiarygodność oraz precyzję oszacowań, co może wpłynąć na wnioskowanie o wyższości pazopanibu lub jej braku, w stosunku do komparatorów. W przypadku porównania pazopanibu z sorafenibem, porównanie pośrednie wykonano tylko przez jeden wspólny komparator – placebo.

W pierwszorzędnym punkcie końcowym, jakim jest przeżycie całkowite, nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy pazopanibem a ocenianym komparatorem w II linii leczenia (sorafenib), przy uwzględnieniu wyników końcowej analizy przeżycia (test log rank dla populacji ogólnej, Sternberg 2010a) po stronie pazopanibu, oraz końcowych wyników dla drugiej linii leczenia po stronie sorafenibu; przeprowadzona analiza wrażliwości potwierdziła ten wniosek, nie wykazując istotności statystycznej przeprowadzonych porównań. Dla porównania z sorafenibem nie osiągnięto również progu istotności statystycznej wyniku w przypadku przeżycia bez progresji choroby, co uniemożliwia wnioskowanie na temat mniejszej bądź większej skuteczności pazopanibu od tego leku. Podobnie, nie można wyciągnąć konstruktywnych wniosków odnośnie skuteczności pazopanibu w promowaniu obiektywnej odpowiedzi na leczenie, gdyż w przeprowadzonych porównaniach pośrednich nie uzyskano znamienych statystycznie wyników. Wynik porównania pośredniego uzyskany przez autorów przeglądu Leung 2011 różni się od wyniku oszacowanego w niniejszym raporcie, co wynika przede

wszystkich z tego, że w przeglądzie wykonano porównanie sorafenibu z pazopanibem a w niniejszym raporcie analiza przebiegała odwrotnie (pazopanib vs sorafenib). Ponadto autorzy przeglądu wykorzystali dane dla całej populacji włączonej do badania VEG105192, bez względu na linię leczenia, natomiast w niniejszej analizie wykorzystano dane dla podgrupy chorych stosujących wcześniej terapię cytokinami. Należy jednak zaznaczyć, że obydwa wyniki były nieistotne statystycznie.

W przypadku porównania pośredniego dla bezpieczeństwa, w którym uwzględniono jedynie działania niepożądane 3. lub 4. stopnia, dla poszczególnych działań niepożądanych nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi lekami. Różnice okazały się istotne w przypadku ryzyka wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych w stopniu 3. lub 4. – ryzyko wystąpienia tych działań było niższe w grupie pazopanibu w porównaniu do sorafenibu: RR = 0,44 (95% CI: 0,26; 0,74), i wynik ten był znamieny statystycznie. Obserwowane wyniki znalazły potwierdzenie w doniesieniu konferencyjnym (*McCann 2010*), które analizowało wyniki badań III fazy dla pazopanibu, sunitynybu, sorafenibu oraz bewacyzumabu (bewacyzumab + interferon). W przeprowadzonej w nim analizie uzyskano pośredni HR dla przeżycia wolnego od progresji choroby (pazopanib vs sorafenib) wynoszący 0,98 (95% CI: 0,61; 1,58), co było wynikiem zbliżonym do tych obserwowanych w niniejszej analizie. W doniesieniu tym przedstawiono również informacje dotyczące analizy częstości występowania jakichkolwiek działań niepożądanych w stopniu 3. lub 4., które występowały z podobną częstością w przypadku obu leków (44% oraz 38%, odpowiednio dla pazopanibu oraz sorafenibu). Należy jednak pamiętać, że obliczenia w tym opracowaniu wykonywano inną metodą, a w oszacowaniu sieciowym wykorzystywano również wyniki dla bewacyzumabu.

2.15 Ograniczenia przeprowadzonej analizy

- Końcowa analiza przeżycia całkowitego dla pazopanibu uwzględniała również analizę skorygowaną pod względem przechodzenia pacjentów z grupy placebo do grupy aktywnego leczenia, wykonaną metodami IPCW oraz RPSFT – są to nowatorskie metody bez wystarczających dowodów potwierdzających ich skuteczność, co ogranicza wiarygodność wyników uzyskanych przy ich zastosowaniu (*NICE TA 215*).
- Końcowa analiza przeżycia całkowitego dla pazopanibu wykonana została w całej populacji chorych, bez podziału na I oraz II linię leczenia, co również stanowi ograniczenie wiarygodności w przypadku uwzględnienia tych wyników dla porównania leków w II linii leczenia, część danych na temat skuteczności w tej linii leczenia uzyskano z danych nieopublikowanych.
- Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących pazopanib z sorafenibem; konieczne zatem było wykonanie porównania pośredniego o mniejszej wiarygodności;

- Badania włączone do porównania pośredniego po stronie sorafenibu były zbliżone pod kątem ich konstrukcji, charakterystyk populacji i definicji punktów końcowych do próby klinicznej dotyczącej pazopanibu, chociaż podwójne zaślepienie zastosowano tylko w badaniach z kontrolą placebo, ponadto umożliwiano chorym z grupy kontrolnej przechodzenie (*cross-over*) do grupy z interwencją, dostępne były różne wyniki – z kilku analiz wstępnych, z cenzorowaniem chorych zmieniających grupy, itp.

2.16 Wnioski końcowe

Pazopanib, inhibitor kinaz tyrozynowych o wielokierunkowym działaniu, wykazuje wyższą skuteczność w porównaniu z placebo w II linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego. W wiarygodnej próbie klinicznej z randomizacją i podwójnym zaślepieniem w grupie pazopanibu obserwowano znamienne dłuższe przeżycie bez progresji choroby oraz istotnie wyższą częstość obiektywnych odpowiedzi na leczenie niż w grupie placebo. Oszacowane w ramach analizy *interim* różnice w zakresie jakości życia oraz przeżycia całkowitego nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej. Przy uwzględnieniu zjawiska przechodzenia pacjentów z grupy placebo do grupy pazopanibu (*cross-over*), wyniki analizy końcowej wskazują na znamienne wydłużenie przeżycia całkowitego. Ostateczne wnioskowanie na ten temat wymaga dalszej obserwacji i przeprowadzenia analizy końcowej. W ocenie bezpieczeństwa stosowanie pazopanibu wiąże się z istotnie większym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych w porównaniu do placebo, wśród których najczęstszymi są biegunka, nadciśnienie tętnicze i zmiana koloru włosów.

Nie wykazano znamienych różnic w zakresie efektywności klinicznej pomiędzy pazopanibem i sorafenibem (II linia leczenia), z wyjątkiem znamiennej niższej częstości działań niepożądanych 3. i 4. stopnia ciężkości w grupie pazopanibu w odniesieniu do sorafenibu.

Równocześnie należy pamiętać, że porównanie pośrednie cechuje się niższą wiarygodnością i celem pełnej oceny porównawczej tych interwencji wymagane jest przeprowadzenie wiarygodnych prób klinicznych z randomizacją.

3. Piśmiennictwo

- ACS 2007** American Cancer Society. Statistics for 2007. American Cancer Society. Dostępne w Internecie: http://www.cancer.org/docroot/STT/STT_0.asp. Data ostatniego dostępu październik 2007 r.
- Amato 2000** Amato RJ. Chemotherapy for renal cell carcinoma. *Semin Oncol.* Apr 2000;27(2):177-86.
- AOTM 2010** Załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
- AWMSG 2011** Welsh Medicine Partnership. Medicines not meeting AWMSG criteria for appraisal. Dostępne online pod adresem: <http://www.wales.nhs.uk/sites3/Documents/371/Medicines%20Not%20Met%20AWMSG%20Criteria%20For%20Appraisal%20updated%20March%202010.pdf>. Data ostatniego dostępu: 13.04.2011.
- Basso 2009** Basso M, Cassano A, Barone C. A survey of therapy for advanced renal cell carcinoma. *Urol Oncol* 2009. Internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19576800> [data dostępu 9 lipiec 2009].
- Boers-Doets 2012** Boers-Doets CB, Epstein JB, Raber-Durlacher JE, et al. Oral Adverse Events Associated with Tyrosine Kinase and Mammalian of Rapamycin Inhibitors in Renal Cell Carcinoma: A Structured Literature Review. *The Oncologist* 2012;17:135-144.
- Bradburn 2007** Bradburn M.J., Deeks J.J., Berlin J.A., Russell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. *Stat Med.* 2007; 26(1):53-77.
- Bucher 1997** Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol.* 1997; 50(6): 683-91.
- Bukowski 2007** Bukowski R, Cella D, Gondek K, et al. Effects of sorafenib on symptoms and quality of life: Results from a large randomized placebo-controlled study in renal cancer. *American Journal of Clinical Oncology: Cancer Clinical Trials.* 2007;30(3):220-227.
- Cella 2006** Cella D, Yount S, Du H, Dhanda R, Gondek K, Langefeld K, George J, Bro WP, Kelly C, Bukowski R. Development and validation of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index (FKSI). *J Support Oncol.* 2006;4(4):191-9.
- Cella 2012** Cella D, Pickard AS, Duh MS, Guerin A, Mishagina N, Antras L, Neary MP, McCann L, Hodge R, Sternberg CN. Health-related quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma receiving pazopanib or placebo in a randomised phase III trial. *Eur J Cancer* 2012; 48(3):311-323.
- CHMP 2010** European Medicines Agency, Committee for medicinal products for human use (CHMP), Summary of opinion: *Votrient* http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/opinion/Votrient_10490510en.pdf data ostatniego dostępu 17 maja 2010.
- ChPL Nexavar 2012** Charakterystyka produktu leczniczego Nexavar – EMEA/H/C/000690 -IB/0031/G z dnia 27 styczeń 2012 roku.
- ChPL *Votrient* 2011** Charakterystyka produktu leczniczego *Votrient* – EMEA/H/C/001141 -II/0005, II/0006, II0008 z dnia 12 grudnia 2011 roku.
- Cook 1997** Cook D.J., Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med.* 1997;126(5):376-80.
- Coppin 2011** Coppin C, Le L, Wilt TJ, Kollmannsberger C. Targeted therapy for advanced renal cell carci-

- noma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 2. Art. No.: CD006017. DOI: 10.1002/14651858.CD006017.pub2.
- Corgna 2007** Corgna E, Betti M, Gatta G, Roila F, De Mulder PH; "Renal cancer."; Crit Rev Oncol Hematol. 2007 Dec;64(3):247-62. Epub 2007 Jul 26.
- Dahan 2004** Dahan M, Peyromaure M, Debré B, Zerbib M; „Polycythaemia and renal cancer. Report of 5 cases."; Prog Urol. 2004 Jun;14(3):401-2.
- Dancey 2004** Dancey J, Shepherd FA, Gralla RJ, Kim YS. Quality of life assessment of second-line docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy: results of a prospective, randomized phase III trial. Lung Cancer. 2004;43(2):183-194.
- Descotes 2006** Descotes JL, Doublet JD; "Renal imaging and biopsy for diagnosis of renal masses."; Ann Urol (Paris). 2006 Nov;40 Suppl 3:S86-90.
- Di Lorenzo 2009** Di Lorenzo G, Autorino R, Sternberg CN. Metastatic renal cell carcinoma: recent advances in the targeted therapy era. Eur. Urol. 2009;56(6):959-971.
- Di Lorenzo 2011** Di Lorenzo G, Porta C, Bellmunt J, et al. Toxicities of targeted therapy and their management in kidney cancer. Eur. Urol. 2011;59(4):526-540. Available at: Accessed April 13, 2011.
- EAU 2010** Ljungberg B, Cowan NC, Hanbury DC, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: the 2010 update. Eur. Urol. 2010;58(3):398-406.
- Edwards 2009** Edwards SJ, Clarke MJ, Wordsworth S, Borrill J. Indirect comparisons of treatments based on systematic reviews of randomised controlled trials. Int J Clin Pract. 2009;63(6):841-54
- Escudier 2007** Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. New England Journal of Medicine. 2007;356(2):125-134.
- Escudier 2009** Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Staehler M, Negrier S, Chevreau C, Desai AA, Rolland F, Demkow T, Hutson TE, Gore M, Anderson S, Hofilena G, Shan M, Pena C, Lathia C, Bukowski RM. Sorafenib for Treatment of Renal Cell Carcinoma: Final Efficacy and Safety Results of the Phase III Treatment Approaches in Renal Cancer Global Evaluation Trial. J Clin Oncol. 2009; DOI:10.1200/JCO.2008.19.5511.
- Escudier 2009a** Escudier B, Kataja V, On behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2009;20(suppl_4):iv81-82.
- FDA 2009** Food and Drug Administration. FULL PRESCRIBING INFORMATION. VOTRIENT (pazopanib) tablets. Initial U.S. Approval: 2009. Dostępne online pod adresem: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/022465lbl.pdf. Data ostatniego dostępu: 07.05.2012 r.
- FDA 2012** Food and Drug Administration. FULL PRESCRIBING INFORMATION. VOTRIENT (pazopanib) tablets. Initial U.S. Approval: 2009. Dostępne online pod adresem: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/022465s-010S-012lbl.pdf. Data ostatniego dostępu: 07.05.2012 r.
- Gartlehner 2008** Gartlehner G, Moore CG. Direct versus indirect comparisons: a summary of the evidence. Int J Technol Assess Health Care. 2008; 24(2):170-7
- Glenny 2005** Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R, Bradburn M, Eastwood AJ i Group., International Stroke Trial Collaborative. Indirect comparisons of competing interventions. Health Technol Assess. 2005; 9(26):1-134.
- Goodman 2010** Goodman et al. Incidence and management of hepatic toxicity in pazopanib-treated patients. 35th Congress ESMO. Annals of Oncology 2010;21(8):282, abstr 904P.
- GRADE 2008** GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ

- 2008;336:1106-1110.
- GSK 2010** GlaxoSmithKline. Pazopanib for the first line treatment of patients with advanced and/or metastatic renal cell carcinoma: A Single Technology Appraisal. Manufacturer submission. Dostępne pod adresem: <http://guidance.nice.org.uk/TA/WaveCRS1/46/FAD>, data ostatniego dostępu: 25.05.2012.
- GSK 2010a** GlaxoSmithKline. Pazopanib (Votrient®) for the first-line treatment of patients with advanced renal cell carcinoma (RCC). Addendum To Gsk's Submission To Nice 20 July 2010. Dostępne pod adresem: <http://guidance.nice.org.uk/TA/WaveCRS1/46/FAD>, data ostatniego dostępu: 25.05.2012.
- Hainsworth 2010** Hainsworth et al. Second-line treatment with pazopanib following first-line sunitinib or bevacizumab in advanced renal cell carcinoma: preliminary results of a phase II trial. 35th Congress ESMO. *Annals of Oncology* 2010;21(8):285, abstr 910P.
- Hancock 2000** Hancock B, Griffiths G, Ritchie A, Oliver Rtd, Gore M, Mead G, Cook P, Parmar Mkb. Updated Results of the MRC Randomised Controlled Trial of Alpha Interferon vs. MPA in Patients with Metastatic Renal Carcinoma. *ASCO 36TH Ann Meet* 2000:abstr 1194.
- HAS 2011** Haute Autorité de Santé. Commission De La Transparence avis: Votrient, 02.02.2011. Dostępne online pod adresem: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-03/votrient_-_ct-_8713.pdf. Data ostatniego dostępu: 13.04.2011.
- Hawkins 2009** Hawkins RE, Hong SJ, Ulys A, Rolski J, Hong B, Sternberg C. An open-label extension study to evaluate safety and efficacy of pazopanib with advanced renal cell carcinoma (RCC). *ASCO 45th Ann Meet* 2009: suppl; abstr 5110.
- Higgins 2011** Higgins JPT, Green S (red.). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Wersja 5.1.0 [aktualizacja marzec 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011.
- Hurwitz 2009** Hurwitz HI, Dowlati A, Saini S, et al. Phase I Trial of Pazopanib in Patients with Advanced Cancer. *Clinical Cancer Research*. 2009;15(12):4220-4227.
- Hutson 2007** Hutson TE; " Targeted therapy for renal cell carcinoma: a new treatment paradigm."; *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2007 Jul;20(3):244-8.
- Hutson 2010** Hutson TE, Davis ID, Machiels JH, et al. Efficacy and safety of pazopanib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2010;28(3):475-480.
- Hutson 2010a** Hutson TE, Bellmunt J, Porta C, et al. Long-term safety of sorafenib in advanced renal cell carcinoma: follow-up of patients from phase III TARGET. *Eur. J. Cancer*. 2010;46(13):2432-2440.
- Jadad 1996** Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.
- Jonasch 2006** Jonasch et al. Renal Cell Carcinoma. In: Kantarjian HM, Wolff RA, Koller CA, eds. *MD Anderson Manual of Medical Oncology*. New York, NY: McGraw-Hill; 2006.
- Keisner 2011** Keisner SV, Shah SR. Pazopanib: the newest tyrosine kinase inhibitor for the treatment of advanced or metastatic renal cell carcinoma. *Drugs* 2011; 71(4):443-454.
- Kilonzo 2010** Kilonzo M. Pazopanib for the first line treatment of patients with advanced and/or metastatic renal cell carcinoma: A Single Technology Appraisal. Evidence Review Group Report. Dostępne pod adresem: <http://guidance.nice.org.uk/TA/WaveCRS1/46/FAD>, data ostatniego dostępu: 25.05.2012.
- Kriegmair 1995** Kriegmair M, Oberneder R, Hofstetter A. Interferon alfa and vinblastine versus medroxyprogesterone acetate in the treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Urology* 1995; 758-

- 762.
- LaPlant 2010** LaPlant KD, Louzon PD. Pazopanib: an oral multitargeted tyrosine kinase inhibitor for use in renal cell carcinoma. *Ann Pharmacother.* 2010;44(6):1054-1060.
- Leung 2011** Leung HW, Chan AL. Multikinase inhibitors in metastatic renal cell carcinoma: indirect comparison meta-analysis. *Clin Ther* 2011; 33(6):708-716.
- Lu 2004** Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Statist. Med.* 2004; 23:3105–3124
- Margolin 2000** Margolin KA; Interleukin-2 in the treatment of renal cancer; *Semin Oncol.* Apr 2000;27(2):194-203.
- Matrana 2011** Matrana et al. Metastatic renal cell carcinoma treated with pazopanib after progression on other targeted agents: A single-institution experience. 2011 Genitourinary Cancers Symposium. *J Clin Oncol* 29, 2011 (suppl 7, abstr 351).
- McCann 2010** McCann L, Amit O, Pandite L, Amado RG. An indirect comparison analysis of pazopanib vs other agents in metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *ASCO Genitourinary Cancer Symposium* 2010. Abstr. No. 413.
- Michiels 2005** Michiels S, Piedbois P, Burdett S, et al. Meta-analysis when only the median survival times are known: a comparison with individual patient data results. *Int J Technol Assess Health Care.* 2005;21(1):119-25.
- Moher 1999** Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of reports of metaanalyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. *Quality of Reporting of Meta-analyses.* *Lancet.* 1999;354(9193):1896-900.
- Moher 2001** Moher D, Schulz KF, Altman D. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. *Journal of the American Medical Association* 2001;285:1987-91.
- Motzer 2004** Motzer RJ, Bacik J, Schwartz LH, Reuter V, Russo P, Marion S, Mazumdar M. Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2004;22(3):454-63.
- MZ 2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2.04.2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego oraz wniosku o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego objętego refundacją.
- MZ 2012/19** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2012 r. *DZ. URZ. Min. Zdr.* 2012.19 Dostępne on-line pod adresem:
<http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=419&ma=19796>
Data ostatniego dostępu: 18 czerwca 2012 r.
- Negrier 1998** Negrier S, Escudier B, Lasset C, Douillard JY, Savary J, Chevreau C, Ravaud A, Mercatello A, Peny J, Mousseau M, Philip T, Tursz T. Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon alfa-2a, or both in metastatic renal-cell carcinoma. *New England Journal of Medicine* 1998; 338(18):1272-1278.
- Negrier 2007** Negrier S, Perol D, Ravaud A, Chevreau C, Bay JO, Delva R, Sevin E, Caty A, Escudier B. Medroxyprogesterone, interferon alfa-2a, interleukin 2, or combination of both cytokines in patients with metastatic renal carcinoma of intermediate prognosis: results of a randomized

- controlled trial. *Cancer* 2007; 110(11):2468-2477.
- Negrier 2010** Negrier S, Jäger E, Porta C, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced renal cell carcinoma with and without prior cytokine therapy, a subanalysis of TARGET. *Med. Oncol.* 2010;27(3):899-906.
- NHS 2008** National Horizon Scanning Centre. Technology summary: Pazopanib for advanced and/or metastatic renal cell carcinoma – first/second line. April 2008.
- NICE 2011** National Institute for Health and Clinical Excellence. Quick reference guide: pazopanib for the first-line treatment of advanced renal cell carcinoma, ferbruary 2011. Dostępne pod adresem: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13346/53187/53187.pdf>. Data ostatniego dostępu: 13 kwiecień 2011.
- NICE TA 215** National Institute for Health & Clinical Excellence. Pazopanib for the treatment of patients with advanced renal-cell carcinoma. Technology appraisal guidance document 215, February 2011. www.nice.org.uk/guidance/TA215.
- Nieto 2011** Nieto M, Borregaard J, Ersboll, et al. The European Medicines Agency Review of Pazopanib for the Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma: Summary of the Scientific Assessment of the Committee for Medicinal Products for Human Use. *Clin Cancer Res.* 2011;17:6608-6614.
- Oken 1982** Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982;5:649-655.
- PAI 2009** Delea TE, Sofrygin O, Hastings V. Evaluation of the Cost-Effectiveness of Pazopanib for Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma from the US Perspective. REPORT VERSION 2.9.
- Parisi 2007** Parisi S, Troiano M, Corsa P, Raguso A, Cossa S, Piazzolla EE, Munafò T, Sanpaolo G, Natuno A, Maiello E; “ Role of external radiation therapy in urinary cancers.” *Ann Oncol.* 2007 Jun;18 Suppl 6:vi157-61.
- Parmar 1998** Parmar MKB, Torri V, Stewart L. Extracting summary statistics to perform meta-analysis of the published literature for survival endpoints. *Statistics in Medicine* 1998;17:2815–34.
- PBAC 2012** Pazopanib, tablet, 200 mg and 400 mg. March 2012 PBAC Outcomes - Positive Recommendations. Dostępne online pod adresem: <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2012-03/positive-recommendations>. Data ostatniego dostępu: 10 maja 2012 r.
- Pick 2012** Pick AM, Nystrom KK. Pazopanib for the treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Clin Ther* 2012; 34(3):511-520.
- Stelmach 2011** Stelmach A, Wysocki PJ, Fijuth J, Potemski P. Rak nerki. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, tom I. Pod redakcją Macieja Krzakowskiego. Warszawa 2011: 342-349.
- Pyrhönen 1999** Pyrhönen S, Salminen E, Ruutu M, Lehtonen T, Nurmi M, Tammela T, Juusela H, Rintala E, Hietanen P, Kellokumpu-Lehtinen PL. Prospective randomized trial of interferon alfa-2a plus vinblastine versus vinblastine alone in patients with advanced renal cell cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17(9):2859-2867.
- Rabin 2001** Rabin R, de Charro F. EQ-5D: A measure of health status from the EuroQol Group. *Ann Med* 33: 337-343, 2001.
- Rabinovitch 1994** Rabinovitch RA, Zelefsky MJ, Gaynor JJ, Fuks Z. Patterns of failure following surgical resection of renal cell carcinoma: implications for adjuvant local and systemic therapy. *J Clin Oncol.* Jan 1994;12(1):206-12.

- Ratain 2006** Ratain MJ, Eisen T, Stadler WM, et al. Phase II placebo-controlled randomized discontinuation trial of sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2006;24:2505-2512.
- Reeves 2009** Reeves DJ, Liu CY. Treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009;64(1):11-25.
- Reeves 2011** Reeves et al. Pazopanib in patients with metastatic renal cell carcinoma previously treated with sunitinib or bevacizumab: A Sarah Cannon Research Institute phase II trial. 2011 ASCO Annual Meeting Preceedings. *J Clin Oncol* 2011;29(suppl 15):4659.
- Ritchie 1983** Ritchie AW, Chisholm GD; "The natural history of renal carcinoma."; *Semin Oncol.* 1983 Dec ;10(4):390-400.
- Robson 1969** Robson CJ, Churchill BM, Anderson W. The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Urol.* Mar 1969;101(3):297-301.
- Russo 2000** Russo P. Renal cell carcinoma: presentation, staging, and surgical treatment. *Semin Oncol.* Apr 2000;27(2):160-76.
- Rzyman 2008** Rzyman W. Rak płuca. *Forum medycyny rodzinnej.* 2008;2(6):407-419.
- Sachdeva 2008** Sachdeva K, Makhoul I, Javeed M, Curti B; "Renal Cell Carcinoma."; Internet: <http://emedicine.medscape.com/article/281340-overview>; Jun 25, 2009; data ostatniego dostępu 17 maja 2010.
- Sanford 2010** Sanford M, Keating GM. Pazopanib: in advanced renal cell carcinoma. *BioDrugs* 2010; 24(5):279-286.
- Sivendran 2012** 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 Treatment Reviews.* 2012 05 29 [cytowane 2012 cze 29]; Dostępne pod adresem: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22651902>
- SMC 2011** Scottish Medicines Consortium. Pazopanib 200 mg, 400 mg film-coated tablets (Votrient®), SMC No. (676/11), 04 ferbruary 2011. Dostępne online pod adresem: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/pazopanib_Votrient_FINAL_February_2011.doc_for_website.pdf. Data ostatniego dostępu: 13.04.2011.
- Sonpavde 2012** Sonpavde G, Choueiri TK, Escudier B, Ficarra V, Hutson TE, Mulders PF, Patard JJ, Rini BI, Staehler M, Sternberg CN, Stief CG. Sequencing of agents for metastatic renal cell carcinoma: can we customize therapy? *Eur Urol* 2012; 61(2):307-316.
- Steineck 1990** Steineck G, Strander H, Carbin BE, Borgström E, Wallin L, Achtnich U, Arvidsson A, Söderlund V, Näslund I, Esposti PL. Recombinant leukocyte interferon alpha-2a and medroxyprogesterone in advanced renal cell carcinoma. A randomized trial. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)* 1990; 155-162.
- Sternberg 2010** Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J. Clin. Oncol.* 2010;28(6):1061-1068.
- Sternberg 2010a** Sternberg CN, Hawkins RE, Szczylik C, Davis ID, Wagstaff J, McCann L, Chen M, Rubin SD. Randomized, double-blind phase III study of pazopanib in patients with advanced/metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Final overall survival (OS) results. *Annals of Oncology* 2010;21 (suppl. 8). Abstract nr. LBA22.
- Sternberg 2011** Sternberg CN, Hawkins RE, Szczylik C, Davis ID, Wagstaff J, McCann L, Chen M, Rubin SD. A randomized, double-blind phase III study (VEG105192) of pazopanib (paz) versus placebo (pbo) in patients with advanced/metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Updated safety results. *J Clin Oncol* 2011;29(suppl 7):A313.

- Szczeklik 2005** Szczeklik A, Choroby wewnętrzne, Kraków 2005.
- Tan 2012** Tan et al. Efficacy and safety of pazopanib as a subsequent treatment after failure of other targeted agents in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). 2012 Genitourinary Cancers Symposium. J Clin Oncol 30, 2012 (suppl 5, abstr 415).
- Wolter 2011** Wolter et al. Incidence of thyroid dysfunction in renal cell carcinoma (RCC) patients treated with pazopanib in prospective clinical trials. 2011 ASCO Annual Meeting Preceedings. J Clin Oncol 2011;29(suppl 15):4633.

Załączniki

Rozdział

IV

4.1 Opis komparatora – Nexavar®

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 12 grudnia 2011 roku (*ChPL Nexavar 2012*).

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej. kod ATC: L01XE05.

Substancją czynną jest tozylan sorafenibu. Substancjami pomocniczymi w rdzeniu tabletki są: kro-skarmeloza sodu, celuloza mikrokrystaliczna, hypromeloza, laurylosiarczan sodu, stearynian magne-zu, a w otoczkach: hypermeloza, makrogol (3350), tytanu dwutlenek (E171) i żelaza tlenek czerwony (E172).

Sorafenib jest inhibitorem wielokinazowym, który zmniejsza proliferację komórek guza *in vitro*. Sora-fenib hamuje wzrost różnych ludzkich guzów nowotworowych w mysim modelu raka nerkowoko-mórkowego (przeszczep obcogatunkowy), czemu towarzyszy zmniejszenie angiogenezy nowotworo-wej. Sorafenib hamuje aktywność docelowych enzymów/czynników zlokalizowanych w komórce guza (CRAF, BRAF, V600E BRAF, c-KIT i FLT-3) oraz w unaczynieniu guza (CRAF, VEGFR-2, VEGFR-3 i PDGFR-β). Kinazy RAF należą do kinaz serynowo-treoninowych, natomiast c-KIT, FLT-3, VEGFR-2, VEGFR-3 i PDGFR-β są receptorowymi kinazami tyrozynowymi.

4.1.1 Wskazania

Rak wątrobowokomórkowy. Nexavar jest wskazany w leczeniu raka wątrobowokomórkowego.

Rak nerkowokomórkowy. Nexavar jest wskazany w leczeniu chorych z zaawansowanym rakiem ner-kowokomórkowym, u których nie powiodła się wcześniejsza terapia interferonem-alfa albo interleu-kiną-2 lub zostali uznani za niekwalifikujących się do takiej terapii.

4.1.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie. Zalecana dawka Nexavar u dorosłych wynosi 400 mg (dwie tabletki po 200 mg) dwa razy na dobę (równoważna całkowitej dawce dobowej 800 mg).

Leczenie należy prowadzić tak długo, jak długo stwierdza się korzyść kliniczną albo do wystąpienia ciężkich objawów toksyczności.

Dostosowanie dawkowania. Postępowanie w przypadku podejrzenia wystąpienia działań niepo-żądanых może wymagać czasowego przerwania podawania lub zmniejszenia stosowanej dawki. Jeśli

niezbędna jest redukcja dawki, dawkowanie produktu Nexavar należy ograniczyć do dwóch tabletek po 200 mg raz na dobę.

Dzieci i młodzież. Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Nexavar u dzieci i młodzieży w wieku < 18 lat. Brak dostępnych danych.

Pacjenci w podeszłym wieku. Nie ma potrzeby dostosowania dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku (pacjenci powyżej 65 lat).

Niewydolność nerek. Nie ma potrzeby dostosowania dawkowania u chorych z łagodną, umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek. Brak danych dotyczących stosowania leku u chorych wymagających dializowania.

Zaleca się monitorowanie bilansu płynów ustrojowych organizmu i elektrolitów u pacjentów z ryzykiem zaburzenia czynności nerek.

Niewydolność wątroby. Nie ma potrzeby zmiany dawkowania u chorych z zaburzeniami czynności wątroby łagodnego i umiarkowanego stopnia (stopień A lub B wg klasyfikacji Child-Pugh). Brak danych dotyczących stosowania leku u chorych z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (stopień C wg klasyfikacji Child-Pugh).

Sposób podawania. Podawanie doustne. Zaleca się, aby tabletki Nexavar przyjmować bez pokarmu lub z posiłkiem o małej lub umiarkowanej zawartości tłuszczów. Jeśli pacjent zamierza spożyć wysokotłuszczowy posiłek, tabletki Nexavar należy podać przynajmniej jedną godzinę przed lub dwie godziny po posiłku. Tabletki należy połykać popijając szklanką wody.

4.1.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.1.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Toksyczność dermatologiczna. Zespół dłoniowo-podeszwowy (erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa) i wysypka to najczęstsze z działań niepożądanych wywoływanych przez Nexavar. Nasilenie wysypki i zespołu dłoniowopodeszwowego przyjmuje zwykle stopień 1. i 2. wg klasyfikacji CTC (ang. *Common Toxicity Criteria*), a objawy pojawiają się zwykle w ciągu pierwszych sześciu tygodni leczenia produktem Nexavar. W leczeniu objawów toksyczności skórnej można zastosować leki miejscowe, aby zmniejszyć objawy, czasowo przerwać leczenie produktem Nexavar i (lub) zmodyfikować

jego dawkowanie, a w ciężkich lub utrzymujących się zmianach całkowicie zaprzestać stosowania Nexavar.

Nadciśnienie tętnicze. U chorych leczonych produktem Nexavar zaobserwowano częstsze występowanie nadciśnienia tętniczego. Zwykle było to nadciśnienie łagodne lub umiarkowane, rozwijało się w początkowym okresie leczenia oraz poddawało się kontroli po zastosowaniu standardowej terapii obniżającej ciśnienie krwi. Ciśnienie tętnicze należy regularnie kontrolować, a w przypadku jego podwyższenia leczyć, zgodnie ze standardową praktyką medyczną. W przypadku ciężkiego lub opornego na leczenie nadciśnienia, a także gdy wystąpi przełom nadciśnieniowy pomimo wdrożenia leków przeciwnadciśnieniowych, należy rozważyć całkowite odstawienie produktu Nexavar.

Krwotok. W następstwie podawania produktu Nexavar może dojść do zwiększenia ryzyka krwawienia. W przypadku wystąpienia jakiegokolwiek krwawienia, które wymaga interwencji medycznej zaleca się rozważenie całkowitego odstawienia produktu Nexavar.

Niedokrwienie mięśnia sercowego i (lub) zawał. W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślepą próbą, częstość występowania zdarzeń niedokrwienia mięśnia sercowego/zawału w trakcie leczenia produktem Nexavar była wyższa w grupie przyjmującej Nexavar (4,9%) w porównaniu do grupy placebo (0,4%). W badaniu 3 częstość występowania zdarzeń niedokrwienia mięśnia sercowego/zawału w trakcie leczenia produktem Nexavar wynosiła 2,7% w grupie przyjmującej Nexavar w porównaniu z 1,3% w grupie placebo. Pacjenci z niestabilną chorobą wieńcową lub niedawno przeżytym zawałem serca byli wykluczeni z tych badań. Należy rozważyć czasowe lub całkowite odstawienie produktu Nexavar u pacjentów, u których dochodzi do niedokrwienia i (lub) zawału mięśnia sercowego.

Wydłużenie odcinka QT. Wykazano, że Nexavar wydłuża odcinek QT/QTc, co może prowadzić do zwiększenia ryzyka arytmii komorowej. Sorafenib należy stosować ostrożnie u pacjentów, u których zaobserwowano występowanie lub u których możliwe jest rozwinięcie się wydłużenia odcinka QT, takich jak pacjenci z wrodzonym zespołem długiego QT, pacjenci leczeni dużymi, kumulującymi się dawkami antracyklin, pacjenci przyjmujący określone leki przeciwarytmiczne lub inne produkty lecznicze powodujące wydłużenie odcinka QT, oraz u których występują takie zaburzenia jak: hipokaliemia, hipokalcemia lub hipomagnezemia. Podczas stosowania produktu Nexavar u takich pacjentów, w trakcie leczenia, należy rozważyć okresowe monitorowanie EKG oraz elektrolitów (magnez, potas, wapń).

Perforacja przewodu pokarmowego. Perforacja przewodu pokarmowego to działanie niepożądane występujące niezbyt często, zgłaszane było u mniej niż 1% pacjentów stosujących sorafenib. W niektórych przypadkach nie było to związane z jawnym guzem jamy brzusznej. Stosowanie sorafenibu należy przerwać.

Niewydolność wątroby. Nie ma danych dotyczących stosowania leku u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (stopień C wg klasyfikacji Child-Pugh). Ponieważ sorafenib jest metabolizowany głównie w wątrobie, jego ekspozycja może się zwiększyć u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby.

Jednoczesne podawanie warfaryny. U niektórych chorych leczonych produktem Nexavar, którzy przyjmowali jednocześnie warfarynę, opisywano rzadko występujące krwawienia lub podwyższone wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR, z ang. *International Normalised Ratio*). Pacjentów przyjmujących jednocześnie warfarynę lub fenpropakumon należy obserwować w kierunku zmian czasu protrombinowego i INR oraz klinicznie jawnych epizodów krwawienia.

Powikłania gojenia się ran. Nie przeprowadzono badań mających na celu ocenę wpływu sorafenibu na gojenie ran. U chorych poddawanych dużym zabiegom chirurgicznym zaleca się jako środek ostrożności czasowe przerwanie leczenia produktem Nexavar. Ograniczone doświadczenie kliniczne służące określeniu czasu ponownego rozpoczęcia podawania produktu Nexavar chorym po dużym zabiegu chirurgicznym sprawia, że decyzję o przywróceniu leczenia produktem Nexavar po dużym zabiegu chirurgicznym należy oprzeć na klinicznej ocenie prawidłowości gojenia rany.

Osoby w podeszłym wieku. Doświadczenie w stosowaniu leku Nexavar u osób w podeszłym wieku jest ograniczone. Zaobserwowano przypadki niewydolności nerek. Należy rozważyć konieczność monitorowania czynności nerek.

Rak nerkowokomórkowy. Pacjenci z grup dużego ryzyka, zgodnie z prognostycznymi grupami według MSKCC (ang. *Memorial Sloan Kettering Cancer Center*) nie brali udziału w badaniach klinicznych III fazy obejmujących chorych z rakiem nerkowokomórkowym i nie oceniano dla nich stosunku korzyści do ryzyka.

Interakcje lekowe. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas podawania produktu Nexavar z lekami metabolizowanymi/eliminowanymi głównie przez szlak UGT1A1 (np. irynotekan) lub UGT1A9. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego stosowania sorafenibu z docetakselem.

Równoczesne podawanie neomycyny lub innych antybiotyków, które mogą spowodować znaczne zaburzenia naturalnej mikroflory przewodu pokarmowego może prowadzić do zmniejszenia biodostępności sorafenibu. Przed rozpoczęciem leczenia antybiotykami należy wziąć pod uwagę ryzyko zmniejszenia stężenia sorafenibu w osoczu. U pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem płuca, leczonych sorafenibem w połączeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny obserwowano wyższą śmiertelność. W dwóch randomizowanych badaniach z udziałem pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w podgrupie pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym leczonych sorafenibem oraz paklitakselem/karboplatiną, HR dla przeżycia całkowitego wynosił 1,81 (95% CI 1,19; 2,74) a z gemcytabiną/cisplatiną wynosił 1,22 (95% CI 0,82; 1,80). Żadna z przyczyn zgonów nie jest dominująca, ale obserwowano większe odsetki niewydolności oddechowej, krwotoków i zakażeń u pacjentów leczonych sorafenibem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny.

4.1.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Substancje indukujące aktywność enzymów. Podawanie ryfampicyny przez 5 dni poprzedzających podanie pojedynczej dawki sorafenibu powodowało średnie obniżenie jego AUC o 37%. Inne substancje indukujące aktywność enzymów CYP3A4 i (lub) enzymów powodujących glukuronidację (np. *Hypericum perforatum* – ziele dziurawca, fenytoina, karbamazepina, fenobarbital i deksametazon) mogą również nasilać metabolizm sorafenibu a tym samym zmniejszać jego stężenie.

Inhibitory CYP3A4. Ketokonazol, silny inhibitor CYP3A4, podawany raz na dobę przez 7 dni zdrowym ochotnikom płci męskiej nie zmieniał średniego stężenia sorafenibu, wyrażonego wartością pola pod krzywą (AUC, z ang. *area under curve*) po jednorazowym podaniu 50 mg sorafenibu. Z danych tych wynika, że istotne klinicznie farmakokinetyczne interakcje sorafenibu z inhibitorami CYP3A4 są mało prawdopodobne.

Substraty CYP2B6, CYP2C8 i CYP2C9. Sorafenib z podobną siłą hamował CYP2B6, CYP2C8 oraz CYP2C9 *in vitro*. Jednakże, w klinicznych badaniach farmakokinetycznych, jednoczesne stosowanie sorafenibu w dawce 400 mg dwa razy na dobę wraz z cyklofosfamidem, substratem CYP2B6, lub paklitakselem, substratem CYP2C8, nie wykazywało znaczącego klinicznie efektu hamowania tych izoenzymów. Z danych tych wynika, że sorafenib w zalecanej dawce 400 mg dwa razy na dobę może nie być inhibitorem ani CYP2B6, ani CYP2C8 *in vivo*. Ponadto, jednoczesne leczenie sorafenibem i warfaryną, substratem CYP2C9, nie spowodowało zmian wskaźnika PT-INR w porównaniu z placebo. Dlatego też można się spodziewać, że ryzyko znaczącego klinicznie zahamowania CYP2C9 *in vivo* przez sorafenib także będzie małe. Jednak u pacjentów przyjmujących warfarynę lub fenpropakumon należy regularnie sprawdzać wartość wskaźnika INR.

Substraty CYP3A4, CYP2D6, CYP2C19. Jednoczesne podawanie sorafenibu z midazolamem, dekstrometorfanem lub omeprazolem, będącymi odpowiednio substratami cytochromów CYP3A4, CYP2D6 i CYP2C19, nie zmieniało ekspozycji na wymienione leki. Wskazuje to, że sorafenib nie jest ani inhibitorem ani induktorem wymienionych izoenzymów cytochromu P450. Istotne klinicznie interakcje farmakokinetyczne sorafenibu z substratami wymienionych enzymów są, zatem mało prawdopodobne.

Substraty UGT1A1 i UGT1A9. Sorafenib hamował glukuronidację poprzez UGT1A1 i UGT1A9 *in vitro*. Kliniczne znaczenie tego zjawiska jest nieznane.

Badania indukcji enzymu CYP *in vitro*. Aktywność CYP1A2 i CYP3A4 nie ulegała zmianie po dodawaniu sorafenibu do hodowli ludzkich hepatocytów co wskazuje, że indukowanie CYP1A2 i CYP3A4 przez sorafenib jest mało prawdopodobne.

Substraty P-gp. Wykazano, że sorafenib hamuje białko nośnikowe p-glikoproteinę (P-gp) *in vitro*. Po

jednoczesnym podaniu sorafenibu i substratów P-gp, takich jak digoksyna, nie można wykluczyć wzrostu ich stężeń w osoczu.

Skojarzone podawanie z innymi lekami przeciwnowotworowymi. W ramach badań klinicznych Nexavar podawano z szeregiem różnych innych leków przeciwnowotworowych stosowanych w ogólnie przyjętych schematach dawkowania, w tym z gemcytabiną, cisplatyną, oksaliplatyną, paklitaksellem, karboplatyną, kapecytabiną, doksorubicyną, irynotekanem, docetaksellem i cyklofosfamidem. Sorafenib nie miał znaczącego klinicznie wpływu na farmakokinetykę gemcytabiny, cisplatyny, oksaliplatyny ani cyklofosfamidu.

Paklitaksel/karboplatyna. Podawanie paklitakselu (225 mg/m²) i karboplatyny (AUC = 6) z sorafenibem (≤ 400 mg dwa razy na dobę), z zachowaniem trzydniowej przerwy w podawaniu sorafenibu (dwa dni przed oraz w dniu podania paklitakselu/karboplatyny), nie powodowało znaczących skutków dla farmakokinetyki paklitakselu. Jednoczesne podawanie paklitakselu (225 mg/m², raz na 3 tygodnie) i karboplatyny (AUC=6) z sorafenibem (400 mg dwa razy na dobę, bez przerwy w stosowaniu sorafenibu) powodowało 47% zwiększenie ekspozycji na sorafenib, 29% zwiększenie ekspozycji na paklitaksel oraz 50% zwiększenie ekspozycji na 6-OH paklitaksel. Farmakokinetyka karboplatyny pozostawała bez zmian. Dane te wskazują na brak konieczności dostosowywania dawki, kiedy paklitaksel i karboplatyna są podawane jednocześnie z sorafenibem z zachowaniem 3-dniowej przerwy w podawaniu sorafenibu (dwa dni przed i w dniu podania paklitakselu/karboplatyny). Znaczenie kli-

niczne zwiększenia ekspozycji na sorafenib i paklitaksel, z jednoczesnym podawaniem sorafenibu bez zastosowania przerwy w podawaniu tego leku, nie jest znane.

Kapecytabina. Podawanie kapecytabiny (750-1050 mg/m² dwa razy na dobę, w dniach 1-14 co 21 dni) oraz sorafenibu (200 lub 400 mg dwa razy na dobę, podawanie ciągłe nieprzerywane) nie powodowało znaczących zmian ekspozycji na sorafenib, lecz powodowało 15-50% zwiększenie ekspozycji na kapecytabinę oraz 0-52% zwiększenie ekspozycji na 5-FU. Kliniczne znaczenie tych niewielkich do umiarkowanych wzrostów ekspozycji na kapecytabinę i 5-FU podczas jednoczesnego podawania sorafenibu nie jest znane.

Doksorubicyna/irynotekan. Jednoczesne podawanie produktu Nexavar z doksorubicyną powodowało zwiększenie jej AUC o 21%. Nexavar stosowany jednocześnie z irynotekaniem, którego aktywny metabolit SN-38 podlega dalszym przemianom w szlaku UGT1A1, powodował zwiększenie AUC SN-38 o 67-120% i AUC irynotekanu o 26-42%. Znaczenie kliniczne tych obserwacji pozostaje niewyjaśnione.

Docetaksel. Jednoczesne podanie docetakselu (w jednorazowej dawce 75 lub 100 mg/m² p.c. co 21 dni) i sorafenibu (w dawce 200 mg dwa razy na dobę lub 400 mg dwa razy na dobę, codziennie od dnia 2. do 19. w 21-dniowym cyklu, z trzydniową przerwą w trakcie której podawano docetaksel) powodowało zwiększenie AUC docetakselu o 36-80% oraz zwiększenie C_{max} docetakselu o 16-32%. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego stosowania sorafenibu z docetaksem.

Skojarzenie z innymi lekami

Neomycyna. Równoczesne podawanie neomycyny, leku przeciwbakteryjnego niedziałającego ogólnoustrojowo, używanego w celu wyjąłowania przewodu pokarmowego, zakłóca krążenie jelitowo-wątrobowe sorafenibu, powodując zmniejszenie ekspozycji na sorafenib. U zdrowych ochotników poddanych 5-dniowemu leczeniu neomycyną średnia ekspozycja na sorafenib zmniejszyła się o 54%. Wpływ innych antybiotyków nie był badany, ale będzie prawdopodobnie zależał od ich zdolności do zaburzania funkcji mikroorganizmów wytwarzających glukuronidazę.

4.1.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża. Nie ma danych dotyczących stosowania sorafenibu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję, w tym wady rozwojowe płodu. U szczurów wykazano, że sorafenib i jego metabolity przenikają przez łożysko i należy przyjąć, że sorafenib doprowadza do uszkodzenia płodu. Produktu Nexavar nie należy podawać w ciąży, chyba że istnieje wyraźna ko-

nieczność, po szczegółowym rozważeniu potrzeb matki i ryzyka dla płodu. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję podczas leczenia produktem Nexavar.

Karmienie piersią. Nie wiadomo, czy sorafenib przenika do mleka kobiecego. W badaniach na zwierzętach stwierdzono, że sorafenib i (lub) jego metabolity przenikają do mleka. Ponieważ sorafenib może zaburzać wzrost i rozwój niemowląt, kobiety nie mogą karmić piersią podczas leczenia produktem Nexavar.

Płodność. Wyniki badań na zwierzętach wskazują, że sorafenib może zaburzać płodność u mężczyzn i u kobiet.

4.1.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Nie ma dowodów, że Nexavar wpływa na taką zdolność.

4.1.8 Dopuszczenie do obrotu

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: EU/1/06/342/011. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 lipiec 2006.

4.2 Sorafenib vs placebo (II linia leczenia) – porównanie bezpośrednie

4.2.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono 2 badania kliniczne z randomizacją, w których oceniano efektywność kliniczną sorafenibu w II linii leczenia zaawansowanego raka nerki: *TARGET* i *Ratain 2006*. Wstępne wyniki badania *TARGET* (*Treatment Approaches In Renal Cancer Global Evaluation Trial*) zostały opublikowane w publikacji *Escudier 2007*, natomiast końcowe – w *Escudier 2009*. Ocenę jakości życia i objawów choroby dotyczącą tej próby klinicznej opisano w publikacji *Bukowski 2007*. Uwzględniono również publikację *Negrier 2010*, opisującą analizę w podgrupach badania *TARGET* – pacjentów otrzymujących wcześniejszą terapię cytokinami oraz nie otrzymujących takiej terapii (wcześniejsza terapia cytokinami jest wyszczególniona jako wskazanie do stosowania pazopanibu w II linii leczenia). Ponadto, w publikacji *Hutson 2010a* przedstawiono informacje dotyczące długoterminowej oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania sorafenibu u chorych z badania *TARGET*, którzy otrzymywali ten lek dłużej niż przez 1 rok.

Wieloośrodkowe, międzynarodowe badanie *TARGET* przeprowadzone zostało z randomizacją i grupą kontrolną placebo oraz podwójnym zaślepieniem. Dotyczyło ono dorosłych pacjentów z potwierdzonym histologicznie rakiem jasnokomórkowym nerki, u których doszło do progresji choroby, pomimo zastosowania leczenia systemowego w czasie ostatnich 8 miesięcy. Leczenie systemowe obejmowało najczęściej terapie oparte na cytokinach (82%): interleukinę-2 (42%), interferon (68,5%), także skojarzenie tych dwóch substancji (28,5%). Radioterapię wykonano u 26% chorych, a nefrektomię u 93%. Włączano chorych w skali sprawności ECOG 0 lub 1, czyli mogących wykonywać co najmniej lekką pracę, o niskim lub umiarkowanym ryzyku w skali prognostycznej MSKCC (z ang. *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*) (*Motzer 2004*).

Randomizację, której opis zamieszczono, wykonywano w warstwach ze względu na kraj pochodzenia pacjentów oraz ocenę ryzyka według MSKCC. Autorzy opisali przyczyny wykluczenia pacjentów z badania. Podano przyczyny wykluczeń oraz liczbę utraconych z obserwacji pacjentów. Utrata z obserwacji chorych była niska, łącznie na poziomie 2%, co nie zaburzało oceny wyników.

Badanie *Ratain 2006* miało charakter wieloośrodkowej próby klinicznej z randomizacją typu *discontinuation/withdrawal trial* (RDT). Taka metodyka pozwala oceniać skuteczność leków minimalizując konsekwencje stosowania placebo. W próbie *Ratain 2006* zastosowano rozwinięcie tej metodyki, polegające na obecności fazy wstępnej, po której następuje losowy przydział pacjentów odpowiadających na leczenie sorafenibem do grupy z interwencją i placebo. Ogranicza się w ten sposób heterogenność populacji i zwiększa moc badania. Badanie *Ratain 2006* przeprowadzono z grupą kontrolną

placebo i podwójnym zaślepieniem, oceniano wpływ sorafenibu na wzrost guza u pacjentów z rakiem przerzutowym nerki, u których występowała stabilna choroba po 12 tygodniach stosowania sorafenibu. Randomizację, której opis zamieszczono, wykonywano przy wykorzystaniu systemu telefonicznego. Zastosowano podwójne zaślepienie. Autorzy opisali przyczyny wykluczenia pacjentów z badania.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegóły dotyczące metodyki opisywanych badań dotyczących sorafenibu.

Tabela 67. Sorafenib – charakterystyka metodyki badań klinicznych.

Badanie	RCT	Cel badania	Zaślepienie	Okres obserwacji [miesiące]	Grupa kontrolna	Punkcja Jadad	Klasyfikacja AOTM	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>TARGET (Bukowski 2007, Escudier 2007, Escudier 2009, Negrier 2010, Hutson 2010a)</i>	Tak	wykazanie wyższości sorafenibu nad placebo	Tak, podwójne	24	Placebo	5	IIA	117 (19 krajów)	Bayer Pharmaceuticals, Onyx Pharmaceuticals
<i>Ratain 2006</i>	Tak	wykazanie wyższości sorafenibu nad placebo	Tak, podwójne	4 + 4*	Placebo	5	IIA	5	Bayer Pharmaceuticals, Onyx Pharmaceuticals

* Okres obserwacji zaplanowany do oceny głównego punktu końcowego, całkowity okres wyniósł około 20 miesięcy.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową ocenę jakości badania według skali Jadad.

Tabela 68. Wynik oceny jakości badań TARGET i Ratain 2006 według skali Jadad.

Badanie	Poprawny sposób randomizacji	Opis randomizacji	Zaślepienie	Opis zaślepienia	Informacja o utracie pacjentów z badania
<i>TARGET</i>	tak	randomizacja warstwowa z wykorzystaniem bloków o rozmiarze 4, czynniki stratyfikacji: kraj pochodzenia pacjentów oraz ocena ryzyka według MSKCC (niskie lub umiarkowane),	podwójne	placebo podawane w celu utrzymania zaślepienia	tak
<i>Ratain 2006</i>	tak	randomizacja centralna przy wykorzystaniu systemu telefonicznego	podwójne	dopasowane placebo	tak

4.2.2 Charakterystyka populacji

4.2.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Populację włączoną do badania *TARGET* stanowili pacjenci obu płci ≥ 18 roku życia, z potwierdzonym histologicznie, zaawansowanym rakiem jasnokomórkowym nerki, u których wystąpiła progresja choroby po jednej linii leczenia systemowego w ciągu ostatnich 8 miesięcy. Dodatkowymi kryteriami włączenia pacjentów do badania *TARGET* były: wskaźnik sprawności ECOG wynoszący 0 lub 1; niska lub pośrednia ocena ryzyka wg wskaźnika prognostycznego MSKCC; przewidywany czas przeżycia co najmniej 12 tygodni; prawidłowa funkcja szpiku kostnego, wątroby, trzustki oraz nerek; czas protrombinowy lub częściowej tromboplastyny poniżej 1,5 razy górnej granicy normy. Wyodrębniono dwa kryteria wykluczenia: obecność przerzutów do mózgu oraz wcześniejsze leczenie inhibitorami VEGF (z ang. *Vascular Endothelial Growth Factor*).

Populację włączoną do badania *Ratain 2006* stanowili dorośli pacjenci obu płci z histologicznie lub cytologicznie potwierdzonym, opornym na leczenie, przerzutowym rakiem nerki, dla których nie było dostępnych innych opcji terapeutycznych. Dodatkowymi kryteriami włączenia do badania były: obecność co najmniej jednej mierzalnej zmiany; wskaźnik sprawności ECOG 0 lub 1; przewidywany czas przeżycia co najmniej 12 tygodni, prawidłowa funkcja szpiku kostnego, wątroby, trzustki oraz nerek. Pacjenci z innymi poważnymi schorzeniami oraz przerzutami w obrębie centralnego układu nerwowego zostali wykluczeni z badania.

Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania dla każdego z badań włączonych do przeglądu w formie tabelarycznej przedstawiono w załączniku.

4.2.2.2 Wyjściowe charakterystyki kliniczne i demograficzne osób badanych

W tabeli zamieszczonej poniżej zestawiono wyjściowe charakterystyki kliniczne i demograficzne pacjentów włączonych do badań *TARGET* i *Ratain 2006*.

Tabela 69. Sorafenib – wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna włączonych pacjentów.

Badanie	Sorafenib	Placebo
Ogółem		
<i>Liczba pacjentów włączonych do badania</i>		
<i>TARGET</i>	451	452
<i>Ratain 2006</i>	202*	32

Badanie	Sorafenib		Placebo
<i>Wiek pacjentów (mediana i zakres)</i>			
TARGET	58 (19 - 86)		59 (29 – 84)
Ratain 2006	58 (23 – 83)*	58 (32 – 76)	60 (23 – 74)
<i>Liczba pacjentów płci męskiej (%)</i>			
TARGET	315 (70%)		340 (75%)
Ratain 2006	149 (74%)*	26 (81%)	21 (64%)
<i>Status ECOG</i>			
TARGET	0 219 (49%)		0 210 (46%)
	1 223 (49%)		1 236 (52%)
Ratain 2006	0 110 (54%)*	0 18 (56%)	0 18 (55%)
	1 92 (46%)*	1 14 (44%)	1 15 (45%)
<i>Klasyfikacja ryzyka wg MSKCC</i>			
<i>niekorzystna (%)</i>			
TARGET	233 (52%)		228 (50%)
Ratain 2006	69 (34%)*	13 (41%)	14 (42%)
<i>pośrednia (%)</i>			
TARGET	218 (48%)		223 (49%)
Ratain 2006	121 (60%)*	18 (56%)	15 (45%)
<i>Liczba pacjentów poddanych nefrektomii (%)</i>			
TARGET	422 (94%)		421 (93%)
Ratain 2006	179 (89%)*	29 (91%)	29 (88%)

* dane dla pacjentów włączonych do fazy wstępnej badania (monoterapia sorafenibem).

W badaniu TARGET uwzględniono łącznie 903 pacjentów: 451 w grupie sorafenibu oraz 452 w grupie placebo. Większość stanowili mężczyźni (61%), mediana wieku pacjentów wyniosła w grupie sorafenibu 58 lat, a w grupie placebo 59 lat. Rak jasnokomórkowy nerki występował w 99% przypadków. Spośród tej grupy 51% pacjentów miało niską ocenę ryzyka w klasyfikacji prognostycznej MSKCC, a pozostałe 49% pacjentów miało rokowanie pośrednie według MSKCC. Zabieg nefrektomii wykonany był u przeważającej większości pacjentów (93%). Autorzy nie stwierdzili znamienych różnic po randomizacji pomiędzy grupami w ocenie charakterystyk wyjściowych.

W przypadku analizy populacji badania *TARGET* w podziale na pacjentów przyjmujących wcześniejszą terapię cytokinami oraz nieprzyjmujących takiej terapii (*Negrier 2010*), również nie stwierdzono istotnych różnic w charakterystykach pacjentów z tych dwóch podgrup. Pacjenci otrzymujący wcześniejszą terapię cytokinami stanowili większość populacji tego badania – 742 pacjentów (82%), pacjentów nieleczonych wcześniej cytokinami było 161 (18%). Spośród pacjentów wcześniej leczonych cytokinami, 374 znalazło się w grupie sorafenibu, natomiast 368 – w grupie placebo. Spośród pacjentów nieotrzymujących wcześniej cytokin 77 otrzymywało sorafenib, natomiast 84 otrzymało placebo.

W badaniu *Ratain 2006* uwzględniono łącznie 202 pacjentów. Pacjenci zostali włączeni do 12 tygodniowego okresu wstępnego, podczas którego przyjmowali doustnie 400 mg sorafenibu dwa razy dziennie. Po 12 tygodniach oszacowano status choroby na podstawie zmian wielkości guza. Ocena odpowiedzi była niedostępna dla 9 pacjentów (4%), którzy przegrali terapię przed 12 tygodniem. łącznie okres wstępnego leczenia ukończyło 187 pacjentów (93%). Pacjenci, u których guz zmniejszył się o co najmniej 25% – 73 pacjentów (36%), kontynuowali leczenie z udziałem sorafenibu do momentu wystąpienia toksyczności lub progresji choroby. Ostatecznie w grupie tej znalazło się dodatkowo 6 osób, m.in. na podstawie dyspozycji badaczy. Pacjenci, u których nastąpiła progresja choroby, tzn. co najmniej 25% wzrost guza zakończyli leczenie – 51 pacjentów (25%). Z kolei u 69 pacjentów (34%) guz zmniejszył się o poniżej 25%. Z grupy tej 2 pacjentów kontynuowało przyjmowanie sorafenibu (złamanie protokołu), 4 pacjentów wykluczono (m.in. działania niepożądane, progresja choroby przed randomizacją), a dodatkowo znalazł się w niej 1 pacjent pomimo progresji choroby. Ostatecznie 65 pacjentów zostało losowo przypisanych do grupy przyjmującej sorafenib (32 pacjentów) lub placebo (33 pacjentów). Większość stanowili mężczyźni (ponad 70%), mediana wieku pacjentów w grupie sorafenibu wyniosła 58 lat, a grupie placebo 60 lat. Większość pacjentów wykazywała umiarkowany wskaźnik prognostyczny w klasyfikacji ryzyka MSKCC oraz przeszła zabieg nefrektomii. W okresie po randomizacji, zaobserwowano różnice pomiędzy grupami odnośnie udziału kobiet i mężczyzn. Liczba kobiet była dwukrotnie niższa w grupie sorafenibu. Jednak różnice te, jak i w pozostałych parametrach demograficznych i klinicznych, nie były znamienne statystycznie.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe informacje o utracie pacjentów w poszczególnych analizowanych badaniach wraz z przyczynami.

Tabela 70. Opis utraty pacjentów w badaniach TARGET i Ratain 2006.

Przyczyna przedwczesnego zakończenia leczenia	Sorafenib	Placebo
TARGET*** (sorafenib N = 451, placebo N = 451**)		

Przyczyna przedwczesnego zakończenia leczenia	Sorafenib	Placebo
Ogółem	282 (62,5%*)	338 (74,9%*)
Działania niepożądane	18 (4,0%*)	17 (3,8%*)
Wycofanie zgody	7 (1,6%*)	11 (2,4%*)
Progresja choroby	232 (51,4%*)	292 (64,7%*)
Zgon	14 (3,1%*)	8 (1,8%*)
Inne przyczyny	11 (2,4%*)	10 (2,2%*)
Ratain 2006 (sorafenib, N = 202****)		
Ogółem		15 (7,4%*)
Działania niepożądane		12 (5,9%*)
Wycofanie zgody		1 (0,5%*)
Utrata z obserwacji		1(0,5%*)
Zgon		1 (0,5%*)
Randomizacja [^]	32 (15,8%*)	33 (16,3%*)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** jeden chory nie otrzymał żadnej dawki leku;

*** dane w momencie zakończenia randomizacji, przed przejściem chorych z grupy placebo na leczenie sunitynibem;

**** dane dla pacjentów włączonych do fazy wstępnej badania (monoterapia sorafenibem);

[^] po 12-tygodniach leczenia sorafenibem chorzy, u których stwierdzono zwiększenie się guza lub zmniejszenie się guza o mniej niż 25%, poddani zostali randomizacji do dwóch grup: sorafenib vs placebo; 5 nie zostało poddanych randomizacji (2 z powodu złamania protokołu, 3 z powodu działań niepożądanych), a 1 chory został poddany randomizacji przez pomyłkę; N = 79 (73 z redukcją guza o co najmniej 25% oraz 6 pacjentów dodatkowo), którzy kontynuowali leczenie sorafenibem w ramach fazy otwartej (*open-label*).

4.2.3 Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

W badaniu *TARGET*, w pierwszych 24 tygodniach leczenia, sorafenib podawano doustnie dwa razy dziennie w dawce po 400 mg w cyklach trwających po 6 tygodni. W podobny sposób podawano placebo. Po 24 tygodniu leczenia cykle trwały 8 tygodni. Istniała możliwość zmniejszenia dawki sorafenibu lub opóźnienia jej podawania, gdy u pacjentów pojawiły się poważne działania niepożądane związane z leczeniem, mierzone na podstawie kryteriów CTCAE (z ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events of National Cancer Institute*). W takim przypadku dawkę sorafenibu zmniejszano do 400 mg raz dziennie, a następnie 400 mg co drugi dzień. Jeśli istniała konieczność dalszego zmniejszenia dawki, pacjenci byli wykluczani z udziału w badaniu. Gdy natężenie działania niepożądanego zmniejszało się do stopnia 1 lub mniejszego, dawka mogła zostać ponownie zwiększona zgodnie z opinią badacza. Leczenie kontynuowano do wystąpienia progresji choroby lub wykluczenia z badania z powodu działań niepożądanych.

W badaniu *Ratain 2006* przez pierwszych 12 tygodni leczenia, będącego okresem wprowadzającym, wszyscy pacjenci przyjmowali doustnie 400 mg sorafenibu dwa razy dziennie. Dawka leku była zmniejszana lub odkładana w przypadku wystąpienia klinicznie istotnych działań niepożądanych. Po 12 tygodniach pacjentów poddano randomizacji do grupy przyjmującej doustnie sorafenib w dawce 400 mg dwa razy dziennie lub odpowiednie placebo. W przypadku wystąpienia progresji po randomizacji (wzrost guza o co najmniej 25% lub objawy kliniczne) następowało zniesienie zaślepienia, pacjenci stosujący placebo mogli przejść do grupy sorafenibu, a stosujący sorafenib przerywali leczenie.

Poniższa tabela zawiera dane dotyczące procedur medycznych, które podawano chorym w badaniach *TARGET* i *Ratain 2006*.

Tabela 71. Sorafenib – szczegółowy opis procedur, którym zostały poddane osoby badane.

Badanie	Interwencja	Kontrola	Dodatkowe leczenie
<i>TARGET</i>	Sorafenib podawany doustnie 2 razy dziennie w dawce 400 mg.	Placebo podawane doustnie 2 razy dziennie w dawce 400 mg. Od maja 2005 przejście do grupy sorafenibu.	Nie sprecyzowano.
<i>Ratain 2006</i>	Sorafenib podawany doustnie 2 razy dziennie w dawce 400 mg.	Placebo podawane doustnie 2 razy dziennie w dawce 400 mg.	Nie sprecyzowano.

Autorzy obu badań nie podali żadnych informacji dotyczących innych leków związanych z leczeniem RCC, stosowanych w ramach terapii towarzyszącej.

4.2.4 Skuteczność kliniczna

W badaniu *TARGET*, w okresie od listopada 2003 r. do kwietnia 2005 r. pacjenci pozostawali w grupach, do których zostali losowo przydzieleni przed rozpoczęciem badania i zachowano pełne zaślepienie. Następnie na podstawie oceny aktualnych wyników, stwierdzając znamienne wpływy sorafenibu na przeżycie bez progresji choroby, ze względów etycznych zamknięto badanie, odślepiono i podjęto decyzję o zezwoleniu na rozpoczęcie przez chorych z grupy placebo leczenia sorafenibem (maj 2005). Z pierwotnej grupy placebo liczącej 452 pacjentów, leczenie sorafenibem rozpoczęło 216 pacjentów (48%). W większości byli to mężczyźni (75-76%), wartość mediany wieku wynosiła 59 lat, w większości otrzymali w ramach I linii leczenia interleukinę-2 lub interferon α . Wśród chorych przechodzących do sorafenibu w porównaniu do tych pozostających w placebo stwierdzono znamienne mniejszy odsetek osób ze wskaźnikiem ECOG ≥ 1 (37% vs 67%), a większy z niską oceną ryzyka wg MSKCC (62% vs 36%). Sorafenib stanowił u chorych z wyjściowej grupy placebo 61% zaplanowanego leczenia.

W czasie badania 700 (78%) chorych weszło w okres obserwacji bez leczenia: 337 (75%) w grupie sorafenibu, 363 (80%) z grupy placebo. W trakcie końcowej analizy przeżycia 170 chorych (38%) w grupie sorafenibu pozostawało w badaniu (86 w okresie obserwacji bez leczenia, 84 na leczeniu), natomiast w grupie placebo 155 (34%): 88 w okresie bez leczenia, 67 na leczeniu.

Pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leków zostali włączeni do analizy skuteczności i bezpieczeństwa zgodnie z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*). W badaniu tym głównym ocenianym punktem końcowym było przeżycie całkowite (określane jako czas od randomizacji do wystąpienia zgonu). Dodatkowymi punktami końcowymi były natomiast: przeżycie bez progresji choroby, odpowiedź na leczenie, jakość życia oraz ocena objawów choroby i bezpieczeństwo.

Tabela 72. Sorafenib – układ czasowy badania TARGET.

Sorafenib vs placebo: podwójne zaślepienie			Możliwość przejścia chorych z grupy placebo do sorafenibu	
Listopad 2003	Styczeń 2005	Maj 2005	Listopad 2005	Wrzesień 2006
Rozpoczęcie badania	Analiza przeżycia bez progresji	Pierwsza analiza przeżycia całkowitego	Druga analiza przeżycia całkowitego	Końcowa analiza przeżycia całkowitego

W badaniu *Ratain 2006* pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leków zostali włączeni do analizy skuteczności i bezpieczeństwa zgodnie z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*). W badaniu tym głównym ocenianym punktem końcowym u pacjentów poddanych randomizacji był brak progresji choroby w 12 tygodniu, licząc od momentu randomizacji (24 tygodni od włączenia do badania). Dodatkowymi punktami końcowymi były: przeżycie bez progresji choroby po randomizacji, przeżycie bez progresji choroby liczone od początku badania oraz odpowiedź na leczenie i bezpieczeństwo. 43 pacjentów, którzy ukończyli okres wstępny, przerwało leczenie w późniejszym okresie, 40 w związku z progresją choroby i 3 z powodu działań niepożądanych. Ponieważ w badaniu tym chorzy w fazie z randomizacją, u których wystąpiła progresja choroby zostali odśledzeni (pacjenci z placebo mogli przejść na sorafenib, natomiast z sorafenibu – kończyli badanie), nie wykorzystano tych wyników do przeprowadzenia metaanalizy.

Wykaz wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu dla każdego z badań włączonych do przeglądu w formie tabelarycznej przedstawiono w załącznikach.

4.2.4.1 Przeżycie całkowite

W badaniu *TARGET* wykonano trzy zaplanowane porównania dotyczące przeżycia całkowitego. Dwa pierwsze przeprowadzono jako oszacowania wstępne (*interim analysis*), stąd przyjęto dla nich inne wartości progów istotności statystycznej zgodnie z kryteriami O'Brien-Fleminga. Analizy częściowe

wykonano przed wystąpieniem założonej w protokole liczby zdarzeń: pierwsze porównanie przeprowadzono tuż przed umożliwieniem przejścia pacjentów z grupy placebo do grupy sorafenibu (mediana przeżycia w tym okresie nie została osiągnięta w grupie *verum*); kolejne oszacowanie wykonano 6 miesięcy później. Ostateczną ocenę przeżycia całkowitego przeprowadzono po wystąpieniu założonej liczby zdarzeń, tj. 540 zgonów. Analizę tą wykonano 16 miesięcy po odśledzeniu badania i umożliwieniu przejścia chorych z grupy placebo do sorafenibu. To umożliwienie przechodzenia pacjentów z grupy placebo, wymagane ze względów etycznych po stwierdzeniu istotnego wpływu sorafenibu na przeżycie bez progresji choroby, poważnie zaburzyło jednak planowaną analizę przeżycia całkowitego, stanowiącego główny punkt końcowy. Na końcu badania autorzy wykonali zatem dodatkowe oszacowanie przeżycia ucinając obserwację (cenzorując) żyjących pacjentów przypisanych do grupy placebo, w momencie, w którym przeszli do grupy sorafenibu.

W pierwszej analizie wstępnej przeżycia całkowitego, wykonanej w momencie umożliwienia przechodzenia do grupy sorafenibu, wystąpiło łącznie 220 zgonów (41% z założonych zdarzeń w protokole), a mediana czasu obserwacji wynosiła 6,6 miesięcy. Mediana przeżycia w grupie placebo wyniosła 14,7 miesięcy, w grupie sorafenibu nie została osiągnięta. Wyniki nie osiągnęły progu znamienności statystycznej po korekcie O'Brien-Fleminga dla analizy wstępnej.

Kolejne oszacowanie wykonano 6 miesięcy później, gdy do grupy sorafenibu przeszło 216 pacjentów (48%) z grupy placebo. Wystąpiło łącznie 367 zgonów (68% założonych zdarzeń w protokole). Mediana przeżycia całkowitego wyniosła 19,3 miesiąca w grupie sorafenibu i 15,9 w placebo. Prawdopodobieństwo przeżycia było wyższe w grupie sorafenibu, niemniej różnice pomiędzy grupami nie osiągnęły progu istotności statystycznej zgodnie z kryteriami O'Brien-Fleminga dla analizy *interim*.

Kończącą analizę przeżycia wykonano po wystąpieniu 561 zgonów, co nastąpiło 16 miesięcy po umożliwieniu przechodzenia chorych z grupy placebo do sorafenibu. W oszacowaniu zgodnym z ITT nie wykazano znamiennej wyższości sorafenibu nad placebo.

Celem oceny jak na wyniki wpłynęło umożliwienie przejścia z grupy placebo do sorafenibu, z którego skorzystało 216 (48%) pacjentów z grupy placebo, wykonano dodatkową analizę cenzorując dane dotyczące przeżycia tych chorych w momencie rozpoczęcia leczenia sorafenibem. Sorafenib znamienne zwiększał przeżycie w porównaniu do placebo, mediana przeżycia wyniosła w grupie sorafenibu 17,8 miesięcy, natomiast w placebo – 14,3 miesiąca: HR = 0,78 (95% CI: 0,62; 0,97); p = 0,0287.

Szczegółowe wyniki opisano w tabeli poniżej.

Tabela 73. Sorafenib vs placebo – przeżycie całkowite (TARGET).

Populacja	Sorafenib	Placebo
Liczba zdarzeń (% założonych)		
Pierwsza analiza wstępna (maj 2005)	220 (41%)*	
Druga analiza wstępna (październik 2005)	367 (68%)	
Końcowa analiza przeżycia (wrzesień 2006)	561 (104%)	
Końcowa analiza przeżycia (wrzesień 2006)^	424 (79%)	
Liczba zgonów (%)		
Pierwsza analiza wstępna (maj 2005)	97 (22%)*	123 (27%)*
Druga analiza wstępna (październik 2005)	171	196
Końcowa analiza przeżycia (wrzesień 2006)	278 (62%)*	283 (63%)*
Końcowa analiza przeżycia (wrzesień 2006)^	b.d.	b.d.
Mediana czasu przeżycia, w miesiącach		
Pierwsza analiza wstępna (maj 2005)	Nie osiągnięta	14,7
Druga analiza wstępna (październik 2005)	19,3	15,9
Końcowa analiza przeżycia (wrzesień 2006)	17,8	15,2
Końcowa analiza przeżycia (wrzesień 2006)^	17,8	14,3
Hazard względny HR (95% CI); p		
Pierwsza analiza wstępna (maj 2005)	0,71 (0,54; 0,94); p = 0,015**	
Druga analiza wstępna (październik 2005)	0,77 (0,63; 0,95); p = 0,015**	
Końcowa analiza przeżycia (wrzesień 2006)	0,88 (0,74; 1,04); p = 0,146	
Końcowa analiza przeżycia (wrzesień 2006)^	0,78 (0,62; 0,97); p = 0,0287	

^ Analiza przeprowadzona z cenzorowaniem danych pochodzących od chorych z grupy placebo, którzy przeszli do grupy sorafenibu;

* Analiza ITT uwzględniając wyjściowe liczebności w grupach: sorafenib 451, placebo 452;

** Brak statystycznej istotności zgodnie z kryteriami O'Brien-Fleminga dla analizy *interim*;

b.d. – brak danych.

W przypadku grupy 169 pacjentów, którzy otrzymywali sorafenib dłużej niż przez jeden rok (publikacja *Hutson 2010a*), w momencie odcięcia danych (wrzesień 2006) nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego, choć przeżycie po 18 oraz 24 miesiącach wyniosło odpowiednio 88% oraz 69%.

4.2.4.2 Przeżycie bez progresji choroby

Wystąpienie progresji choroby w badaniu *TARGET* określano na podstawie badań obrazowych (CT lub MRI), stosując kryteria RECIST, a również w przypadku wystąpienia progresji klinicznej lub zgonu. Badacze i niezależny zespół radiologów, którzy dokonywali oceny byli nieświadomi przynależności chorych do grup.

W styczniu 2005, cztery miesiące przed zezwoleniem na przejście chorych z placebo do sorafenibu, dokonano zaplanowanej, niezależnie weryfikowanej analizy przeżycia bez progresji choroby, która wystąpiła u 363 pacjentów.

Niezależna, zewnętrzna ocena wykonana została u 769 pacjentów z dostępnymi danymi, 384 (85%) w grupie sorafenibu (23 zgony, 117 progresji ocenionych radiologicznie i 7 klinicznie) i 385 (85%) w grupie placebo (23 zgony, 164 progresji radiologicznych i 8 w ocenie klinicznej). Mediana czasu przeżycia bez progresji choroby wyniosła 5,5 miesięcy w grupie sorafenibu i 2,8 w grupie placebo. Stosowanie sorafenibu wiązało się ze znamienym, 56% zmniejszeniem ryzyka wystąpienia progresji choroby: HR = 0,44 (95% CI: 0,35; 0,55); NNT = 9 (95% CI: 6, 19); $p < 0,001$.

W ocenie badaczy w tym okresie uzyskano podobne, statystycznie istotne wyniki: mediana w grupie sorafenibu wyniosła 5,9 miesiąca, a przeżycie bez progresji było wyższe w porównaniu do grupy placebo – 2,8 miesiąca ($p < 0,001$).

Kolejna ocena została wykonana przez badaczy w czasie umożliwienia przechodzenia z sorafenibu do grupy placebo (maj 2005) i dotyczyła wszystkich 903 pacjentów. Potwierdziła ona wcześniejsze obliczenia. Mediana czasu przeżycia bez progresji choroby wyniosła 5,5 miesiąca w grupie sorafenibu i była znamienne wyższa w porównaniu do placebo – 2,8 miesiąca: HR = 0,51 (95% CI: 0,43; 0,60); $p < 0,001$. Wyniki były niezależne od wpływu innych czynników, typu: wiek, czynniki prognostyczne, wcześniejsze leczenie, obecność przerzutów, czas od diagnozy.

Tabela 74. Sorafenib vs placebo – przeżycie bez progresji choroby (*TARGET*).

Parametr	Sorafenib	Placebo
Liczba pacjentów włączonych	451	452
Progresja choroby – ocena niezależna; styczeń 2005 (%)	147 (38%)*	195 (51%)*
Mediana przeżycia bez progresji choroby, w miesiącach – ocena niezależna; styczeń 2005	5,5*	2,8*
Hazard względny – ocena niezależna; styczeń 2005 (95% CI); p	0,44* (0,35; 0,55); p < 0,001	

Parametr	Sorafenib	Placebo
NNT (95% CI)		9* (6; 19)
Progresja choroby – ocena w ośrodku; styczeń 2005 (%)	136 (35%)*	211 (55%)*
Mediana przeżycia bez progresji choroby, w miesiącach – ocena w ośrodku; styczeń 2005	5,9*	2,8*
Istotność statystyczna – ocena w ośrodku; styczeń 2005		P < 0,001*
Mediana przeżycia bez progresji choroby, w miesiącach – ocena w ośrodku; maj 2005	5,5	2,8
Hazard względny – ocena przez badaczy; maj 2005 (95% CI)		0,51 (0,43; 0,60); p < 0,001

* W ocenie uwzględniono 769 pacjentów: 384 w grupie sorafenibu i 385 w placebo.

W badaniu *Ratain 2006* odpowiedź na leczenie mierzono w 12 tygodniu i następnie co 6 tygodni, zgodnie z wytycznymi WHO. W tabeli poniżej zestawiono dane dotyczące przeżycia bez progresji choroby w tej próbie klinicznej.

Tabela 75. Sorafenib vs placebo – przeżycie bez progresji choroby (*Ratain 2006*).

Parametr	Sorafenib	Placebo
Progresja choroby 12 tygodni od randomizacji (%)	16 (50%)	27 (82%)
Mediana przeżycia bez progresji 12 tygodni od randomizacji, w miesiącach	6	1,5
Istotność statystyczna		P = 0,0087

W dwunastym tygodniu licząc od daty randomizacji, u 16 (50%) pacjentów z grupy sorafenibu oraz u 6 (18%) pacjentów z grupy placebo nie wystąpiła progresja choroby. Różnica ta jest istotna statystycznie ($p = 0,0077$). Mediana czasu przeżycia bez progresji choroby licząc od daty randomizacji była statystycznie wyższa w grupie sorafenibu w porównaniu z grupą placebo (24 tyg. vs 6 tyg., $p = 0,0087$). U 28 pacjentów stosujących placebo doszło do progresji choroby (mediana czasu 7 tygodni) i zostali oni przydzieleni do grupy sorafenibu. Mediana czasu wolnego od progresji choroby była również istotnie wyższa w grupie sorafenibu (24 tygodnie vs 6 tygodni, $p = 0,0087$). Mediana przeżycia bez progresji choroby dla grupy 79 osób otrzymujących wyłącznie sorafenib po zakończeniu fazy z randomizacją wyniosła 40 tygodni, natomiast mediana całkowitego przeżycia wolnego od progresji (dla całej analizowanej populacji) została oszacowana na 29 tygodni.

U 79 pacjentów kontynuujących sorafenib w ramach próby otwartej po 12 tygodniu, mediana czasu bez progresji choroby wyniosła 40 tygodni. Dla całej populacji (licząc od dnia podania pierwszej dawki leku) oszacowano medianę czasu przeżycia bez progresji na poziomie 29 tygodni.

W publikacji *Negrier 2010* zaprezentowano wyniki dla przeżycia bez progresji choroby dla subpopulacji pacjentów leczonych wcześniej cytokinami, oraz nie przyjmujących takiego leczenia. W przypadku obu analizowanych podgrup leczenie sorafenibem istotnie wpływało na przeżycie bez progresji. Mediana przeżycia bez progresji w podgrupie otrzymującej wcześniej cytokiny wyniosła 5,5 vs 2,7 miesięcy (sorafenib vs placebo), natomiast u pacjentów nieleczonych wcześniej cytokinami – 5,8 vs 2,8 miesięcy. Hazardy względne odpowiednio dla tych subpopulacji wyniosły 0,54 (95% CI: 0,45; 0,64) oraz 0,48 (95% CI: 0,32; 0,73); oba wyniki były znamienne statystycznie.

Pacjenci otrzymujący sorafenib przez ponad rok w ramach badania *TARGET* (publikacja *Hutson 2010a*, grupa 169 chorych) uzyskali medianę przeżycia bez progresji 10,9 (95% CI: 9,3; 12,8) miesięcy, od momentu randomizacji. Spośród tych pacjentów, 131 otrzymało lek po progresji choroby (tzn. progresja choroby nastąpiła przed włączeniem do badania) – trzydziestu pięciu chorych spośród tej grupy nie doświadczyło progresji choroby podczas leczenia w ramach badania *TARGET*.

4.2.4.3 Odpowiedź na leczenie

Odpowiedź na leczenie oceniano za pomocą kryteriów RECIST (z ang. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*) w czasie 10 ostatnich dni każdego cyklu. Stwierdzenie występowania odpowiedzi wymagało jej potwierdzenia w badaniach obrazowych w okresie dalszych 4 lub więcej tygodni. Odpowiedź na leczenie oceniana była przez niezależnych radiologów w okresie przed majem 2005 roku oraz przez badaczy w danym ośrodku w momencie umożliwienia przechodzenia chorych z grupy placebo do sorafenibu. Ta ostatnia ocena dokonywana była zgodnie z zaplanowanym leczeniem (*intention-to treat*).

W niezależnej ocenie dokonanej w styczniu 2005 roku, 4 miesiące przed umożliwieniem przejścia chorych z placebo do sorafenibu, uwzględniono 672 chorych: 335 w grupie sorafenibu i 337 w placebo.

Tabela 76. Sorafenib vs placebo – odpowiedź na leczenie oceniana niezależnie (styczeń 2005) – TARGET.

Parametr	Sorafenib	Placebo
Liczba pacjentów w grupie	335*	337*

Parametr	Sorafenib	Placebo
Odpowiedź częściowa		
Liczba pacjentów (%)	7 (2%)	0
OR (95% CI)	OR = 15,41** (1,74; inf)	
NNT (95% CI)	NNT = 48 (22; 83)	
Choroba stabilna		
Liczba pacjentów (%)	261 (78%)	186 (55%)
OR (95% CI)	OR = 2,86 (2,02; 4,07)	
NNT (95% CI)	NNT = 5 (4; 7)	
Progresja choroby		
Liczba pacjentów (%)	29 (9%)	102 (30%)
OR (95% CI)	OR = 0,22 (0,13; 0,35)	
NNT (95% CI)	NNT = 5 (4; 7)	

* Ocena dotyczyła 672 pacjentów: 335 w grupie sorafenibu i 337 w placebo; z tej grupy dane były niedostępne dla 38 (11%) w grupie sorafenibu i 49 (15%) w placebo;

** Iloraz szans obliczony z wykorzystaniem korekty Haldane'a.

Pacjenci leczeni sorafenibem, zamiast placebo, mają prawie 6-krotnie większą szansę na uzyskanie częściowej odpowiedzi: OR = 15,41 (95% CI: 1,74; inf). Obliczona na tej podstawie liczba pacjentów leczonych sorafenibem wymaganych do uzyskania jednej dodatkowej odpowiedzi wyniosła 48 (NNT = 48 [95% CI: 22; 83]). Jednocześnie podawanie sorafenibu daje pacjentom prawie 3 razy większą szansę na stabilną chorobę, niż podawanie placebo: OR = 2,86 (95% CI: 2,02; 4,07). Należy leczyć sorafenibem 5 chorych, aby otrzymać jedną dodatkową stabilną chorobę. Ryzyko wystąpienia progresji choroby jest o prawie 80% większe u pacjentów, którym podaje się placebo zamiast sorafenibu: OR = 0,22 (95% CI: 0,13; 0,35). Lecząc sorafenibem 5 osób, unikniemy jednej progresji choroby, niż gdyby nie stosowano takiej terapii (NNT = 5 [95% CI: 4; 7]).

Tuż przed rozpoczęciem procedury przechodzenia chorych z placebo do sorafenibu (maj 2005) wykonano ponowną ocenę odpowiedzi na leczenie przez badaczy w ośrodkach, którą objęto wszystkich 903 pacjentów. Potwierdziła ona wcześniejsze wnioski. Prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi częściowej, jak również choroby stabilnej było istotnie wyższe w grupie sorafenibu w porównaniu z placebo ($p < 0,001$). Szanse kontroli choroby były prawie 3-krotnie wyższe w grupie sorafenibu, niż w grupie placebo: OR = 2,77 (95% CI: 2,10; 3,66).

Ogólna korzyść kliniczna/kontrola choroby (suma całkowitej i częściowej odpowiedzi na leczenie oraz choroby stabilnej) wyniosła 84,3% wśród starszych pacjentów i była zbliżona do wyników wśród młodszych osób – 83,5%, natomiast była wyższa niż w grupach otrzymujących placebo (odpowiednio: 62,2% oraz 53,8%).

Tabela 77. Sorafenib – odpowiedź na leczenie oceniana przez badaczy (maj 2005) – TARGET.

Parametr	Sorafenib	Placebo
Liczba pacjentów w grupie	451*	452*
Odpowiedź całkowita		
Liczba pacjentów [% (95% CI)]	1 [< 1% (0; 1)]	0 [0% (0; 1)]
OR (95% CI)	OR = 7,41 [^] (0,15; 373,21)	
NNT (95% CI)	-	
Odpowiedź częściowa		
Liczba pacjentów [% (95% CI)]	43 [10% (7; 13)]	8 [2% (1; 4)]
OR 995% CI)	OR = 5,85 (2,67; 14,56)	
NNT (95% CI)	NNT = 13 (10; 21)	
Choroba stabilna		
Liczba pacjentów [% (95% CI)]	333 [74% (7-; 78)]	239 [53% (48; 58)]
OR (95% CI)	OR = 2,52 (1,88; 3,36)	
NNT (95% CI)	NNT = 5 (4; 7)	
Progresja choroby		
Liczba pacjentów [% (95% CI)]	56 [12% (10; 16)]	167 [37% (33; 42)]
OR (95% CI)	OR = 0,24 (0,17; 0,34)	
NNT (95% CI)	NNT = 5 (4; 6)	
Kontrola choroby		
Liczba pacjentów [% (95% CI)]	279 [62% (57; 66)]	167 [37% (33; 42)]
OR (95% CI)	OR = 2,77 (2,10; 3,66)	
NNT (95% CI)	NNT = 5 (4; 6)	

* Suma częstości odpowiedzi całkowitych, częściowych i choroby stabilnej przez co najmniej 2 cykle;

** Odpowiedzi nie analizowano u 18 (4%) pacjentów w grupie sorafenibu i 38 (8%) w placebo;

^ Iloraz szans obliczony z wykorzystaniem korekty Haldane'a.

W grupie 44 pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie, mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi wyniosła 80 dni (zakres: 35-275), a mediana czasu trwania odpowiedzi – 182 dni (zakres, 36-378).

Według niezależnej komisji obiektywna ocena odpowiedzi na leczenie (ze stycznia 2005) była ponad 15-krotnie wyższa w grupie sorafenibu w porównaniu do placebo: OR = 15,41 (95% CI: 1,74; inf). Wskaźnik wyniósł NNT = 48 (95% CI: 22; 83), co oznacza, że lecząc 48 pacjentów sorafenibem zamiast placebo otrzymamy jeden dodatkowy przypadek obiektywnej odpowiedzi na leczenie.

Natomiast iloraz szans uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie obliczony w maju 2005 przez badaczy wyniósł 6 (95% CI: 2,75; 14,91), co wskazuje na 6-krotnie większą szansę uzyskania obiektywnej odpowiedzi w grupie sorafenib w porównaniu do placebo. Aby uzyskać jeden dodatkowy przypadek obiektywnej odpowiedzi należy sorafenibem leczyć 13 osób, zamiast placebo: NNT = 13 (95% CI: 9; 20).

Wśród chorych nieprzyjmujących wcześniej cytokin (*Negrier 2010*) obiektywną odpowiedź na leczenie uzyskało 8 pacjentów (10,4%) w grupie sorafenibu; w przypadku grupy placebo żaden z pacjentów nie osiągnął takiej odpowiedzi. Szansa uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie w tej podgrupie była ponad 20 krotnie wyższa w grupie otrzymującej sorafenib: OR = 20,70 (95% CI: 1,22; 431,47) i wynik był istotny statystycznie. Wskaźnik NNT wyniósł 10 (95% CI: 6; 19); lecząc więc 10 pacjentów sorafenibem zamiast placebo uzyskujemy całkowitą odpowiedź u jednego pacjenta więcej niż w grupie placebo.

W przypadku chorych leczonych wcześniej cytokinami (*Negrier 2010*), obiektywną odpowiedź na leczenie uzyskało 36 (9,6%) pacjentów otrzymujących sorafenib oraz 8 (2,2%) otrzymujących placebo. Szansa uzyskania takiej odpowiedzi była ponad 4 razy wyższa w grupie otrzymującej sorafenib: OR = 4,79 (95% CI: 2,15; 12,09), i wynik ten był istotny statystycznie. Wskaźnik NNT wyniósł 14 (95% CI: 10; 24), więc lecząc 14 pacjentów sorafenibem zamiast placebo należy spodziewać się uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie u 1 pacjenta więcej niż w grupie placebo.

Wśród 169 chorych otrzymujących sorafenib dłużej niż jeden rok (publikacja *Hutson 2010a*) w ramach próby klinicznej *TARGET*, całkowitą odpowiedź na leczenie uzyskało 2 chorych, natomiast częściową – 36 chorych, co stanowiło odpowiednio 1 % (95% CI: 0,1%; 4,2%) oraz 21% (95% CI: 15,4%; 28,3%) ocenianej podgrupy. Ogólną (obiektywną) odpowiedź na leczenie (sumę częściowych oraz

całkowitych odpowiedzi) uzyskało więc 38 pacjentów, 23% (95% CI: 16,4%; 29,5%) chorych leczonych sorafenibem dłużej niż rok. Stabilną chorobę odnotowano u 126 chorych, 75% (95% CI: 67,3%; 80,9%), natomiast progresję – u 5 chorych, 3% (95% CI: 1,0%; 6,8%). Odsetek kontroli choroby (parametr zdefiniowany jako uzyskanie częściowej lub całkowitej odpowiedzi na leczenie, bądź choroby stabilnej utrzymującej się przez 28 dni lub dłużej) wyniósł 92% (95% CI: 87,2%; 95,8%) – taką kontrolę uzyskało 156. Wśród pacjentów uzyskujących całkowitą bądź częściową odpowiedź na leczenie, mediana czasu do jej wystąpienia wyniosła 2,8 (zakres: 1,3; 15,3) miesięcy.

4.2.4.4 Jakość życia oraz ocena objawów choroby

Szczegółowe wyniki dotyczące jakości życia w badaniu *TARGET* opisano w publikacji *Bukowski 2007*. Objawy choroby oceniane były za pomocą kwestionariusza FACT-FKSI (z ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Cancer Symptom Index*), a jakość życia związana ze zdrowiem mierzona była za pomocą FACT-G (z ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy-General*). W obydwu przypadkach oceny dokonywali sami pacjenci. Opis skal zamieszczono w załączniku.

Kwestionariusz FKSI-10 wykorzystano do oceny odpowiedzi. Wersja kwestionariusza FKSI składającą się z 15 pytań (FKSI-15) służyła do oceny zmian w indywidualnych objawach.

W badaniu *TARGET* skupiono się na jednym obszarze ocenianym w kwestionariuszu FACT-G, a mianowicie na obszarze dobrostanu fizycznego. Odpowiedzi na pytania z tego obszaru udzielano w skali Likerta od 0 do 4, a łączna liczba punktów możliwych do uzyskania wyniosła 28. Niższy wynik oznacza gorszą jakość życia. Wzrost w FKSI-10 oraz FACT-G na poziomie ≥ 4 punkty oznaczał lepszą odpowiedź, zmiana w przedziale od -3,99 do 3,99 oznaczała taką samą odpowiedź, a zmiany na poziomie ≤ -4 lub wystąpienie zgonu/progresji choroby oznaczały pogorszenie.

Spośród 903 pacjentów poddanych randomizacji, 851 (94,2%) miało wykonaną co najmniej jedną ocenę i zostało uwzględnionych w analizie. Więcej włączonych do oceny pacjentów znalazło się w grupie sorafenibu, głównie ze względu na większą częstość zgonów i progresji choroby w grupie placebo.

4.2.4.4.1 Ocena odpowiedzi na leczenie

W czasie pierwszych 3 cykli obserwowano podobny odsetek pacjentów z klasyfikacją odpowiedzi określaną jako lepsza, podobna, gorsza w skali FKSI-10. Od cyklu 4, więcej pacjentów w grupie sorafenibu (55,1%) zostało sklasyfikowanych jako lepsza odpowiedź lub podobna w porównaniu do placebo (32,6%). Podobny trend zaobserwowano w kolejnym cyklu, odpowiednio: sorafenib – 43,9% vs

21,2%. Niemniej nie stwierdzono różnic w średniej punktacji FKSI-10 pomiędzy sorafenibem (27,19) a placebo (27,20) w czasie pierwszych 5 cykli ($p = 0,98$).

Tabela 78. Sorafenib – średnie wartości punktacji FKSI-10 w czasie pierwszych 5 cykli.

Parametr	Średnia punktacja (SE)		Istotność statystyczna
	Sorafenib	Placebo	
Punktacja FKSI-10			
Ogółem	27,19 (0,23)	27,20 (0,23)	NS
Cykl 2 dzień 1	27,77 (0,23)	27,78 (0,22)	NS
Cykl 3 dzień 1	27,27 (0,22)	27,28 (0,23)	NS
Cykl 4 dzień 1	27,77 (0,25)	26,78 (0,26)	NS
Cykl 5 dzień 1	27,27 (0,30)	26,28 (0,31)	NS

NS – nieistotne.

Wartość mediany czasu do pogorszenia stanu zdrowia była znamienne wyższa w grupie sorafenibu (91 dni), w porównaniu do placebo (60 dni); $p < 0,0001$. Wartość HR wyniosła 0,69; zatem pacjenci stosujący sorafenib mieli o 45,3% mniejsze ryzyko pogorszenia stanu zdrowia w porównaniu z placebo.

4.2.4.4.2 Ocena objawów związanych z rakiem nerki

Analiza poszczególnych zagadnień zawartych w FKSI-15 przeprowadzona w pierwszych 5 cyklach wykazała istotne statystycznie różnice świadczące o tym, że sorafenib w porównaniu z placebo zmniejszał niektóre objawy związane z rakiem nerki i poprawiał jakość życia związaną ze zdrowiem. Na korzyść sorafenibu przemawiała istotna poprawa w ocenie obecności kaszlu ($p < 0,0001$), gorączki ($p = 0,0015$) oraz trend w poprawie odczuwania duszności ($p = 0,0312$); w porównaniu z placebo. Także w grupie z sorafenibem więcej pacjentów zgłaszało, że potrafi cieszyć się życiem ($p = 0,0119$) oraz mniej obawiało się o pogorszenie stanu zdrowia ($p = 0,0004$). Natomiast więcej pacjentów w grupie sorafenibu zgłaszało obawy związane z wystąpieniem działań niepożądanych związanych z leczeniem ($p < 0,0001$). W przypadku pozostałych zagadnień sorafenib nie wykazywał istotnego wpływu, podobne wyniki uzyskano za pomocą FKSI-10.

Tabela 79. Sorafenib vs placebo – poszczególne objawy choroby obserwowane przez pacjentów w czasie pierwszych 5 cykli – FKSI-15.

Parametr	Średnia punktacja (SE)		Istotność statystyczna
	Sorafenib	Placebo	
Objawy fizyczne			

Parametr	Średnia punktacja (SE)		Istotność statystyczna
	Sorafenib	Placebo	
Utrata energii	2,37	2,37	0,9488
Zmęczenie	2,51	2,47	0,5223
Ból	2,83	2,77	0,3241
Ból kostny	3,14	3,12	0,7234
Objawy oddechowe			
kaszel	3,36	3,11	< 0,0001*
duszność	3,08	2,94	0,0312
Jakość życia			
Mogę cieszyć się życiem	2,54	2,39	0,0219
Sypiam dobrze	2,51	2,49	0,7526
Mam dobry apetyt	2,34	2,43	0,1839
Jestem w stanie pracować	1,97	2,02	0,4477
Objawy przedmiotowe			
Utrata wagi	3,32	3,37	0,3860
Obecność krwi w moczu	3,96	3,96	0,9147
Objawy emocjonalne			
Obawa o pogorszenie obecnego stanu	2,43	2,20	0,0007*
Niepokój związany z obecnością gorączek	3,80	3,67	0,0016*
Obawy dotyczące wystąpienia działań niepożądanych	2,75	3,18	< 0,0001*

* Wynik istotny statystycznie po korekcie dla porównań wielokrotnych.

4.2.4.4.3 Ocena jakości życia związanej ze zdrowiem

Nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami w średnich wartościach punktacji FACT-G dotyczącej dobrostanu fizycznego w czasie pierwszych 5 cykli ($p = 0,83$). Od 4 cyklu większy odsetek pacjentów stosujących sorafenibu (57,1%) wykazywał lepszą odpowiedź niż w grupie placebo (37,0%). Podobny trend był widoczny w 5 cyklu (47,0% vs 21,0%).

Wartość mediany czasu do pogorszenia stanu zdrowia była znamienne wyższa w grupie sorafenibu (98 dni) w porównaniu do placebo (77 dni), $p < 0,0001$. Wartość HR wyniosła 0,67, co oznacza, że pacjenci stosujący sorafenib wykazywali 48,2% zmniejszenie ryzyka pogorszenia objawów w porównaniu do placebo.

Tabela 80. Sorafenib vs placebo – średnie wartości punktacji FACT-G dotyczącej dobrostanu fizycznego w czasie pierwszych 5 cykli.

Parametr	Średnia punktacja (SE)		Istotność statystyczna
	Sorafenib	Placebo	
Punktacja FACT-G			
Ogółem	20,70 (0,17)	20,65 (0,17)	NS
Cykl 2 dzień 1	21,21 (0,17)	21,16 (0,19)	NS
Cykl 3 dzień 1	20,77 (0,17)	20,72 (0,19)	NS
Cykl 4 dzień 1	20,33 (0,19)	20,28 (0,22)	NS
Cykl 5 dzień 1	19,89 (0,24)	19,84 (0,26)	NS

NS – nieistotne.

4.2.5 Bezpieczeństwo

W ocenie bezpieczeństwa w badaniu *TARGET* uwzględniono wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leków. Mediana czasu podawania sorafenibu wyniosła 12 tygodnie przed umożliwieniem przejścia z placebo na sorafenib i 40,2 tygodnie po tym okresie. W momencie końcowej analizy przeżycia wartość mediany otrzymanej dawki była podobna pomiędzy grupą sorafenibu a chorymi z grupy placebo, którzy zaczęli otrzymywać sorafenib: 790 mg (zakres: 213 – 1707) vs 778 (229 – 1444). Połowa chorych z grupy sorafenibu (n = 225) oraz 40% z grupy wyjściowo przypisanej do placebo (n = 182) otrzymała ≥ 90% zaplanowanych dawek. Redukcje dawek lub ich przerwanie były stosunkowo nieczęste w grupie sorafenibu i wśród chorych wyjściowo przypisanych do placebo, przypadki ≥ 2 takich zdarzeń wystąpiły odpowiednio u 28% (n = 126) i 22% (n = 100) chorych. U 85% (n = 385) pacjentów w grupie sorafenibu i 90% (n = 100) chorych przyjmujących sorafenib, a wyjściowo przypisanych do placebo nie wystąpiła taka konieczność. 63% chorych (n = 285) z grupy sorafenibu i 48% (n = 104) wyjściowo przypisanych do placebo kontynuowało leczenie pomimo wystąpienia progresji przez średnio odpowiednio 24,9 tygodni (mediana 14,9) i 16,8 tygodni (mediana 10,6).

Najczęstszą przyczyną przerwania badania były zgony (229 vs 248, liczba chorych, odpowiednio grupa sorafenibu i placebo), utrata z obserwacji (8 vs 13) oraz wycofanie zgody (6 vs 5).

W pierwszej części badania, opisanego w publikacji *Escudier 2007*, częstość wykluczeń z badania z powodu działań niepożądanych były podobne w obu grupach: 10% vs 8%. Natomiast przypadki redukcji dawki były znacznie częstsze w grupie sorafenibu w porównaniu do placebo (13% vs 3%, p < 0,001); podobnie jak przypadki odłożenia leczenia z powodu działań niepożądanych: w grupie sorafenibu (21%) w porównaniu do placebo (6%), p < 0,001. Związane było to głównie z wystąpie-

niem działań niepożądanych takich jak: zespół ręka-stopa, wysypka, zdarzenia żołądkowo-jelitowe, włączając biegunkę.

Tabela 81. Sorafenib vs placebo – pacjenci z działaniami niepożądanymi (TARGET).

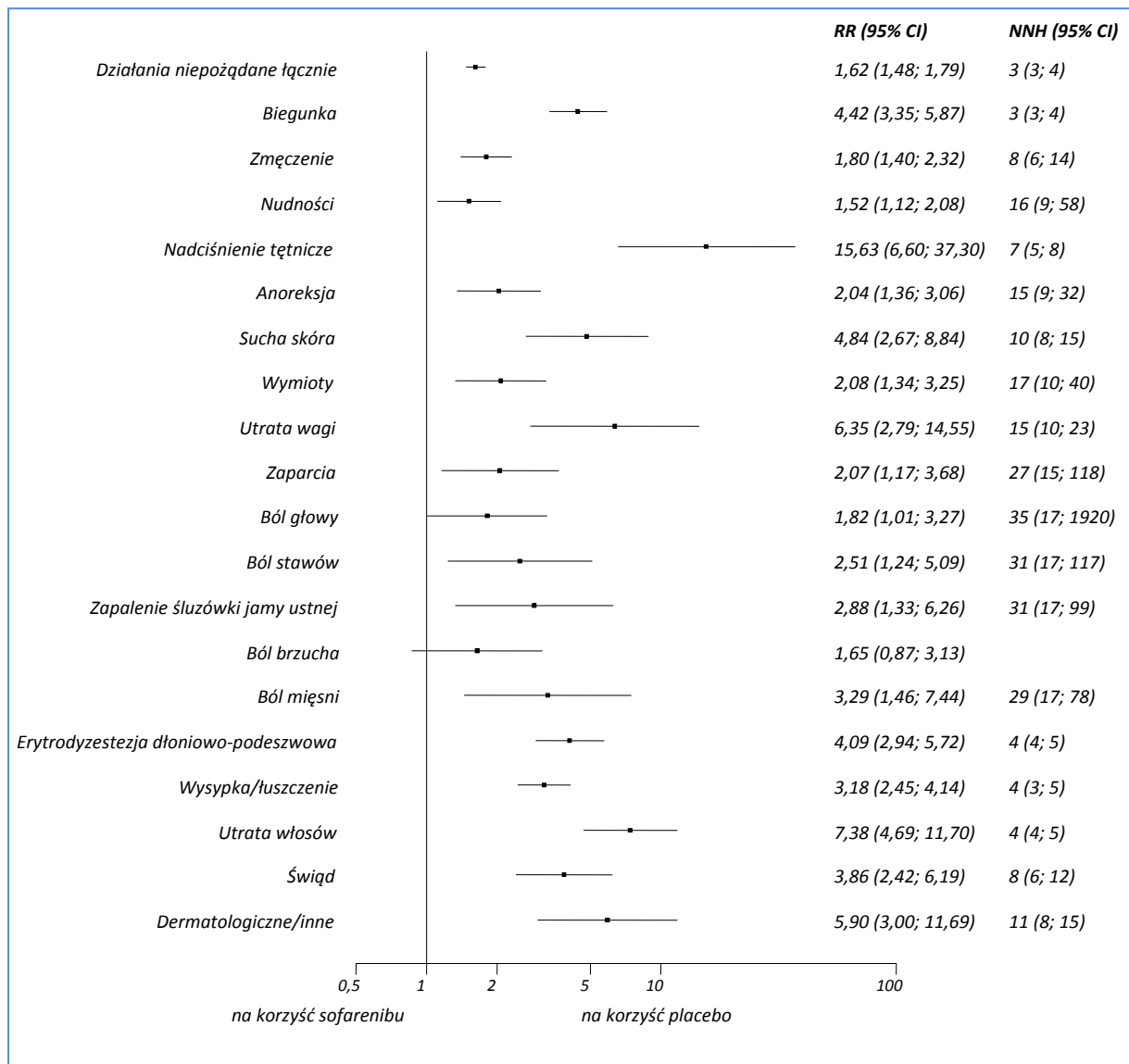
Parametr	Sorafenib	Placebo	Placebo do Sorafenibu
Liczba osób	451	452	216
Działania niepożądane związane z leczeniem z częstością \geq 5% (%)			
Stopień 1-4	392 (87%)	242 (54%)	173 (80%)
Stopień 3-4	132 (29%)	29 (7%)	63 (29%)
Biegunka (%)			
Stopień 1-4	216 (48%)	49 (11%)	103 (48%)
Stopień 3-4	14 (3%)	4 (1%)	10 (5%)
Zmęczenie (%)			
Stopień 1-4	133 (48%)	74 (16%)	53 (25%)
Stopień 3-4	14 (3%)	5 (1%)	10 (5%)
Nudności (%)			
Stopień 1-4	85 (19%)	56 (12%)	14 (3%)
Stopień 3-4	1 (< 1%)	1 (< 1%)	3 (1%)
Nadciśnienie tętnicze (%)			
Stopień 1-4	78 (17%)	5 (1%)	28 (13%)
Stopień 3-4	15 (4%)	0 (0%)	8 (4%)
Utrata łaknienia (%)			
Stopień 1-4	63 (14%)	31 (7%)	34 (16%)
Stopień 3-4	2 (< 1%)	4 (1%)	1 (1%)
Sucha skóra (%)			
Stopień 1-4	58 (13%)	12 (3%)	18 (8%)
Stopień 3-4	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Wymioty (%)			
Stopień 1-4	54 (12%)	26 (6%)	19 (9%)
Stopień 3-4	3 (1%)	1 (< 1%)	2 (1%)
Utrata wagi (%)			
Stopień 1-4	38 (8%)	6 (1%)	23 (11%)

Parametr	Sorafenib	Placebo	Placebo do Sorafenibu
Stopień 3-4	5 (1%)	0 (0%)	3 (1%)
Zaparcia (%)			
Stopień 1-4	33 (7%)	16 (4%)	15 (7%)
Stopień 3-4	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Ból głowy (%)			
Stopień 1-4	29 (6%)	16 (4%)	9 (4%)
Stopień 3-4	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Ból stawów (%)			
Stopień 1-4	25 (6%)	10 (2%)	3 (1%)
Stopień 3-4	1 (< 1%)	0 (0%)	0 (0%)
Zapalenie śluzówki jamy ustnej (%)			
Stopień 1-4	23 (5%)	8 (2%)	21 (10%)
Stopień 3-4	0 (0%)	0 (0%)	1 (1%)
Ból brzucha (%)			
Stopień 1-4	23 (5%)	14 (3%)	6 (3%)
Stopień 3-4	1 (< 1%)	1 (< 1%)	0 (0%)
Ból mięśni (%)			
Stopień 1-4	23 (5%)	7 (2%)	5 (2%)
Stopień 3-4	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Zespół ręka-stopa (%)			
Stopień 1-4	151 (33%)	37 (8%)	80 (37%)
Stopień 3-4	29 (6%)	2 (< 1%)	14 (7%)
Wysypka/łuszczenie (%)			
Stopień 1-4	187 (41%)	59 (13%)	80 (37%)
Stopień 3-4	6 (1%)	1 (< 1%)	14 (7%)
Utrata włosów (%)			
Stopień 1-4	140 (31%)	19 (4%)	73 (34%)
Stopień 3-4	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Świąd (%)			
Stopień 1-4	77 (17%)	20 (4%)	24 (11%)
Stopień 3-4	1 (< 1%)	0 (0%)	0 (0%)

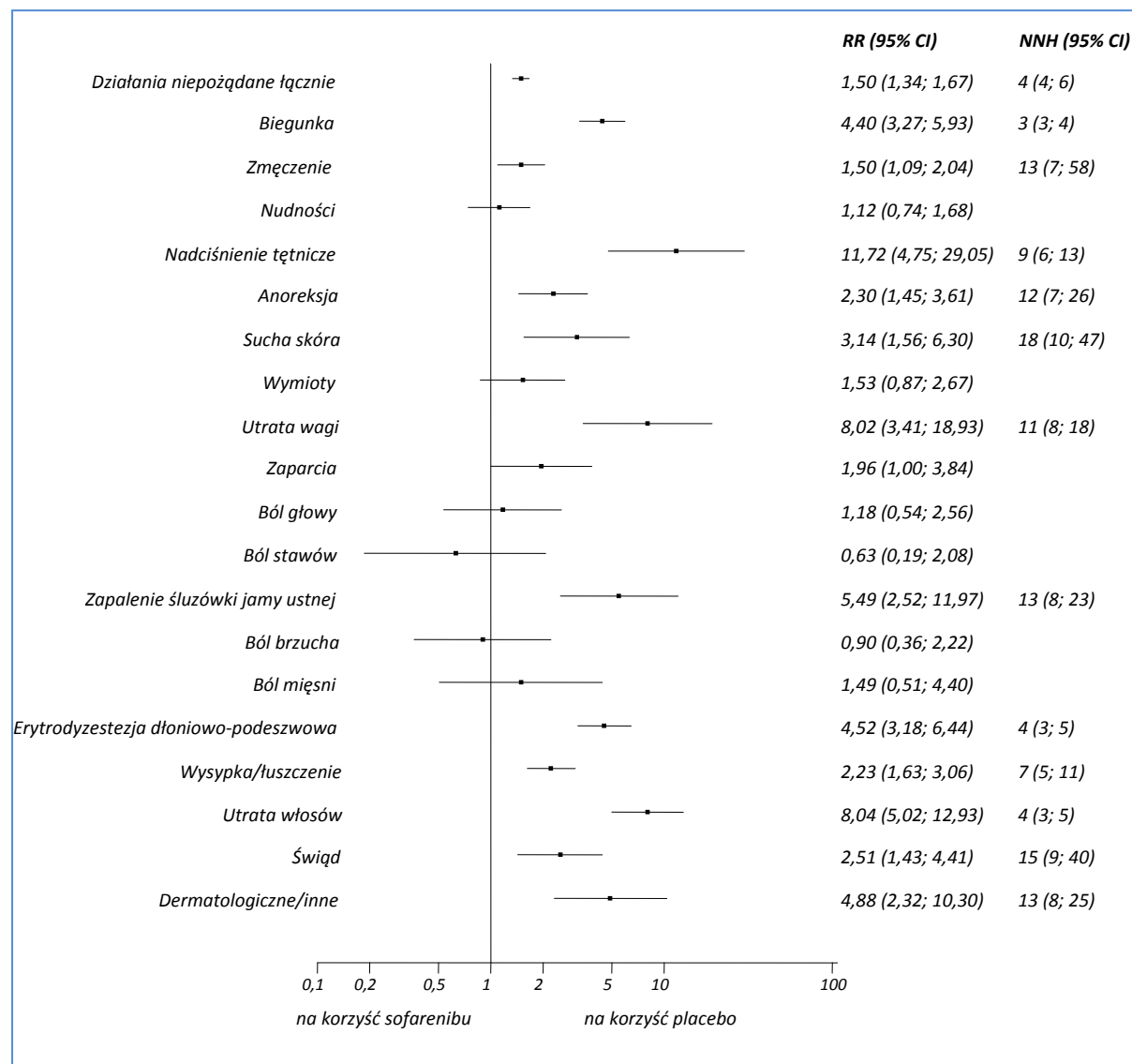
Parametr	Sorafenib	Placebo	Placebo do Sorafenibu
Dermatologiczne/inne (%)			
Stopień 1-4	53 (12%)	9 (2%)	21 (10%)
Stopień 3-4	0 (0%)	0 (0%)	1 (1%)

W publikacji *Escudier 2009*, zawierającej podsumowanie badania *TARGET*, zawarto dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa terapii sorafenibem. Większość działań niepożądanych mogących mieć związek z zastosowanym leczeniem w badaniu *TARGET* wystąpiło w stopniu 1. lub 2. i były to zdarzenia odwracalne i łatwe do opanowania z klinicznego punktu widzenia. Ogólnie, działania niepożądane 3. lub 4. stopnia występowały we wszystkich badanych grupach stosunkowo rzadko. Ryzyko wystąpienia jakiegokolwiek działania niepożądanego (w stopniu 1-4) było o 62% wyższe w grupie sorafenibu niż w grupie placebo: RR = 1,62 (95% CI: 1,48; 1,79), NNH = 3 (95% CI: 3; 4). W przypadku poszczególnych działań niepożądanych (stopnia 1-4), z wyjątkiem bólów brzucha, również zanotowano statystycznie istotne różnice w częstościach ich występowania na korzyść grupy placebo (patrz wykres poniżej). Porównując natomiast grupę pacjentów, którzy przeszli z placebo na leczenie sorafenibem z grupą placebo, w przypadku kilku punktów końcowych (nudności, wymioty, zaparcia, ból głowy, ból stawów, ból mięśni) w przeciwieństwie do wyników prezentowanych powyżej nie stwierdzono znamienych różnic między porównywanymi grupami.

Wykres 10. Sorafenib vs placebo – działania niepożądane stopnia 1-4 (Escudier 2009).



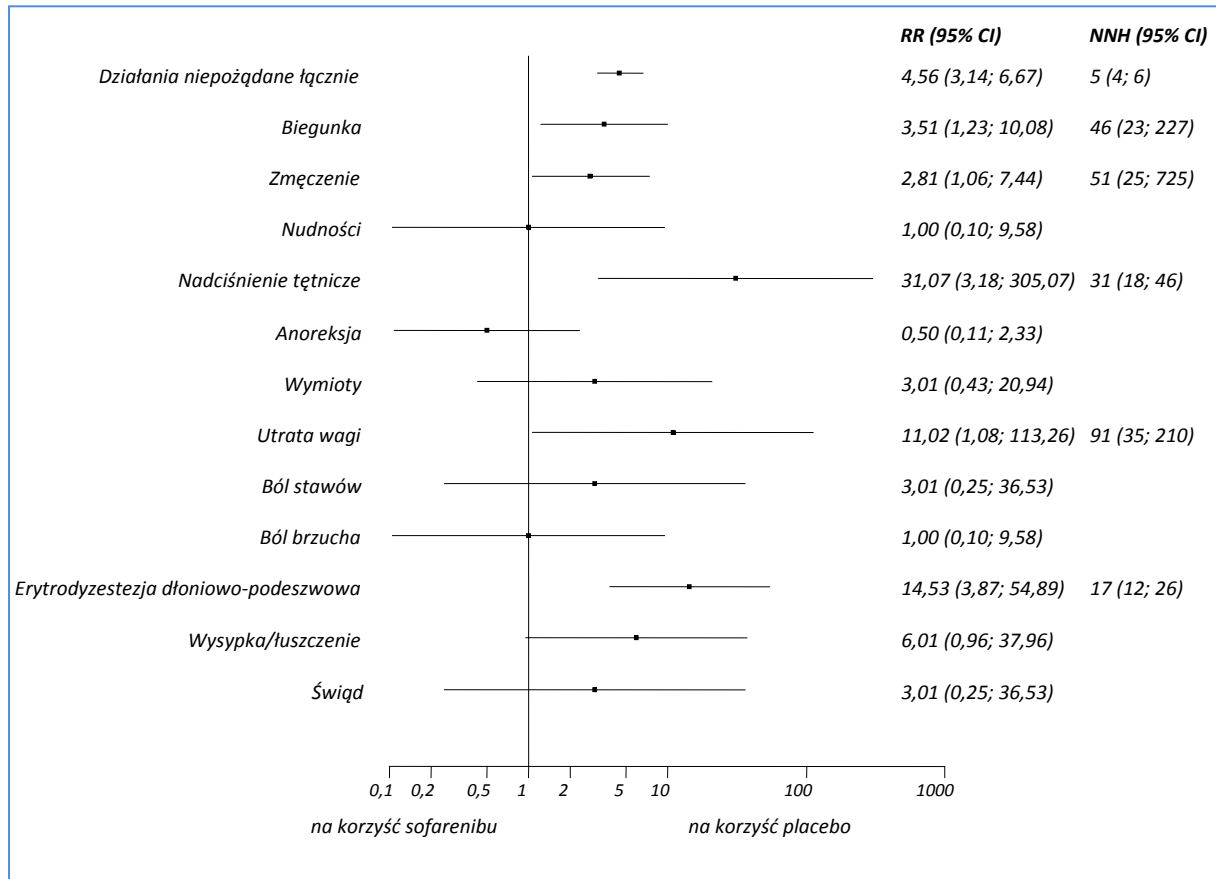
Wykres 11. Sorafenib po placebo vs placebo – działania niepożądane stopnia 1-4 (Escudier 2009).



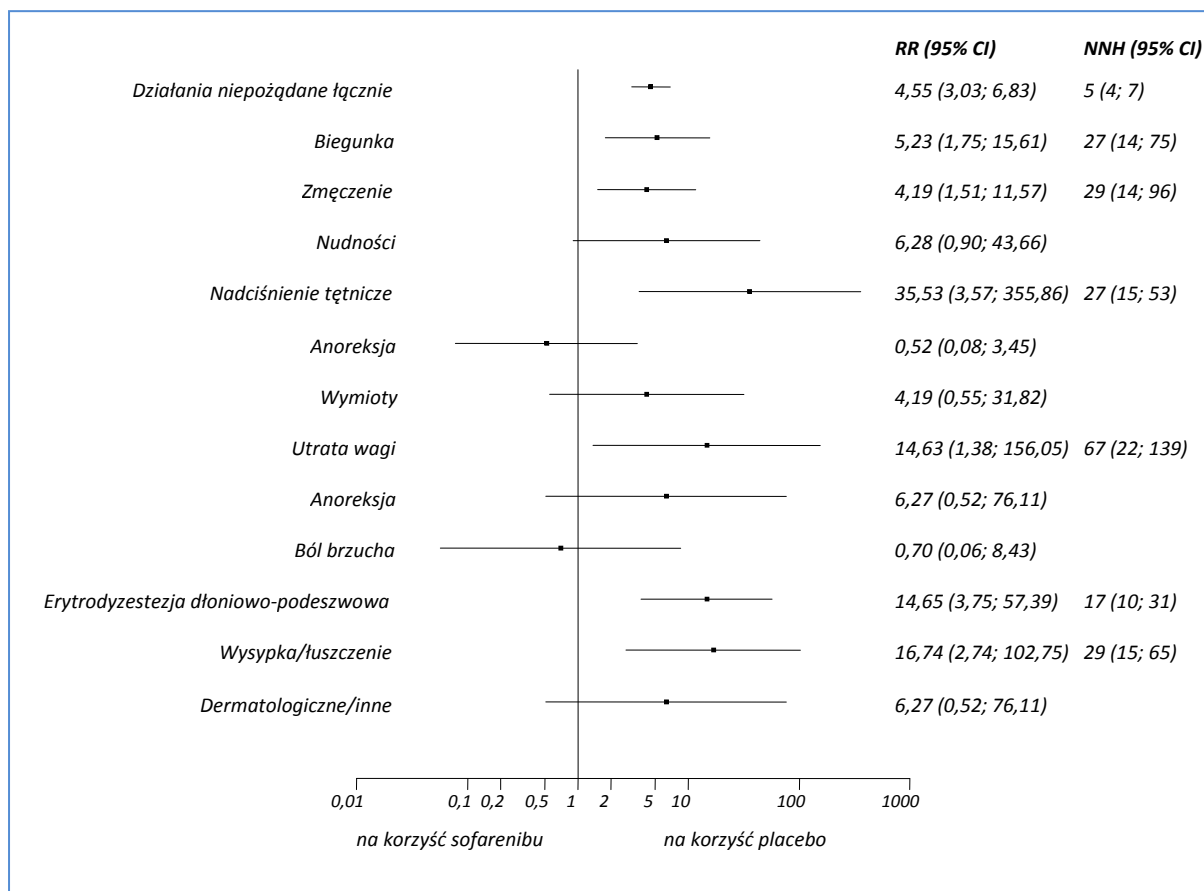
Częstość działań niepożądanych 3. i 4. stopnia była ponad 4,5-krotnie wyższa w grupie sorafenibu w porównaniu do placebo: RR = 4,56 (95% CI: 3,14; 6,67), NNH = 5 (95% CI: 4; 6). W porównaniu sorafenibu z placebo (analiza ITT), wśród poszczególnych działań niepożądanych 3. i 4. stopnia, występujących częściej niż u 2% chorych, z namiennie częściej w grupie sorafenibu występowały: biegunka: RR = 3,51 (95% CI: 1,23; 10,08), NNH = 46 (95% CI: 23; 227); zmęczenie: RR = 2,81 (95% CI: 1,06; 7,44), NNH = 51 (95% CI: 25; 725); nadciśnienie tętnicze: RR = 31,07 (95% CI: 3,18; 305,07), NNH = 31 (95% CI: 18; 46); erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa: RR = 14,53 (95% CI: 3,87; 54,89), NNH = 17 (95% CI: 12; 26). W przypadku wysypki/łuszczenia: RR = 6,01 (95% CI: 0,96; 37,96) różnice pomiędzy grupami nie były statystycznie istotne. Spośród mniej częstych zdarzeń, zanotowano istotność statystyczną różnicę na niekorzyść sorafenibu także w przypadku utraty wagi: RR = 11,02 (95% CI: 1,08; 113,26), NNH = 91 (95% CI: 35; 210). Porównując pacjentów leczonych sorafenibem po przejściu z grupy placebo z wyjściową grupą placebo, statystycznie istotne różnice w przypadku częstości dzia-

łań niepożądanych zostały utrzymane. Dodatkowo, w punkcie końcowym „wysypka/łuszczenie” również wystąpiła różnica istotna statystycznie: RR = 16,74 (95% CI: 2,74; 102,75), NNT = 29 (95% CI: 15; 65), na korzyść grupy placebo.

Wykres 12. Sorafenib vs placebo – działania niepożądane stopnia 3-4 (Escudier 2009).



Wykres 13. Sorafenib po placebo vs placebo – działania niepożądane stopnia 3-4 (Escudier 2009).



Oprócz opisanych wyżej działań niepożądanych, u 4,9% pacjentów w grupie sorafenibu wystąpiły zdarzenia sercowe (udar, zawał), wśród których 6 przypadków uznano za związane z zastosowanym leczeniem. Łącznie u 6 pacjentów wymagane było przerwanie podawania leku, a u jednego zmniejszenie dawkowania. W jednym przypadku niedokrwiennie zdarzenie sercowe uniemożliwiło pacjentowi dalsze uczestnictwo w badaniu. Zdarzenia sercowe wystąpiły także u 3 pacjentów (1,4%), którzy przeszli z grupy placebo na leczenie sorafenibem oraz u 2 osób (0,4%), które w grupie placebo pozostały. Niedokrwienny udar mózgu wystąpił u 7 pacjentów w grupie sorafenibu (1,5%) oraz u 3 osób w grupie placebo (0,7%). Nie stwierdzono tego zdarzenia wśród pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie sorafenibem po przejściu z grupy placebo.

Większość (95%) pacjentów otrzymujących sorafenib dłużej niż jeden rok (160 na 169 chorych, publikacja *Hutson 2010a*) doświadczyła jednego lub więcej działań niepożądanych w jakimkolwiek stopniu ciężkości, podczas leczenia w ramach badania *TARGET*. W większości przypadków obserwowano działania niepożądane pierwszego lub drugiego stopnia – ciężkie (stopień 3/4) wystąpiły u 34% chorych. W tabeli poniżej zestawiono częstości występowania poszczególnych działań niepożądanych u pacjentów otrzymujących sorafenib dłużej niż rok, w podziale na stopnie ciężkości.

Tabela 82. Częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych (występujące u $\geq 10\%$ chorych) wśród pacjentów otrzymujących sorafenib > 1 roku, badanie TARGET (publikacja Hutson 2010a).

Działanie niepożądane	Liczba chorych u których wystąpiło dane działanie niepożądane (%) N = 169				Jakikolwiek stopień ciężkości
	Stopień 1	Stopień 2	Stopień 3	Stopień 4	
Jakikolwiek działanie niepożądane	21 (12%)	81 (48%)	49 (29%)	9 (5%)	160 (95%)
Biegunka	52 (31%)	69 (41%)	4 (2%)	0 (0%)	125 (74%)
Wysypka/złuszczenie skóry	54 (32%)	31 (18%)	1 (1%)	0 (0%)	86 (51%)
Zespół ręka-stopa	33 (20%)	38 (23%)	12 (7%)	0 (0%)	83 (50%)
Łysienie	62 (37%)	4 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	66 (39%)
Zmęczenie	36 (21%)	24 (14%)	4 (2%)	0 (0%)	64 (38%)
Nadciśnienie tętnicze	9 (5%)	25 (15%)	8 (5%)	1 (1%)	43 (25%)
Świąd	30 (18%)	6 (4%)	1 (1%)	0 (0%)	37 (22%)
Nudności	27 (16%)	8 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	35 (21%)
Zaczerwienienie skóry (z ang. <i>flushing</i>)	18 (11%)	2 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	20 (12%)
Sucha skóra	23 (14%)	6 (4%)	0 (0%)	0 (0%)	29 (17%)
Utrata łaknienia	16 (10%)	12 (7%)	1 (1%)	0 (0%)	29 (17%)
Neuropatia czuciowa	20 (12%)	8 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	28 (17%)
Utrata masy ciała	8 (5%)	14 (8%)	4 (2%)	0 (0%)	26 (15%)
Wymioty	16 (10%)	7 (4%)	0 (0%)	0 (0%)	23 (14%)
Zapalenie śluzówki jamy ustnej	13 (8%)	4 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	17 (10%)

Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi (bez względu na stopień ciężkości) były: biegunka występująca u 52 (31%) chorych, wysypka/złuszczenie skóry u 86 (51%) chorych, zespół ręka-stopa u 83 (50%) chorych, łysienie u 66 (39%) chorych, a także zmęczenie oraz nadciśnienie tętnicze, które wystąpiły odpowiednio u 64 (38%) oraz 43 (25%). W przypadku działań niepożądanych w 3 lub 4 stopniu ciężkości, najczęściej obserwowano zespół ręka-stopa (12 chorych, 7%) oraz nadciśnienie tętnicze (9 chorych, 5%). Odsetki pacjentów u których wystąpiła związana z leczeniem niewydolność serca lub zaburzenia skurczu lewej komory były niskie, i wyniosły odpowiednio 2% oraz 1%. Dziewiętnastu pacjentów (11%) doświadczyło poważnych działań niepożądanych związanych z leczeniem. Konieczność zmniejszenia dawki sorafenibu bądź przerwania leczenia wystąpiła u 93 chorych (55%).

W badaniu *Ratain 2006* do najczęściej występujących działań niepożądanych związanych z leczeniem należały: zmęczenie (73%), wysypka/łuszczenie (66%), zespół skórny dłoń-stopą (62%), ból (58%), oraz biegunka (58%). Większość działań niepożądanych miała stopień ciężkości 1. lub 2., niemniej 6 pacjentów przerwało leczenie z powodu działań niepożądanych. Nadciśnienie tętnicze było najczęstszym działaniem niepożądany stopnia 3. lub 4. stopień ciężkości i wystąpiło u 31% pacjentów. Leczenie hipotensyjne rozpoczęto u 46% pacjentów. Nie wystąpiły zgony z powodu działań niepożądanych. Autorzy nie przedstawili porównawczej oceny bezpieczeństwa w odniesieniu do grupy kontrolnej.

4.3 Poziomy refundacji preparatów leków stosowanych w terapii raka nerki

Tabela 83. Leki stosowane w leczeniu raka nerki podlegające refundacji w warunkach polskich (MZ 2012/19).

Substancja czynna	Preparaty	Grupa limitowa	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności
Sorafenib	Nexavar, tabl. powl., 200 mg	1078.0, Sorafenib	B.5.; B.10.	100% refundacji w ramach programu lekowego

B.5. leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C 22.0);
B.10. leczenie raka nerki (ICD-10 C 64).

4.4 Opis kwestionariuszy wykorzystanych w analizie skuteczności klinicznej

4.4.1 Ocena sprawności – skala ECOG/WHO/Zubroda

W celu dokładnego określenia rokowań, a także podjęcia decyzji co do sposobu dalszego leczenia, konieczne jest określenie stopnia sprawności pacjenta cierpiącego na chorobę nowotworową. Jednym z najczęściej stosowanych narzędzi służących ocenie stanu sprawności jest skala ECOG/WHO/Zubrod (zwanej też skalą ECOG, Zubroda-WHO lub skalą WHO), której poszczególne stopnie wraz z opisem przedstawiono w tabeli poniżej (*Oken 1982, Rzyman 2008*):

Tabela 84. Ocena stanu sprawności według skali ECOG/WHO/Zubrod.

Stopień	Opis
0	Bezobjawowy. Pełna aktywność
1	Objawowy. Zredukowana aktywność — wykonuje lekką pracę
2	Objawowy, < 50% czasu przebywa w łóżku
3	Możliwa jedynie ograniczona aktywność, > 50% czasu przebywa w łóżku
4	Przebywa cały czas w łóżku
5	Zgon

Skala ta składa się z sześciu stopni, od 0 do 5, gdzie 0 określa stan pełnej aktywności, bez objawów choroby, natomiast stopień 5 to śmierć.

4.4.2 Kwestionariusz EORTC QLQ-C30

Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 składa się z 30 podpunktów obejmujących: ogólny stan zdrowia i podskale jakości życia, podskale funkcjonalności (fizyczność, rola społeczna, poznanie, emocje i socjalność), podskale objawów (zmęczenie, ból i nudności oraz wymioty) oraz 6 podpunktów oceniających duszności, bezsenność, utratę apetytu, zaparcia, biegunkę oraz trudności finansowe wynikające ze stanu zdrowia lub kosztów leków. Wszystkie podpunkty oceniane są przez pacjenta. Pierwsze siedem początkowych (obejmujących fizyczność i rolę społeczną) oceniane jest w skali dychotomicznej (tak/nie), ostanie dwa dotyczące ogólnego stanu zdrowia i jakości życia w 7-mio punktowej skali (1 – bardzo niski, 7 – wspaniały), a pozostałe punkty są oceniane w skali porządkowej: 1 – wcale, 2 – mało, 3 – trochę i 4 – bardzo (*Dancey 2004*).

4.4.3 Kwestionariusz FKSI

FKSI-10 (z ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Cancer Symptom Index*) jest krótszą wersją kwestionariusza FKSI-15 składającą się z 10 pytań, na które udzielano odpowiedzi w skali Likerta od 0 do 4. Łącznie można było uzyskać wynik od 0 do 40, gdzie niższa liczba punktów oznacza występowanie większej liczby objawów, czyli gorszy stan zdrowia pacjenta, a większa liczba punktów – lepszy stan pacjenta (Cella 2006).

4.4.4 Kwestionariusz FACT-G

FACT-G (z ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy - General*) składa się z pytań dotyczących 4 obszarów, tj. dobrostan fizyczny, dobrostan rodzinny/socjalny, dobrostan emocjonalny oraz dobrostan funkcjonalny. Odpowiedzi na pytania z danego obszaru udziela się w skali Likerta od 0 do 4, a łączna liczba punktów możliwych do uzyskania wynosi 28. Niższy wynik oznacza gorszą jakość życia. Wzrost w FKSI-10 oraz FACT-G na poziomie ≥ 4 punkty oznacza lepszą odpowiedź, zmiana w przedziale od -3,99 do 3,99 oznacza taką samą odpowiedź, a zmiany na poziomie ≤ -4 lub wystąpienie zgonu/progresji choroby oznaczają pogorszenie (Cella 2006).

4.4.5 Kwestionariusz EQ-5D i EQ VAS

EQ-5D jest standardowym instrumentem służącym do oceny zdrowia. Jest zaprojektowany tak, aby pacjent mógł go samodzielnie wypełnić. Składa się z kilku stron zawierających opisowy system EQ-5D oraz EQ VAS.

Opisowy system EQ-5D dotyczy pięciu niezależnych wymiarów: mobilność, samoopieka, codzienna aktywność, ból/dyskomfort, lęk/depresja. Dla każdego wymiaru można przyporządkować jedną z trzech odpowiedzi, dotyczącą poziomu nasilenia (1 - brak problemu, 2 - umiarkowany problem, 3 - ekstremalny problem). Cyfry przyporządkowane dla każdego z 5-ciu wymiarów łączy się następnie w pięciocyfrowy numer, opisujący stan zdrowia respondenta.

EQ VAS to standardowa 20-centymetrowa, pionowa wizualna skala analogowa 0-100 (podobna to termometru) do zapisu indywidualnej graficznej oceny respondenta na temat jego aktualnej jakości życia zależnej od zdrowia (Rabin 2001).

4.5 Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej

4.5.1 Pazopanib

- Cella 2012** Cella D, Pickard AS, Duh MS, Guerin A, Mishagina N, Antras L, Neary MP, McCann L, Hodge R, Sternberg CN. Health-related quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma receiving pazopanib or placebo in a randomised phase III trial. *Eur J Cancer* 2012; 48(3):311-323.
- Goodman 2010** Goodman et al. Incidence and management of hepatic toxicity in pazopanib-treated patients. 35th Congress ESMO. *Annals of Oncology* 2010;21(8):282, abstr 904P.
- Hainsworth 2010** Hainsworth et al. Second-line treatment with pazopanib following first-line sunitinib or bevacizumab in advanced renal cell carcinoma: preliminary results of a phase II trial. 35th Congress ESMO. *Annals of Oncology* 2010;21(8):285, abstr 910P.
- Hawkins 2009** Hawkins RE, Hong SJ, Ulys A, Rolski J, Hong B, Sternberg C. An open-label extension study to evaluate safety and efficacy of pazopanib with advanced renal cell carcinoma (RCC). ASCO 45th Ann Meet 2009: suppl; abstr 5110.
- Hutson 2010** Hutson TE, Davis ID, Machiels JH, et al. Efficacy and safety of pazopanib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2010;28(3):475-480.
- Matrana 2011** Matrana et al. Metastatic renal cell carcinoma treated with pazopanib after progression on other targeted agents: A single-institution experience. 2011 Genitourinary Cancers Symposium. *J Clin Oncol* 29, 2011 (suppl 7, abstr 351).
- Reeves 2011** Reeves et al. Pazopanib in patients with metastatic renal cell carcinoma previously treated with sunitinib or bevacizumab: A Sarah Cannon Research Institute phase II trial. 2011 ASCO Annual Meeting Proceedings. *J Clin Oncol* 2011;29(suppl 15):4659.
- Sternberg 2010** Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J. Clin. Oncol.* 2010;28(6):1061-1068.
- Sternberg 2010a** Sternberg CN, Hawkins RE, Szczylik C, Davis ID, Wagstaff J, McCann L, Chen M, Rubin SD. Randomized, double-blind phase III study of pazopanib in patients with advanced/metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Final overall survival (OS) results. *Annals of Oncology* 2010;21 (suppl. 8). Abstract nr. LBA22.
- Sternberg 2011** Sternberg CN, Hawkins RE, Szczylik C, Davis ID, Wagstaff J, McCann L, Chen M, Rubin SD. A randomized, double-blind phase III study (VEG105192) of pazopanib (paz) versus placebo (pbo) in patients with advanced/metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Updated safety results. *J Clin Oncol* 2011;29(suppl 7):A313.
- Tan 2012** Tan et al. Efficacy and safety of pazopanib as a subsequent treatment after failure of other targeted agents in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). 2012 Genitourinary Cancers Symposium. *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl 5, abstr 415).
- Wolter 2011** Wolter et al. Incidence of thyroid dysfunction in renal cell carcinoma (RCC) patients treated with pazopanib in prospective clinical trials. 2011 ASCO Annual Meeting Proceedings. *J Clin Oncol* 2011;29(suppl 15):4633.

4.5.2 Sorafenib

- Bukowski 2007** Bukowski R, Cella D, Gondek K, et al. Effects of sorafenib on symptoms and quality of

- life: Results from a large randomized placebo-controlled study in renal cancer. American Journal of Clinical Oncology: Cancer Clinical Trials. 2007;30(3):220-227.
- Escudier 2007** Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. New England Journal of Medicine. 2007;356(2):125-134.
- Escudier 2009** Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Staehler M, Negrier S, Chevreau C, Desai AA, Rolland F, Demkow T, Hutson TE, Gore M, Anderson S, Hofilena G, Shan M, Pena C, Lathia C, Bukowski RM. Sorafenib for Treatment of Renal Cell Carcinoma: Final Efficacy and Safety Results of the Phase III Treatment Approaches in Renal Cancer Global Evaluation Trial. J Clin Oncol. 2009; DOI:10.1200/JCO.2008.19.5511.
- Negrier 2010** Negrier S, Jäger E, Porta C, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced renal cell carcinoma with and without prior cytokine therapy, a subanalysis of TARGET. Med. Oncol. 2010;27(3):899-906.
- Ratain 2006** Ratain MJ, Eisen T, Stadler WM, et al. Phase II placebo-controlled randomized discontinuation trial of sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2006;24:2505-2512.
- Hutson 2010a** Hutson TE, Bellmunt J, Porta C, et al. Long-term safety of sorafenib in advanced renal cell carcinoma: follow-up of patients from phase III TARGET. Eur. J. Cancer. 2010;46(13):2432-2440.

4.6 Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyn wykluczeń

Abel EJ, Culp SH, Tannir NM, Matin SF, Tamboli P, Jonasch E, Wood CG. Primary tumor response to targeted agents in patients with metastatic renal cell carcinoma. <i>Eur Urol</i> 2011; 59(1):10-15.	Nieodpowiedni rodzaj badania – retrospektywny przegląd historii medycznej chorych na mRCC wcześniej nieleczonych, w którym pazopanib otrzymał tylko jeden chory
Antoun S, Birdsell L, Sawyer MB, Venner P, Escudier B, Baracos VE. Association of skeletal muscle wasting with treatment with sorafenib in patients with advanced renal cell carcinoma: results from a placebo-controlled study. <i>J Clin Oncol</i> 2010; 28(6):1054-1060.	Brak poszukiwanych punktów końcowych – ocena wpływu sorafenibu na zmniejszanie się masy mięśniowej, analiza w populacji pacjentów badania <i>TARGET</i>
Heath EI, Chiorean EG, Sweeney CJ, Hodge JP, Lager JJ, Forman K, Malburg L, Arumugham T, Dar MM, Suttle AB, Gainer SD, Lorusso P. A phase I study of the pharmacokinetic and safety profiles of oral pazopanib with a high-fat or low-fat meal in patients with advanced solid tumors. <i>Clinical Pharmacology and Therapeutics</i> 2010; 88(6):818-823.	Nieodpowiednia populacja – chorzy z różnymi nowotworami leczeni pazopanibem (tylko 3 spośród 29 z RCC)
Hinotsu S, Kawai K, Ozono S, Tsushima T, Tokuda N, Nomata K, Naito S, Akaza H. Randomized controlled study of natural interferon alpha as adjuvant treatment for stage II or III renal cell carcinoma. <i>Int J Clin Oncol</i> 2011.	Nieodpowiedni interwencja – leczenie adjuwantowe interferonem alfa
Massard C, Zonierek J, Gross-Goupil M, Fizazi K, Szczylik C, Escudier B. Incidence of brain metastases in renal cell carcinoma treated with sorafenib. <i>Ann Oncol</i> 2010; 21(5):1027-1031.	Nieodpowiedni rodzaj badania – ocena częstości przerzutów do mózgu w podgrupie pacjentów badania <i>TARGET</i>
Pena C, Lathia C, Shan M, Escudier B, Bukowski RM. Biomarkers predicting outcome in patients with advanced renal cell carcinoma: Results from sorafenib phase III Treatment Approaches in Renal Cancer Global Evaluation Trial. <i>Clin Cancer Res</i> 2010; 16(19):4853-4863.	Nieodpowiedni rodzaj badania – ocena biomarkerów mogących służyć do prognozy wyniku leczenia u chorych z badania <i>TARGET</i>
Rexer H. Adjuvant AUO study of renal cell carcinoma after nephrectomy: randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study (PROTECT - AN 30/10) to investigate the effectiveness and safety of pazopanib as adjuvant therapy in patients with localized or local advanced renal cell carcinoma after nephrectomy. <i>Urologe A</i> 2011; 50(4):489-492.	Opracowanie wtórne – informacja o rekrutacji do badania
Rexer H. AUO (Working Group on Urological Oncology) study of metastasized renal cell carcinoma: prospective randomized multicenter phase II study on resection of pulmonary metastases in clear cell renal cell carcinoma with or without adjuvant sunitinib therapy over 1 year (SMAT - AN 20/04 AUO). <i>Urologe A</i> 2011; 50(1):83-84.	Opracowanie wtórne – informacja o rekrutacji do badania
Rexer H. Urgent patient admission to Working Group for Urological Oncology (AUO) studies on metastasized renal cell carcinoma needed: prospective randomized multicenter phase II study on resection of pulmonary metastases in clear cell renal cell carcinoma +/- adjuvant sunitinib therapy over 1 year (SMAT - AN 20/04 of the AUO). <i>Urologe A</i> 2012; 51(2):252-253.	Opracowanie wtórne – informacja o rekrutacji do badania
Richey SL, Culp SH, Jonasch E, Corn PG, Pagliaro LC, Tamboli P, Patel KK, Matin SF, Wood CG, Tannir NM. Outcome of patients with metastatic renal cell carcinoma treated with targeted therapy without cytoreductive nephrectomy. <i>Annals of Oncology</i> 2011; 22(5):1048-1053.	Nieprawidłowa metodyka badania – nie można określić ilu chorych otrzymywało poszczególne interwencje
Xu CF, Bing NX, Ball HA, Rajagopalan D, Sternberg CN, Hutson TE, de Souza P, Xue ZG, McCann L, King KS, Ragone LJ, Whittaker JC, Spraggs CF, Cardon LR, Mooser VE, Pandite LN. Pazopanib efficacy in renal cell carcinoma: evidence for predictive genetic markers in angiogenesis-related and exposure-related genes. <i>J Clin Oncol</i> 2011; 29(18):2557-2564.	Brak poszukiwanych punktów końcowych – analiza wpływu czynników genetycznych na PFS
Xu CF, Reck BH, Goodman VL, Xue Z, Huang L, Barnes MR, Koshy B, Spraggs CF, Mooser VE, Cardon LR, Pandite LN. Association of the hemochromatosis	Brak poszukiwanych punktów końcowych – dane z badań <i>Hutson 2010</i> i <i>Sternberg 2010</i> ,

gene with pazopanib-induced transaminase elevation in renal cell carcinoma. *J Hepatol* 2011; 54(6):1237-1243.

Xu CF, Reck BH, Xue Z, Huang L, Baker KL, Chen M, Chen EP, Ellens HE, Mooser VE, Cardon LR, Spraggs CF, Pandite L. Pazopanib-induced hyperbilirubinemia is associated with Gilbert's syndrome UGT1A1 polymorphism. *Br J Cancer* 2010; 102(9):1371-1377.

Autier J, Escudier B, Wechsler J, Spatz A, Robert C. Prospective study of the cutaneous adverse effects of sorafenib, a novel multikinase inhibitor. *Arch Dermatol* 2008; 144(7):886-892.

Bellmunt J, Gonzalez-Larriba JL, Climent MA, Lopez-Vivanco G, Urruticoechea L, Albanell J. Sorafenib TARGET trial results in Spanish patients. *Clin Transl Oncol* 2007; 9(10):671-673.

Eisen T, Oudard S, Szczylik C, Gravis G, Heinzer H, Middleton R, Cihon F, Anderson S, Shah S, Bukowski R, Escudier B. Sorafenib for older patients with renal cell carcinoma: Subset analysis from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100(20):1454-1463.

Gollob JA, Rathmell WK, Richmond TM, Marino CB, Miller EK, Grigson G, Watkins C, Gu L, Peterson BL, Wright JJ. Phase II trial of sorafenib plus interferon alfa-2b as first- or second-line therapy in patients with metastatic renal cell cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25(22):3288-3295.

Hahn OM, Yang C, Medved M, Karczmar G, Kistner E, Karrison T, Manchen E, Mitchell M, Ratain MJ, Stadler WM. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging pharmacodynamic biomarker study of sorafenib in metastatic renal carcinoma. *J Clin Oncol* 2008; 26(28):4572-4578.

Hurwitz HI, Dowlati A, Saini S, Savage S, Suttle AB, Gibson DM, Hodge JP, Merkle EM, Pandite L. Phase I trial of pazopanib in patients with advanced cancer. *Clinical Cancer Research* 2009; 15(12):4220-4227.

Kumar R, Knick VB, Rudolph SK, Johnson JH, Crosby RM, Crouthamel MC, Hopper TM, Miller CG, Harrington LE, Onori JA, Mullin RJ, Gilmer TM, Truesdale AT, Epperly AH, Bolor A, Stafford JA, Luttrell DK, Cheung M. Pharmacokinetic-pharmacodynamic correlation from mouse to human with pazopanib, a multikinase angiogenesis inhibitor with potent antitumor and antiangiogenic activity. *Molecular Cancer Therapeutics* 2007; 6(7):2012-2021.

Trump DL. 1. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, Negrier S, Chevreau C, Solska E, Desai AA, Rolland F, Demkow T, Hutson TE, Gore M, Freeman S, Schwartz B, Shan M, Simantov R, Bukowski RM, TARGET Study Group, Department of Medicine, Institut Gustave Roussy, Villejuif, France. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* 2007; 25(5):443-445.

analiza korelacji polimorfizmu genetycznego z hiperbilirubinemią wywołaną pazopanibem

Brak poszukiwanych punktów końcowych – dane z badań *Hutson 2010* i *Sternberg 2010*, analiza korelacji polimorfizmu genetycznego ze zwiększoną aktywnością transaminaz wywołaną pazopanibem

Nieodpowiedni rodzaj badania – wyniki z badania *TARGET* z jednego ośrodka (analiza podgrupy)

Nieodpowiedni rodzaj badania – wyniki z badania *TARGET* dla populacji hiszpańskich pacjentów

Brak poszukiwanych punktów końcowych – analiza podgrupy pacjentów w starszym wieku z badania *TARGET*

Nieprawidłowy rodzaj badania – badanie bez randomizacji oceniające sorafenib

Brak poszukiwanych punktów końcowych – badanie oceniające rezonans magnetyczny z dynamicznym kontrastem (DCE-MRI) jako biomarker farmakodynamiczny dla sorafenibu

Nieodpowiednia interwencja – nieprawidłowe dawkowanie pazopanibu

Nieprawidłowy rodzaj badania – model farmakokinetyczny i farmakodynamiczny dla pazopanibu

Opracowanie wtórne – komentarz do badania *TARGET*

4.7 Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Tabela 85. Strategia wyszukiwania wraz z liczbą trafień w bazie MEDLINE przez PubMed, wyszukiwanie do 22 kwietnia 2012.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	pazopanib[all]	259
2	votrient[tw]	7
3	sunitinib[all]	2198
4	sutent[tw]	96
5	sorafenib[all]	2458
6	nexavar[tw]	95
7	interferon alpha[all]	57479
8	interferon alfa[all]	29248
9	1 OR 2	259
10	3-9/OR	61987
11	kidney[all]	624804
12	renal[all]	479068
13	clear[all]	219880
14	11-13/OR	995303
15	neoplasms[all]	2346637
16	neoplasm[all]	2375188
17	cancer[all]	2626692
18	carcinoma[all]	637368
19	tumor[all]	2656700
20	tumour[all]	2656700
21	15-20/OR	2911408
22	randomized controlled trial[PT]	321980
23	random allocation[MH]	73529
24	random*[TIAB]	599361
25	controlled[TIAB]	409356
26	22-25/OR	979804

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
27	14 AND 21	164933
28	9 AND 27	136
29	10 AND 27 AND 26	542
30	28 OR 29	649

Tabela 86. Strategia wyszukiwania wraz z liczbą trafień w bazie EmBase przez Elsevier, wyszukiwanie do 22 kwietnia 2012.

Nr	Kwerendy*	Liczba trafień
1	pazopanib	1468
2	votrient	147
3	sunitinib	8490
4	sutent	1704
5	sorafenib	9518
6	nexavar	1625
7	interferon AND alfa	5160
8	interferon AND alpha	110110
9	1 OR 2	1468
10	3-8/OR	124539
11	kidney	797195
12	renal	505384
13	clear	218637
14	11-13/OR	1099362
15	neoplasms	1733648
16	neoplasm	2190624
17	cancer	1996694
18	carcinoma	639831
19	tumor	2266456
20	tumour	150255
21	15-20/OR	2799007

Nr	Kwerendy*	Liczba trafień
22	14 AND 21	227564
23	9 AND 22	769
24	[randomized controlled trial]/lim	225870
25	random*:ab,ti	585274
26	controlled:ab,ti	402641
27	randomization:de	32526
28	24 OR 25 OR 26 OR 27	884748
29	10 AND 22 AND 28	1677
30	23 OR 29	2355

* w każdej z kwerend zastosowano dodatkowo filtr [embase]/lim.

Tabela 87. Strategia wyszukiwania wraz z liczbą trafień w bazie Cochrane, wyszukiwanie do 22 kwietnia 2012.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	pazopanib w Cochrane Reviews, Other Reviews i Technology Assessments	22
2	votrient w Cochrane Reviews, Other Reviews i Technology Assessments	3
3	1 OR 2	22
4	sunitinib	66
5	sutent	0
6	sorafenib	99
7	nexavar	2
8	interferon alfa	1197
9	interferon alpha	4156
10	4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9	4789
11	kidney	17022
12	renal	27639
13	clear	8103
14	11 OR 12 OR 13	38125
15	neoplasms	33084
16	neoplasm	33084

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
17	cancer	56822
18	carcinoma	14235
19	tumor	17177
20	tumour	17177
21	15 OR 16 OR 17 OR 18 OR 19 OR 20	68057
22	14 AND 21	3045
23	3 AND 22	15
24	10 AND 22	323
25	23 OR 24	335

4.8 Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych włączonych do analizy efektywności klinicznej

4.8.1 Pazopanib

VEG105192 (Sternberg 2010, Sternberg 2010a, Sternberg 2011, Hawkins 2009)

Metodyka

Wieloośrodkowe prospektywne badanie III fazy z randomizacją, z podwójnym zaślepieniem i kontrolą placebo.

Cel: ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania pazopanibu (doustnie 800 mg/24h) w porównaniu z placebo u pacjentów z zaawansowanym i/lub przerzutowym rakiem nerki, którzy wcześniej nie byli leczeni (1 linia), bądź poddano ich terapii cytokinami (2 linia).

Liczba ośrodków: wieloośrodkowe (80 ośrodków w Europie, Azji, Południowej Ameryce, Północnej Afryce, Australii i Nowej Zelandii).

Zaślepienie: podwójne.

Skala Jadad: 5

Klasyfikacja AOTM: IIA

Okres obserwacji: Pacjentów do badania włączano od kwietnia 2006 do kwietnia 2007. Odcięcie danych nastąpiło 23 maja 2008 roku.

Oszacowana wielkość populacji: Wymagano liczebności 400 pacjentów (150-250 w każdej z subpopulacji – 1 i 2 linia leczenia) aby z mocą 80% wykryć poprawę w przeżyciu bez progresji rzędu 80% (HR 0,56) albo z mocą 90% wykryć 100% poprawy w przeżyciu bez progresji (HR 0,5).

Założenia metodyki: Wykazanie wyższości (ocena *superiority*) pazopanibu nad placebo w leczeniu I i II linii leczenia chorych z zaawansowanym i/lub przerzutowym rakiem nerki.

Analiza statystyczna: Do analizy przeżycia bez progresji (PFS) i przeżycia całkowitego (OS) zastosowano metodę Kaplana-Meiera. Porównania obu ramion dokonano za pomocą testu log-rank (jednostronny), natomiast hazard względny (HR) obliczono przy użyciu estymatora Pike. Obliczenia te wykonano w warstwach ze względu na stopień sprawności według ECOG (z ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*) i wcześniejszą terapię. Końcową analizę PFS zaplanowano po wystąpieniu co najmniej 90 zdarzeń w ocenie IRC w każdej z subpopulacji i co najmniej 160 zgonów. Nie przeprowadzono analizy wstępnej (*interim*) dla PFS. Ocenę wstępną (*interim*) dla OS wykonano trakcie końcowej analizy PFS. Końcowa ocena OS planowana jest po wystąpieniu 287 zgonów. Główna analiza PFS oparta była na oszacowaniach niezależnej komisji (IRC, z ang. *independent imaging-review committee*). Zbieranie danych odbywało się na wcześniej zaplanowanych wizytach, które wyznaczały punkty czasowe badania. Progresja wykryta podczas jakiegokolwiek innej wizyty była przypisywana do następnego punktu czasowego, wyznaczonego następną zaplanowaną wizytą. Porównanie PFS pomiędzy ramionami wykonywano przy użyciu testu log-rank w zaplanowanych podgrupach pacjentów, opartych na wcześniejszym leczeniu, wieku, płci, ryzyku według MSKCC (z ang. *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*) i oceny sprawności według ECOG. Ryzyko względne (RR) zostało obliczone z wykorzystaniem 95% przedziałów ufności (CI). Czas trwania odpowiedzi i czas do wystąpienia odpowiedzi zostały przedstawione opisowo przy użyciu median i kwartyli.

Analiza jakości życia oceniana była za pomocą modelu mieszanego z powtórzonymi pomiarami. Dane zbierane były w kwestionariuszach EORTC QLQ-C30 i EQ-5D przez zaślepionych pacjentów. Kluczowymi punktami końcowymi dla tych analiz były sumy punktów z tych kwestionariuszy, które zawierały sumę QoL (EORTC QLQ-Global Health Status), indeks EQ-5D i skalę wizualną EQ-5D (VAS).

Ocenę skuteczności klinicznej przeprowadzono u wszystkich chorych poddanych randomizacji zgodnie z zasadą *intention-to-treat*.

Sponsor: GlaxoSmithKline Pharmaceuticals.

VEG105192 (Sternberg 2010, Sternberg 2010a, Sternberg 2011, Hawkins 2009)

Populacja

Kryteria włączenia: Pacjenci z zaawansowanym i/lub przerzutowym rakiem nerki, którzy uprzednio poddani zostali ogólnoustrojowej terapii opartej na cytokinach (2 linia) oraz pacjenci wcześniej nie leczeni (1 linia): mieszkańcy krajów o utrudnionym dostępie terapii standardowych (sunitynib, sora-fenib, IFN- α , IL-2) lub krajów nie uznających terapii cytokinami za standardową procedurę leczenia raka nerki.

Dodatkowe kryteria włączenia: zdiagnozowanie raka o histologii jasnokomórkowej (w całości, bądź w większości); mierzalna choroba według kryteriów RECIST (z ang. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*); wiek ≥ 18 lat; ocena sprawności według ECOG ≤ 1 (im niższy wynik w tej skali, tym lepsza sprawność, szczegółowy opis przedstawiono w załączniku) i odpowiednia funkcja układu hematologicznego oraz nerek i wątroby.

Kryteria wyłączenia: Pacjenci z przerzutami do centralnego układu nerwowego; zmiany patologiczne opon mózgowo-rdzeniowych; słabo kontrolowane nadciśnienie (ciśnienie skurczowe ≥ 140 mmHg lub ciśnienie rozkurczowe ≥ 90 mmHg, pomimo leczenia); skorygowany odstęp QT ≥ 470 milisekund; następujące zdarzenia sercowo-naczyniowe stwierdzone w okresie ostatnich 6 miesięcy: niewydolność zastoinowa serca w klasie II/IV według klasyfikacji NYHA (z ang. *New York Heart Association*), angioplastyka serca lub stenowanie, zawał mięśnia sercowego, dławica piersiowa niestabilna, zdarzenia mózgowo pochodzenia naczyniowego.

Liczba pacjentów włączonych do badania: Spośród 435 pacjentów włączonych do badania, 233 (54%) nie było wcześniej leczonych, a 202 (46%) poddano uprzedniej terapii cytokinami. 290 pacjentów losowo włączono do grupy z pazopanibem, a 145 do grupy placebo. W dniu odcięcia danych 78% pacjentów z ramienia pazopanibu i 90% z ramienia placebo nie przyjmowało już terapii. Liczba pacjentów poddanych randomizacji pazopanib/placebo: 290/145; otrzymujących leczenie 290/145; przerywających badanie 227/131; włączonych do analizy skuteczności 290/145; włączonych do analizy bezpieczeństwa 290/145.

Wyjściowa ocena różnic pomiędzy grupami: Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w charakterystykach wyjściowych pacjentów pomiędzy żadną z leczonych grup.

Interwencja: Pazopanib 800 mg, podawany doustnie raz dziennie.

Kontrola: Placebo podawane w takiej samej formie jak pazopanib.

Lek był podawany doustnie 1 godzinę przed lub 2 godziny po posiłku. Stosowano się do wcześniej ustalonych wytycznych dla działań niepożądanych (AEs).

Interwencja

Pacjenci poddawani byli terapii do momentu wystąpienia progresji choroby, śmierci, niedopuszczalnej toksyczności lub wycofania się z jakiegokolwiek powodu. U pacjentów z progresją choroby podejmowano decyzję o dalszym leczeniu przeciwnowotworowym uwzględniając opinię pacjentów, jak i ich lekarzy. Jeśli jednak ci pacjenci otrzymywali placebo, wówczas mogli zmienić leczenie i kontynuować terapię z udziałem pazopanibu w otwartym badaniu (VEG107769). 70 ze 145 (48%) pacjentów z ramienia placebo włączono do badania VEG107769.

Powołano niezależną komisję zbierania danych do monitorowania bezpieczeństwa i przeglądu częściowych danych o całkowitym przeżyciu.

Dodatkowe leczenie: Nie sprecyzowano.

Punkty końcowe

Głównym punktem końcowym było przeżycie bez progresji (PFS). Dodatkowy punkt końcowy stanowił całkowity czas przeżycia (OS). Pozostałe punkty końcowe włączały potwierdzoną obiektywną wielkość odpowiedzi (całkowita odpowiedź [CR] plus odpowiedź częściowa [PR]), czas trwania odpowiedzi i bezpieczeństwo oraz jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL).

VEG105192 (Sternberg 2010, Sternberg 2010a, Sternberg 2011, Hawkins 2009)

Wyniki

Skuteczność: W ostatecznej analizie PFS, u 148 pacjentów z grupy pazopanibu i u 98 z grupy placebo nastąpiła progresja choroby. W subpopulacjach pacjentów wcześniej nieleczonych i poddanych terapii cytokinami, odnotowano, odpowiednio, 130 i 116 zdarzeń PFS. Pazopanib istotnie wydłużył PFS w porównaniu do placebo w badaniu całkowitej populacji (mediana PFS, 9,2 vs 4,2 miesiąca; HR, 0,46; 95% CI, 0,34; 0,62; $p < 0,0001$), w subpopulacji osób wcześniej nie leczonych (mediana PFS, 11,1 vs 2,8 miesiąca; HR, 0,40; 95% CI, 0,27; 0,60; $p < 0,0001$) oraz subpopulacji osób leczonych cytokinami (mediana PFS, 7,4 vs 4,2 miesiące; HR, 0,54; 95% CI, 0,35; 0,84; $p < 0,001$). Wszystkie 9 analiz wrażliwości wykonanych dla PFS potwierdziło wynik głównej analizy PFS, z HR od 0,42 do 0,49.

RR dla pacjentów przyjmujących pazopanib, w stosunku to całej populacji wyniosło 30% (95% CI, 25,1; 35,6), z medianą czasu trwania odpowiedzi wynoszącą 58,7 tygodni. Podobne wyniki uzyskano dla pacjentów stosujących pazopanib w subpopulacji osób wcześniej nie leczonych (32%) i leczonych cytokinami (29%).

Wstępna analiza OS w całkowitej populacji badanych oparta była na 176 przypadkach zgonów, które stanowiły 61% wymaganej liczby (287) zgonów w końcowej analizie OS.

W ostatecznej ocenie OS hazard względny (obliczony za pomocą testu log-rank, z wykorzystaniem stratyfikacji) wskazywał na nieznaczne zmniejszenie ryzyka zgonu w jednostce czasu w przypadku leczenia pazopanibem: HR = 0,91 (95% CI: 0,71; 1,16), $p = 0,224$. W przypadku analizy metodą IPCW odnotowano istotny efekt w przypadku leczenia pazopanibem: HR = 0,504 (95% CI: 0,315; 0,762), $p = 0,002$. W przypadku wykorzystania metody RPSFT nie odnotowano istotnych statystycznie wyników (HR = 0,43 [95% CI: 0,22; 1,39], $p = 0,172$).

Czas trwania odpowiedzi był dłuższy niż 1 rok.

Odsetek wypełnionych formularzy QoL był duży (> 90%) dla każdego punktu czasowego. Analiza modelu mieszanego z powtórzonymi pomiarami nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy pazopanibem i placebo w żadnym z punktów czasowych dla każdego z trzech kluczowych punktów końcowych QoL. Wykazano różnicę w wycofywaniu pacjentów z ramienia placebo, w porównaniu do ramienia pazopanibu, z powodu progresji choroby, co stało się widoczne po 6 tygodniu, a zwłaszcza w dalszych punktach czasowych.

Bezpieczeństwo: Mediana czasu trwania ekspozycji na leczenie była w przybliżeniu dwa razy większa w ramieniu pazopanibu w porównaniu do placebo (7,4 vs 3,8 miesiące). W momencie odcięcia danych, 32% pacjentów przyjmujących pazopanib i 15% pacjentów z placebo otrzymywało daną terapię przez dłużej niż 12 miesięcy.

Większość działań niepożądanych była łagodna (stopnia 1/2). W ramieniu pazopanibu najczęstszymi była biegunka (52%), nadciśnienie (40%), zmiany koloru włosów (38%), nudności (26%), utrata łaknienia (22%) i wymioty (21%). Poważne działania niepożądane (stopnia 3. lub 4.) wystąpiły odpowiednio u 33% vs 7% i 14% vs 6% pacjentów (pazopanib vs placebo). Najczęstszym poważnym działaniem niepożądanych w grupie pazopanibu było nadciśnienie (4%) i biegunka (4%). Profil występujących działań niepożądanych był podobny u pacjentów leczonych wcześniej cytokinami i nie leczonych wcale, chociaż zaprzestanie terapii z powodu wystąpienia działań niepożądanych było częstsze wśród osób stosujących wcześniej cytokiny (19%) niż u osób nie leczonych wcześniej (12%).

Przypadki zgonów spowodowane działaniami niepożądanymi stanowiły 4% pacjentów przyjmujących pazopanib i 3% pacjentów z grupy placebo.

VEG105192 (Sternberg 2010, Sternberg 2010a, Sternberg 2011, Hawkins 2009)

Uwagi

Randomizację przeprowadzono na podstawie stanu sprawności według ECOG (0 vs 1), wcześniejszej nefrektomii (tak vs nie) i wcześniejszej ogólnoustrojowej terapii dla zaawansowanego raka nerki (brak leczenia vs terapia cytokinami). Pacjentów w warstwach randomizowano do dwóch grup: grupa z pazopanibem i grupa z placebo (2:1). Liczebności w poszczególnych grupach wyniosły odpowiednio 290 oraz 145.

Między kwietniem 2006 i 2007 do badania włączono 435 pacjentów, 290 i 145 poddano randomizacji odpowiednio do grupy z pazopanibem i placebo; do daty odcięcia danych (maj 2008) leczenie w tych grupach zakończyło odpowiednio 78% i 90% pacjentów, w tym z powodu progresji choroby 51% i 77%, działań niepożądanych 14% i 3%, zgonu 4% i 6% oraz z innych przyczyn, wycofania zgody lub utraty z obserwacji 6% i 3% chorych.

Populację do oceny bezpieczeństwa stanowili pacjenci, którzy poddani zostali randomizacji i otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku.

Analizy ocenianych parametrów przy użyciu tomografii komputerowej dokonano w momencie rozpoczęcia terapii i następnie co 6 tygodni aż do 24 tygodnia, a po tym czasie co 8 tygodni aż do wystąpienia progresji choroby. U wszystkich pacjentów przeprowadzono skanowanie kośćca przynajmniej co 24 tygodnie i potwierdzano obiektywną odpowiedź. Odpowiedź była porównywana podczas następnej wizyty. Wszystkie skany były analizowane przez niezależną, zaślepioną komisję (IRC). Zarówno badacze, jak i niezależna komisja szacowała odpowiedź guza według kryteriów RECIST.

Analizę bezpieczeństwa (włączając badanie lekarskie, parametry życiowe z monitorowaniem ciśnienia krwi, laboratoryjne oszacowania kliniczne, ECG, stan sprawności według ECOG i AEs) szacowano w momencie rozpoczęcia badania, w 6 dniu, następnie co 3 tygodnie aż do 24 tygodnia, a następnie co 4 tygodnie aż do zakończenia terapii. Funkcje tarczycy monitorowano co 12 tygodni i jeśli poziom hormonów stymulujących tarczycę był nieprawidłowy, szacowano poziom hormonów tarczycy (T_3/T_4).

Analizę jakości życia (HRQoL) oceniano według kryteriów EORTC (z ang. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire* version 3) i kwestionariuszy EQ-5D (EuroQol) w momencie rozpoczęcia badania i w tygodniach: 6, 12, 18, 24 i 48.

W badaniu przeprowadzono ostateczną ocenę PFS, natomiast w przypadku OS możliwa była tylko analiza pośrednia, przy czym ze względu na rak wystarczającej liczby zdarzeń nie wykazano znamienych różnic między grupami zgodnie z kryteriami O'Brien-Fleminga.

Do badania włączani byli również pacjenci w 1 linii leczenia, gdzie komparatorem było placebo, co może budzić wątpliwości etyczne. Jednak autorzy tłumaczyli to w taki sposób, że pacjenci wcześniej nie leczeni byli mieszkańcami krajów, w których uniemożliwiony był dostęp do leczenia cytokinami lub terapia nimi nie uznawana była za standardową.

VEG102616 (Hutson 2010)

Metodyka	<p>Wieloośrodkowe prospektywne badanie otwarte II fazy.</p> <p>Cel: Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa pazopanibu u pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym.</p> <p>Liczba ośrodków: 43.</p> <p>Zaślepienie: brak.</p> <p>Skala Jadad: n.d.</p> <p>Klasyfikacja AOTM: IVC.</p> <p>Okres obserwacji: Pacjentów włączano do badania między październikiem 2005 roku, a wrześniem 2006 roku. Data odcięcia danych to: 24 marca 2008 r.</p> <p>Oszacowana wielkość populacji: Aby wykryć z wykorzystaniem testu χ^2 Pearsona 4-krotnie wyższe ryzyko wystąpienia progresji choroby w grupie placebo w porównaniu do pazopanibu, z 90% mocą statystyczną i 5% poziomem ufności, w każdej z grup wymagane było 80 chorych. Po zmianie charakteru badania na otwarte nie nastąpiła rekalkulacja próby pacjentów.</p> <p>Analiza statystyczna: Przeżycie bez progresji analizowano na dwa sposoby. Pierwszą analizę ze względu na fakt, iż 28 pacjentów przyjmowało placebo i nie miało czasu przeżycia bez progresji, który był charakterystyczny dla chorych kontynuujących leczenie pazopanibem po okresie wstępnym badania, wykonano przy użyciu estymatora Kalbfleisch-Prentice'a (zmodyfikowana wersja estymatora Kaplana-Meiera). Dodatkową analizę przeżycia bez progresji uwzględniającą wszystkich pacjentów włączonych do badania przeprowadzono wykorzystując typową analizę Kaplana-Meiera. Przeżycie bez progresji porównywano między podgrupami używając testu log-rank. Hazard względny oszacowywano wykorzystując estymator Pike'a.</p> <p>Sponsor: GlaxoSmithKline.</p>
Populacja	<p>Kryteria włączenia: przerzutowy i miejscowo nawracający rak nerkowokomórkowy o histologii w większości jasnokomórkowej i dowodach na mierzalną zmianę wg RECIST, wiek ≥ 21 lat, 0 lub 1 stopień sprawności wg ECOG, prawidłowe funkcjonowanie szpiku kostnego, wątroby i nerek, pacjenci bez wcześniejszego leczenia lub z terapią zawierającą cytokinę albo bewacyzumab.</p> <p>Kryteria wyłączenia: przerzuty do mózgu lub opon mózgowo-rdzeniowych.</p> <p>Liczba pacjentów włączonych do badania/poddanych randomizacji/włączonych do fazy otwartej badania: 225/55/225.</p> <p>Pazopanib (n = 225): średni wiek pacjentów wyniósł 59,8 lata (zakres: 32-81), 156 mężczyzn (69%), liczba pacjentów z 0 stopniem sprawności wg skali ECOG – 147 (65%), liczba pacjentów z 1 stopniem sprawności wg skali ECOG – 78 (35%), wcześniejsza nefrektomia – 205 (91%), wcześniejsza radioterapia – 43 (19%).</p>
Interwencja	<p>Grupa pazopanib: Wstępnym etapem badania był okres 12-tygodniowej fazy otwartej, w której wszyscy włączani do badania chorzy przyjmowali pazopanib. Następnie pacjenci z chorobą stabilną włączani byli do podwójnie zaślepionej fazy badania z kontrolą placebo. Pozostali kontynuowali leczenie pazopanibem. Ze względu na rekomendację niezależnego komitetu monitorującego dane randomizacja została wstrzymana i wszyscy pacjenci zostali poddani terapii pazopanibem w dawce 800 mg raz dziennie.</p> <p>Leczenie pazopanibem kontynuowano do momentu wystąpienia progresji choroby lub kończono je z powodu działań niepożądanych, zgonu, decyzji pacjenta lub decyzji badacza.</p> <p>Dodatkowe leczenie: Nie sprecyzowano.</p>

VEG102616 (Hutson 2010)

Punkty końcowe	<p>Główny: częstość obiektywnych odpowiedzi (zdefiniowana zgodnie z kryteriami RECIST).</p> <p>Dodatkowe: czas do wystąpienia progresji choroby; czas trwania odpowiedzi oraz bezpieczeństwo (oceniane zgodnie z <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events 3.0</i>).</p>
Wyniki	<p>Skuteczność: Częstość obiektywnych odpowiedzi wyniosła 35%, a mediana czasu odpowiedzi 68 tygodni. Mediana przeżycia bez progresji wynosiła 52 tygodni. Stwierdzono korelację między wydłużeniem czasu przeżycia bez progresji, a stopniem sprawności 0 w skali ECOG oraz odstępem czasowym pomiędzy diagnozą, a leczeniem (dłuższy niż rok).</p> <p>Bezpieczeństwo: Pazopanib był dobrze tolerowany. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: biegunka, zmęczenie oraz depigmentacja włosów. Najczęstsze nieprawidłowości w parametrach biochemicznych to: wzrost poziomu AST i ALT.</p>
Uwagi	<p>Badanie zostało zaprojektowane jako badanie z randomizacją, jednakże po wstępnej analizie, ze względu na odsetek odpowiedzi na poziomie 38%, niezależny komitet monitorujący dane zarekomendował wstrzymanie randomizacji i kontynuowanie badania w formie otwartej z wszystkimi pacjentami leczonymi pazopanibem.</p> <p>W badaniu nie przedstawiono opisu przepływu chorych.</p> <p>Badanie zostało przeprowadzone zgodnie z Deklaracją Helsińską oraz wytycznymi dobrej praktyki lekarskiej. Protokół badania został zatwierdzony przez instytutowe komisje etyczne we wszystkich uczestniczących ośrodkach zgodnie z lokalnymi wytycznymi, a pacjenci wyrazili pisemną zgodę na udział w badaniu.</p> <p>Mediana długości ekspozycji na pazopanib lub placebo (łącznie) wyniosła 252 dni (2-915).</p> <p>Dwa przypadki zgonów zostały sklasyfikowane jako związane ze stosowaną terapią: perforacja w uchyłkowatości jelita grubego i duszności z powodu nowotworowego wysięku opłucnej.</p>

4.8.2 Sorafenib

TARGET (Escudier 2007, Escudier 2009, Bukowski 2007, Negrier 2010, Hutson 2010a)

Metodyka	<p>Prospektywne badanie III fazy z randomizacją, grupa badana sorafenib, grupa kontrolna placebo</p> <p>Zaślepienie: podwójne.</p> <p>Liczba ośrodków: wieloośrodkowe (117 ośrodków w 19 krajach).</p> <p>Skala Jadad: 5.</p> <p>Klasyfikacja AOTM: IIA.</p> <p>Sponsor: Bayer Pharmaceuticals, Onyx Pharmaceuticals.</p> <p>Okres obserwacji: okres z zaślepieniem (od listopada 2003 do maja 2005) + 16 miesięcy (od czerwca 2005 do września 2006) okres z zamknięciem badania, odślepieniem i umożliwieniem przyjmowania sorafenibu przez chorych przypisanych do placebo.</p> <p>Ocena wielkości próby: badanie zaprojektowano by wykryło 33,3% wzrost przeżycia całkowitego w grupie sorafenibu vs placebo, co miało nastąpić po wystąpieniu 540 zgonów. Przy założeniu, że 3% pacjentów zostanie utraconych podczas badania, wielkość populacji oszacowano na 884 pacjentów (442 w każdej z grup).</p> <p>Założenia metodyki: Wykazanie wyższości (ocena <i>superiority</i>) sorafenibu nad placebo w II linii leczenia chorych z zaawansowanym jasnokomórkowym rakiem nerki.</p> <p>Analiza statystyczna: przeprowadzono zaplanowane analizy wstępne przeżycia całkowitego, zgodnie z kryteriami O'Brien-Fleming'a. W przypadku pierwszej próg istotności statystycznej wyniósł $p = 0,0005$, natomiast w przypadku drugiej $p = 0,0094$. Ocenę końcową zaplanowano po wystąpieniu 540 zgonów.</p> <p>Kryteria włączenia (wszystkie z poniższych): wiek ≥ 18 lat, histologicznie potwierdzony rozsiały jasnokomórkowy rak nerkowokomórkowy, progresja choroby po jednym systemowym leczeniu w ciągu ostatnich 8 miesięcy, skala sprawności ECOG 0-1, średni lub niski poziom ryzyka wg. skali prognozy stycznej Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC), oczekiwana długość przeżycia przynajmniej 12 tygodni, prawidłowa funkcja szpiku kostnego, wątroby, trzustki i nerek, czas protrombino- w/czas częściowej tromboblastyny mniejszy niż 1,5 razy górna granica normy.</p>
Populacja	<p>Kryteria wykluczenia (jedno z poniższych): przerzuty do mózgu, wcześniejsze leczenie inhibitorami VEGF (czynnik wzrostu śródbłónka naczyń).</p> <p>Liczba pacjentów: poddanych randomizacji/otrzymujących leczenie (sorafenib:placebo): 451:452/451:451</p> <p>Wyściowa ocena różnic między grupami: nie stwierdzono istotnie statystycznych różnic pod względem cech demograficznych i klinicznych pomiędzy grupą sorafenibu i placebo. Znaczące różnice odnotowano jedynie pomiędzy częścią pacjentów z grupy placebo, która rozpoczęła leczenie sorafenibem, a pacjentami pozostającymi w grupie placebo. W grupie pacjentów, którzy przeszli z grupy placebo na leczenie sorafenibem zaobserwowano mniejszy odsetek z oceną sprawności ≥ 1 w skali Eastern Cooperative Oncology Group (37% vs 67%) oraz większy odsetek pacjentów z niskim ryzykiem w skali Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (62% vs 26%).</p>

TARGET (Escudier 2007, Escudier 2009, Bukowski 2007, Negrier 2010, Hutson 2010a)

Interwencja	<p>Sorafenib: doustnie w dawce 400 mg dwa razy dziennie, w cyklach 6 tygodniowych przez pierwsze 24 tygodnie i następnie w cyklach 8 tygodniowych.</p> <p>Kontrola: placebo.</p> <p>W przypadku wystąpienia poważnych działań niepożądanych następowało zmniejszenie dawki do 400 mg raz dziennie, następnie do 400 mg co drugi dzień. W razie konieczności dalszego zmniejszania dawki pacjenci byli wykluczani z badania. W przypadku ustąpienia działania niepożądanego do stopnia 1 lub mniejszego dawka mogła być zwiększona do poprzedniej, zgodnie z oceną badacza.</p> <p>W maju 2005 r. 216 (48%) pacjentów z grupy placebo skorzystało z możliwości podjęcia leczenia sorafenibem.</p> <p>Dodatkowe leczenie: Nie sprecyzowano.</p>
Punkty końcowe	<p>Główne: przeżycie całkowite (zdefiniowane jako czas pomiędzy randomizacją a zgonem).</p> <p>Dodatkowe: ocena przeżycia z cenzurowaniem danych chorych przechodzących z grupy placebo do grupy sorafenibu; przeżycie bez progresji – zdefiniowane jako czas pomiędzy randomizacją, a obiektywnie stwierdzoną progresją choroby (progresja określana była przez badaczy, a także przez niezależnych radiologów, którzy nie znali przynależności pacjentów do grup eksperymentalnych, na podstawie tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego, progresji klinicznej i zgonu, z użyciem kryteriów RECIST – <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>); odpowiedź całkowita na leczenie – oceniana podczas ostatnich 10 dni każdego cyklu na podstawie RECIST, ocena musiała być potwierdzona przez badanie tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego po 4 lub więcej tygodniach od początkowego wystąpienia; bezpieczeństwo – działania niepożądane określano na podstawie stopni <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> (CTCAE) ustalonej przez <i>National Cancer Institute</i>.</p>

TARGET (Escudier 2007, Escudier 2009, Bukowski 2007, Negrier 2010, Hutson 2010a)

Wyniki

Skuteczność: Bez uwzględnienia wpływu rozpoczęcia leczenia sorafenibem przez część pacjentów z grupy placebo (ITT), czas przeżycia całkowitego był porównywalny pomiędzy grupą pacjentów otrzymujących sorafenib, a grupą z placebo: odpowiednio 17,8 vs 15,2 miesiąca; HR=0,88 (95% CI: 0,74; 1,04); $p = 0,146$. Po wykluczeniu z analizy danych pacjentów z grupy placebo, którzy zaczęli przyjmować sorafenib, analiza czasu przeżycia całkowitego wykazała statystycznie istotną różnicę pomiędzy grupą sorafenibu, a grupą placebo: odpowiednio 17,8 vs 14,3 miesiąca; HR = 0,78 (95% CI: 0,62; 0,97); $p = 0,0287$.

Mediana czasu przeżycia bez progresji wyniosła 5,5 miesiąca w grupie sorafenibu i 2,8 miesiąca w grupie placebo: HR = 0,44 (95% CI: 0,35; 0,55); $p < 0,001$.

Analiza *Functional Kidney Cancer Symptom Index* (FKSI) indywidualnych objawów wykazała, że pacjenci z grupy sorafenibu znamienne rzadziej podają niektóre objawy i niepokój w porównaniu do grupy placebo (np. kaszel $p < 0,0001$; gorączka $p < 0,0015$; obawy dotyczące czasu przeżycia $p < 0,0001$), natomiast częściej zdolność do cieszenia się życiem $p < 0,0119$. W tej analizie tylko obawy dotyczące działań niepożądanych faworyzowały grupę placebo ($p < 0,0001$).

Zarówno u pacjentów z wysokim stężeniem VEGF, jak i pacjentów z niskim stężeniem VEGF, odnotowano korzyści z leczenia sorafenibem w postaci wydłużenia czasu przeżycia bez progresji choroby (dla obu grup $p < 0,01$).

W podgrupie chorych ($n = 169$) otrzymujących sorafenib dłużej niż jeden rok (*Hutson 2010a*) mediana przeżycia bez progresji choroby wynosiła 10,9 miesięcy, natomiast odsetek chorych z kontrolą choroby wyniósł 92%.

Bezpieczeństwo: Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem sorafenibem były biegunka, wysypka, zmęczenie i zespół ręka-stopa. Nadciśnienie i niedokrwienie serca stanowiły rzadkie, ale poważne działania niepożądane częściej występowały w grupie sorafenibu niż w grupie placebo.

Wśród chorych otrzymujących sorafenib dłużej niż 1 rok (*Hutson 2010a*), najczęściej obserwowano (bez względu na stopień ciężkości) biegunkę (74% chorych), wysypkę/złuszczenie skóry (51% chorych), zespół ręka-stopa (49%), łysienie (39%) oraz zmęczenie (38%). Obserwowane działania niepożądane były umiarkowanego lub łagodnego stopnia, i przeważnie występowały w początkowym okresie leczenia, nie odnotowano żadnych nieoczekiwanych przejawów toksyczności w przypadku długoterminowego otrzymywania sorafenibu.

TARGET (Escudier 2007, Escudier 2009, Bukowski 2007, Negrier 2010, Hutson 2010a)

Uwagi

Randomizacja została przeprowadzona w warstwach ze względu na lokalizację i ocenę ryzyka w skali MSKCC (niskie i średnie), w stosunku 1:1, w systemie blokowym. Pacjenci losowo rozdzieleni do grup przyjmowali sorafenib lub placebo w modelu podwójnego zaślepienia.

Badacze i sponsor nie znali przynależności pacjentów do grup eksperymentalnych do momentu, kiedy pierwsza analiza przeżycia bez progresji wykazała znaczne korzyści w grupie sorafenibu. Podjęto wówczas decyzję o ujawnieniu przynależności do grup i zaoferowano pacjentom możliwość przejścia z grup placebo do sorafenibu. Skutkiem takiej decyzji było przedwczesne zamknięcie okresu badania z zaślepieniem i modyfikacja protokołu badania, aby umożliwić przeprowadzenie pierwszej analizy przeżycia całkowitego na początku okresu z odślepieniem i w ten sposób zmniejszyć ewentualny wpływ przejścia pacjentów na końcową analizę przeżycia całkowitego.

Niezależna, zewnętrzna ocena przeżycia bez progresji choroby wykonana została u 769 pacjentów z dostępnymi danymi, 384 (85%) w grupie sorafenibu i 385 (85%) w grupie placebo.

W niezależnej ocenie odpowiedzi na leczenie dokonanej w styczniu 2005 roku, 4 miesiące przed umożliwieniem przejścia chorych z placebo do sorafenibu, uwzględniono 672 chorych: 335 w grupie sorafenibu i 337 w placebo. Przy analizie odpowiedzi na leczenie przez badaczy z niewiadomych przyczyn nie określono stopnia tej odpowiedzi u 18 osób z grupy sorafenibu i 38 z grupy placebo.

Wszyscy pacjenci poddani randomizacji zostali włączeni do populacji ITT w analizie skuteczności. Przeprowadzono 3 analizy przeżycia całkowitego: na początku okresu z odślepieniem, po 6 i 16 miesiącach od odślepienia badania (kiedy to wystąpiło ostatecznie 561 zgonów). Wyniki końcowej analizy, biorącej pod uwagę wszystkich pacjentów, pokazują brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami eksperymentalnymi. Dopiero po dokonaniu dodatkowej końcowej analizy skuteczności nieuwzględniającej pacjentów, którzy zdecydowali się przejść z grupy placebo do grupy sorafenibu, zaobserwowano istotny statystycznie wzrost przeżycia związany z leczeniem sorafenibem w stosunku do grupy placebo.

Randomizacji poddano 903 chorych (451 i 452 odpowiednio do grupy sorafenibu i placebo); 1 chory w grupie placebo wycofał zgodę na udział w badaniu przed otrzymaniem przypisanej interwencji (nieuwzględniony w ocenie bezpieczeństwa); do momentu przejścia (*crossover*) chorych z placebo na terapię sorafenibem leczenie tym lekiem lub placebo przerwało odpowiednio 282 (62,5%) i 338 (74,9%) chorych, w tym z powodu działań niepożądanych 18 (4,0%) i 17 (3,8%), progresji choroby 232 (51,4%) i 292 (64,7%) lub innych przyczyn 11 (2,4%) i 10 (2,2%) pacjentów; dodatkowo odpowiednio 7 (1,6%) i 11 (2,4%) chorych wycofało zgodę na udział w badaniu; w powyższych grupach interwencji odnotowano odpowiednio 14 (3,1%) i 8 (1,8%) zgonów.

Pośród 903 pacjentów poddanych randomizacji, 851 (94,2%) miało wykonaną co najmniej jedną ocenę i zostało uwzględnionych w analizie objawów i jakości życia. Więcej włączonych do oceny pacjentów znalazło się w grupie sorafenibu, głównie ze względu na większą częstość zgonów i progresji choroby w grupie placebo.

Ratain 2006

Metodyka

Badanie RDT (randomized discontinuation trial) II fazy z randomizacją, grupa badana sorafenib, grupa kontrolna placebo

Zaślepienie: podwójne (II faza).

Liczba ośrodków: wieloośrodkowe (5).

Skala Jadad: 5.

Klasyfikacja AOTM: IIA.

Sponsor: Bayer Pharmaceuticals Corporation, Onyx Pharmaceuticals.

Okres obserwacji: 24 tygodnie.

Ocena wielkości próby: zakładając zmniejszenie odsetka progresji z 90% do 70%, za pomocą symulacji komputerowej oszacowano liczebność populacji na 50 pacjentów w każdej z grup.

Założenia metodyki: Wykazanie wyższości (ocena *superiority*) sorafenibu nad placebo w II linii leczenia chorych z rozsiałym rakiem nerkowokomórkowym.

Analiza statystyczna: poziom istotności równy 0,05.

Populacja

Kryteria włączenia (wszystkie z poniższych): wiek ≥ 18 lat, histologicznie lub cytologicznie potwierdzony rozsiały rak nerkowokomórkowy, przynajmniej jeden mierzalny guz, skala sprawności ECOG 0-1, oczekiwana długość życia co najmniej 12 tygodni, prawidłowa funkcja szpiku kostnego, wątroby i nerek.

Kryteria wykluczenia (jedno z poniższych): obecność poważnych chorób, przerzuty do CUN, wcześniejsze leczenie inhibitorami szlaku Ras.

Liczba pacjentów:

włączanych do badania/otrzymujących sorafenib/z rakiem nerkowo komórkowym: 502/501/202

włączonych do okresu wstępnego/kończących: 202/187

z progresją choroby/poddanych randomizacji: 69/65

kontynuujących leczenie sorafenibem: 79

Wyjściowa ocena różnic między grupami: nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pod względem cech demograficznych i klinicznych pomiędzy grupami eksperymentalnymi.

Interwencja

I etap (0-12 tygodni): wszyscy pacjenci otrzymywali sorafenib w dawce 400 mg doustnie dwa razy dziennie.

II etap (12-24 tygodnie) sorafenib w dawce 400 mg doustnie dwa razy dziennie; pacjenci u których guz zmniejszył się $\leq 25\%$ po 12 tygodniach I fazy zostali losowo rozlokowani do grupy sorafenibu lub grupy placebo; pacjenci u których guz zmniejszył się $\geq 25\%$ po 12 tygodniach I fazy kontynuowali leczenie sorafenibem, pacjenci u których guz zwiększył się $\geq 25\%$ przerywali leczenie.

Dodatkowe leczenie: Nie sprecyzowano.

Punkty końcowe

Główne: procent pacjentów bez progresji choroby podczas 24 tygodni od momentu włączenia do badania (I i II faza), porównanie za pomocą testu Cochran-Mantel-Haenszel'a w warstwach bazujących na skali ECOG.

Dodatkowe: czas przeżycia bez progresji po randomizacji (II faza) – oceniane z użyciem krzywych przeżywalności Kaplan–Meier'a i testowane pod względem istotności testem Mantela-Cox'a (log-rank test); całkowity czas przeżycia bez progresji (I i II faza); wskaźnik odpowiedzi nowotworu – oceniany zgodnie z wytycznymi *World Health Organization* dla odpowiedzi częściowej (PR), choroby stabilnej (SD) i progresji choroby (PD); bezpieczeństwo – przeprowadzano analizę co 3 tygodnie w I i II fazie badania, a następnie co 4 tygodnie, zdarzenia niepożądane były oceniane z użyciem *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria* (wersja 2.0).

Ratain 2006

Wyniki

Skuteczność: Spośród 202 pacjentów leczonych w I fazie, u 73 pacjentów guz zmniejszył się o $\geq 25\%$. 65 pacjentów ze stabilną chorobą po 12 tygodniach leczenia sorafenibem zostało losowo rozlokowanych do grupy sorafenibu ($n = 32$) lub placebo ($n = 33$). Po 24 tygodniach, u 50% pacjentów leczonych sorafenibem nie zanotowano progresji choroby, w porównaniu do 18% w grupie placebo ($p = 0,0077$). Mediana czasu przeżycia bez od progresji po randomizacji była istotnie dłuższa w grupie sorafenibu (24 tygodnie), niż w grupie placebo (6 tygodni, $p = 0,0087$). Mediana całkowitego czasu przeżycia bez progresji wyniosła 29 tygodni dla populacji wejściowej ($N = 202$). Sorafenib został ponownie włączony u 28 pacjentów, u których nastąpiła progresja po podawaniu placebo; chorzy ci kontynuowali leczenie sorafenibem aż do wystąpienia progresji, z medianą czasu 24 tygodnie.

Bezpieczeństwo: Częstymi działaniami niepożądanymi były: wysypka/łuszczenie się skóry, zespół ręka-stopa i zmęczenie. 9% pacjentów przerwało kontynuowanie terapii, żaden z pacjentów nie zmarł z powodu toksyczności leku.

Randomizacja została przeprowadzona w warstwach ze względu na procent zmiany wielkości guza, przy wykorzystaniu systemu telefonicznego. Po 12 tygodniach I fazy osoby ze zmianą wielkość guza $\leq 25\%$ zostały losowo wybrane do grup eksperymentalnych, a lek podawano im metodą podwójnego zaślepienia. Zastosowana w badaniu metodyka typu *discontinuation/withdrawal trial* (RDT) pozwala oceniać skuteczność leków minimalizując konsekwencje stosowania placebo. Zastosowano rozwinięcie tej metodyki polegające na obecności fazy wstępnej. Ograniczono w ten sposób heterogenność populacji i zwiększono moc badania.

Uwagi

Do badania włączono 202 chorych z RCC; I fazę 12-tygodniowego leczenia sorafenibem ukończyło 187 (92,6%) chorych; 15 (7,4%) chorych przedwcześnie zakończyło leczenie, w tym 12 (5,9%) z powodu działań niepożądanych, 1 (0,5%) chory wycofał zgodę na dalszy udział w badaniu, 1 (0,5%) utracono z obserwacji, dodatkowo odnotowano 1 (0,5%) zgon; 3 chorych włączonych do procesu randomizacji na podstawie odpowiedzi po 12 tygodniach leczenia, przerwało udział w badaniu; 43 chorych, którzy zakończyli I fazę, przerwało leczenie na późniejszym etapie obserwacji: u 40 pacjentów przyczyną była progresja choroby, a u pozostałych 3, zakończyli udział w badaniu pomimo wystąpienia stabilnej choroby.

Pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leków zostali włączeni do analizy skuteczności i bezpieczeństwa zgodnie z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*). Odpowiedź na leczenie nie była możliwa do oceny u 9 pacjentów, którzy przerwali leczenie przed 12 tygodniem fazy wstępnej. Potwierdzenie odpowiedzi na leczenie otrzymywano poprzez retrospektywną analizę zdjęć radiologicznych. Jednakże dla 25% pacjentów weryfikacji tej nie uzyskano ze względu na brak ustalenia schematu parametrów wykonywania tych zdjęć przed zakończeniem I fazy badania.

4.9 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

4.10 Spis tabel

Tabela 1. Strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE przez PubMed.	39
Tabela 2. Strategia wyszukiwania w bazie EmBase przez Elsevier.	40
Tabela 3. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane i CRD.	41
Tabela 4. Opis przeglądu systematycznego LaPlant 2010.	49
Tabela 5. Opis przeglądu systematycznego Pick 2012.	50
Tabela 6. Opis przeglądu systematycznego Keisner 2011.	51
Tabela 7. Opis przeglądu systematycznego Sanford 2010.	52
Tabela 8. Opis przeglądu systematycznego Di Lorenzo 2009.	53
Tabela 9. Opis przeglądu systematycznego Di Lorenzo 2011.	54
Tabela 10. Opis przeglądu systematycznego Coppin 2011.	54
Tabela 11. Opis przeglądu systematycznego Sonpavde 2012.	55
Tabela 12. Opis przeglądu systematycznego Leung 2011.	56
Tabela 13. Opis przeglądu systematycznego GSK 2010.	57
Tabela 14. Opis przeglądu systematycznego Sivendran 2012.	59
Tabela 15. Charakterystyka metodyki badań włączonych do oceny efektywności klinicznej pazopanibu.	68
Tabela 16. Wynik oceny jakości badania VEG105192 według skali Jadad.	69
Tabela 17. Utrata chorych w badaniu VEG105192; pazopanib vs placebo.	70
Tabela 18. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna pacjentów włączonych do analizowanych badań klinicznych.	71
Tabela 19. Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane – próby VEG105192 oraz VEG102616.	73
Tabela 20. Hazard względny wystąpienia zgonu w badaniu VEG105192 na podstawie różnych źródeł.	76
Tabela 21. Przeżycie bez progresji choroby; pazopanib vs placebo; VEG105192 (Sternberg 2010). * ..	77
Tabela 22. Przeżycie bez progresji choroby w badaniu VEG102616 (Hutson 2010).	79
Tabela 23. Ocena odpowiedzi na leczenie; pazopanib vs placebo; populacja ogólna; VEG105192 (Sternberg 2010).	80
Tabela 24. Odpowiedź na leczenie w badaniu VEG102616 (Hutson 2010).	81
Tabela 25. Częstość ogólnej odpowiedzi; pazopanib vs placebo; populacja ogólna; VEG105192 (Sternberg 2010).	81
Tabela 26. Ogólna odpowiedź na leczenie w badaniu VEG102616 (Hutson 2010).	82
Tabela 27. Czas do wystąpienia odpowiedzi oraz czas jej trwania, populacja ogólna, badanie VEG105192.	83
Tabela 28. Wynik oceny jakości życia w 48 tygodniu badania, pazopanib vs placebo, populacja ogólna, badanie VEG105192.	83
Tabela 29. Przynajmniej 20% pogorszenie HRQoL, pazopanib vs placebo, populacja ogólna, badanie VEG105192.	85
Tabela 30. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły jakiegokolwiek działania niepożądane w 3. lub 4. stopniu ciężkości; pazopanib vs placebo; VEG105192 (Sternberg 2010).	88
Tabela 31. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła biegunka; pazopanib vs placebo; VEG105192 (Sternberg 2010).	89

Tabela 32. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiło nadciśnienie tętnicze; pazopanib vs placebo; VEG105192 (Sternberg 2010).	89
Tabela 33. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły zmiany koloru włosów; pazopanib vs placebo; VEG105192 (Sternberg 2010).	90
Tabela 34. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły nudności; pazopanib vs placebo; VEG105192 (Sternberg 2010).	91
Tabela 35. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła utrata łaknienia; pazopanib vs placebo; VEG105192 (Sternberg 2010).	92
Tabela 36. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły wymioty; pazopanib vs placebo; VEG105192 (Sternberg 2010).	92
Tabela 37. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiło zmęczenie; pazopanib vs placebo; VEG105192 (Sternberg 2010).	93
Tabela 38. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła astenia; pazopanib vs placebo; VEG105192 (Sternberg 2010).	94
Tabela 39. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpił ból brzucha; pazopanib vs placebo; VEG105192 (Sternberg 2010).	94
Tabela 40. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpił ból głowy; pazopanib vs placebo; VEG105192 (Sternberg 2010).	95
Tabela 41. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła leukopenia; pazopanib vs placebo; VEG105192 (Sternberg 2010).	96
Tabela 42. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła neutropenia; pazopanib vs placebo; VEG105192 (Sternberg 2010).	96
Tabela 43. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła trombocytopenia; pazopanib vs placebo; VEG105192 (Sternberg 2010).	97
Tabela 44. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła limfocytopenia; pazopanib vs placebo; VEG105192 (Sternberg 2010).	98
Tabela 45. Liczba i odsetek pacjentów, u których zakończono leczenie z powodu działań niepożądanych; pazopanib vs placebo; VEG105192 (Sternberg 2010).	98
Tabela 46. Liczba i odsetek pacjentów, u których nastąpił zgon z powodu działań niepożądanych; pazopanib vs placebo; VEG105192 (Sternberg 2010).	99
Tabela 47. Liczba i odsetek pacjentów, u których nastąpił zgon związany ze stosowanym leczeniem; pazopanib vs placebo; VEG105192 (Sternberg 2010).	99
Tabela 48. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły nieprawidłowości w zakresie parametrów biochemicznych; pazopanib vs placebo; VEG105192 (Sternberg 2010).	100
Tabela 49. Częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych wśród pacjentów otrzymujących pazopanib; uaktualnione wyniki dotyczące bezpieczeństwa (doniesienie konferencyjne Sternberg 2010a oraz Sternberg 2011).	102
Tabela 50. Opis metodyki, interwencji i populacji włączonej do badań oceniających stosowanie pazopanibu w poszczególnych liniach leczenia chorych na RCC; badania przedstawione w postaci abstraktów z doniesień konferencyjnych.	106
Tabela 51. Wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania pazopanibu w poszczególnych liniach leczenia chorych na RCC; badania przedstawione w postaci abstraktów z doniesień konferencyjnych.	109
Tabela 52. Liczby i odsetki pacjentów z poszczególnymi działaniami niepożądanymi; Hawkins 2009.	112

Tabela 53. Liczby i odsetki pacjentów z poszczególnymi działaniami niepożądanymi; VEG105192 (Sternberg 2010) i VEG102616 (Hutson 2010).	113
Tabela 54. Zestawienie działań niepożądanych związanych ze stosowaniem pazopanibu na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Votrient.	117
Tabela 55. Zestawienie działań niepożądanych związanych ze stosowaniem preparatu Votrient (FDA 2012).	123
Tabela 56. Zestawienie zaburzeń hematologicznych i biochemicznych związanych ze stosowaniem preparatu Votrient (FDA 2012).	124
Tabela 57. Charakterystyka metodyki badań RCT uwzględnionych w porównaniu pośrednim.	130
Tabela 58. Zestawienie ważniejszych kryteriów włączenia oraz wykluczenia chorych w poszczególnych badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim.	131
Tabela 59. Zestawienie parametrów oraz podstawowych charakterystyk pacjentów w badaniach włączonych do każdej ze stron porównania pośredniego.	132
Tabela 60. Wynik porównania pośredniego dla przeżycia całkowitego, pazopanib vs sorafenib, metoda Buchera.	135
Tabela 61. Wynik porównania pośredniego dla przeżycia bez progresji choroby, pazopanib vs sorafenib, metoda Buchera.	138
Tabela 62. Wynik porównania pośredniego dla odsetka ogólnych (obiektywnych) odpowiedzi, pazopanib vs sorafenib, metoda Buchera.	140
Tabela 63. Wynik porównania pośredniego dla jakiegokolwiek działania niepożądanego w 3. lub 4. stopniu ciężkości, pazopanib vs sorafenib, metoda Buchera.	142
Tabela 64. Wynik porównania pośredniego dla zespołu ręka-stopą w 3. lub 4. stopniu ciężkości, pazopanib vs sorafenib, metoda Buchera.	143
Tabela 65. Badania w toku dotyczące pazopanibu.	144
Tabela 66. Podsumowanie wyników badań z randomizacją wg GRADE: pazopanib vs placebo.	152
Tabela 67. Sorafenib – charakterystyka metodyki badań klinicznych.	177
Tabela 68. Wynik oceny jakości badań TARGET i Ratain 2006 według skali Jadad.	177
Tabela 69. Sorafenib – wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna włączonych pacjentów.	178
Tabela 70. Opis utraty pacjentów w badaniach TARGET i Ratain 2006.	180
Tabela 71. Sorafenib – szczegółowy opis procedur, którym zostały poddane osoby badane.	182
Tabela 72. Sorafenib – układ czasowy badania TARGET.	183
Tabela 73. Sorafenib vs placebo – przeżycie całkowite (TARGET).	185
Tabela 74. Sorafenib vs placebo – przeżycie bez progresji choroby (TARGET).	186
Tabela 75. Sorafenib vs placebo – przeżycie bez progresji choroby (Ratain 2006).	187
Tabela 76. Sorafenib vs placebo – odpowiedź na leczenie oceniana niezależnie (styczeń 2005) – TARGET.	188
Tabela 77. Sorafenib – odpowiedź na leczenie oceniana przez badaczy (maj 2005) – TARGET.	190
Tabela 78. Sorafenib – średnie wartości punktacji FKS-10 w czasie pierwszych 5 cykli.	193
Tabela 79. Sorafenib vs placebo – poszczególne objawy choroby obserwowane przez pacjentów w czasie pierwszych 5 cykli – FKS-15.	193
Tabela 80. Sorafenib vs placebo – średnie wartości punktacji FACT-G dotyczącej dobrostanu fizycznego w czasie pierwszych 5 cykli.	195
Tabela 81. Sorafenib vs placebo – pacjenci z działaniami niepożądanymi (TARGET).	196

<i>Tabela 82. Częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych (występujące u \geq 10% chorych) wśród pacjentów otrzymujących sorafenib > 1 roku, badanie TARGET (publikacja Hutson 2010a).</i>	203
<i>Tabela 83. Leki stosowane w leczeniu raka nerki podlegające refundacji w warunkach polskich (MZ 2012/19).</i>	205
<i>Tabela 84. Ocena stanu sprawności według skali ECOG/WHO/Zubrod.</i>	206
<i>Tabela 85. Strategia wyszukiwania wraz z liczbą trafień w bazie MEDLINE przez PubMed, wyszukiwanie do 22 kwietnia 2012.</i>	212
<i>Tabela 86. Strategia wyszukiwania wraz z liczbą trafień w bazie EmBase przez Elsevier, wyszukiwanie do 22 kwietnia 2012.</i>	213
<i>Tabela 87. Strategia wyszukiwania wraz z liczbą trafień w bazie Cochrane, wyszukiwanie do 22 kwietnia 2012.</i>	214

4.11 Spis wykresów

Wykres 1. Sieć porównań w ramach badań RCT dla pazopanibu, sorafenibu i BSC w leczeniu II linii mRCC.	47
Wykres 2. Diagram opisujący proces wyszukiwania publikacji.	65
Wykres 3. Zestawienie odnotowanych nieprawidłowości w zakresie parametrów biochemicznych niezależnie od stopnia ciężkości oraz w 3. lub 4. stopniu ciężkości; pazopanib vs placebo; VEG105192 (Sternberg 2010).	101
Wykres 4. Schemat zależności w przeprowadzonym porównaniu pośrednim.	129
Wykres 5. Wynik porównania pośredniego dla przeżycia całkowitego; dane z analiz końcowych; pazopanib vs sorafenib, metoda Buchera.	137
Wykres 6. Wynik porównania pośredniego dla przeżycia bez progresji choroby, pazopanib vs sorafenib, metoda Buchera.	139
Wykres 7. Wynik porównania pośredniego dla ogólnej (obiektywnej) odpowiedzi na leczenie, metoda Buchera, pazopanib vs sorafenib.	141
Wykres 8. Wynik porównania pośredniego dla jakiegokolwiek działania niepożądanego w 3. lub 4. stopniu ciężkości, pazopanib vs sorafenib, metoda Buchera.	142
Wykres 9. Wynik porównania pośredniego dla zespołu ręka-stopa w 3. lub 4. stopniu ciężkości, pazopanib vs sorafenib, metoda Buchera.	143
Wykres 10. Sorafenib vs placebo – działania niepożądane stopnia 1-4 (Escudier 2009).	199
Wykres 11. Sorafenib po placebo vs placebo – działania niepożądane stopnia 1-4 (Escudier 2009).	200
Wykres 12. Sorafenib vs placebo – działania niepożądane stopnia 3-4 (Escudier 2009).	201
Wykres 13. Sorafenib po placebo vs placebo – działania niepożądane stopnia 3-4 (Escudier 2009).	202