

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	10
Streszczenie	13
1 Wprowadzenie	20
1.1 Opis problemu zdrowotnego.....	21
1.1.1 Rak nerki	21
1.1.2 Czynniki ryzyka	21
1.1.3 Patofizjologia	21
1.1.4 Epidemiologia	21
1.1.5 Obraz kliniczny.....	22
1.1.6 Badania dodatkowe.....	22
1.1.7 Leczenie	23
1.2 Polskie i zagraniczne wytyczne kliniczne dotyczące zastosowania terapii celowanej molekularnie w leczeniu raka nerkowokomórkowego	26
1.3 Zalecenia agencji oceny technologii medycznych dotyczące finansowania ze środków publicznych preparatu Votrient®	27
1.4 Opis ocenianej interwencji – Votrient®	28
1.4.1 Wskazania.....	28
1.4.2 Dawkowanie	28
1.4.3 Przeciwwskazania	30
1.4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	30
1.4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji.....	34
1.4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację.....	36
1.4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn	37
1.4.8 Dopuszczenie do obrotu.....	37
1.5 Dobór komparatorów i opis technologii opcjonalnych i ich status refundacyjny	38
2 Analiza kliniczna	43
2.1 Cel opracowania	44
2.2 Metodyka	44
2.2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych.....	44
2.2.1.1 Źródła danych pierwotnych.....	44
2.2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....	45
2.2.1.3 Kryteria włączania i wykluczania badań klinicznych.....	49
2.2.1.4 Źródła danych wtórnych.....	50

2.2.1.5	Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych	50
2.2.1.6	Kryteria włączania i wykluczania opracowań wtórnych	51
2.2.1.1	Aktualizacja wyszukiwania	51
2.2.2	Ocena bezpieczeństwa	51
2.2.3	Analiza jakościowa i ilościowa wyników	51
2.2.4	Ocena wiarygodności źródeł danych	52
2.2.5	Analiza statystyczna	52
2.3	Wyniki wyszukiwania badań wtórnych	56
2.4	Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych	69
2.5	Pazopanib vs placebo – porównanie bezpośrednie	74
2.5.1	Opis metodyki włączonych badań	74
2.5.2	Charakterystyka populacji	77
2.5.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badań	77
2.5.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	78
2.5.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji	80
2.5.4	Skuteczność kliniczna	81
2.5.4.1	Przeżycie całkowite	82
2.5.4.2	Przeżycie wolne od progresji choroby	85
2.5.4.3	Odpowiedź na leczenie	87
2.5.4.3.1	Ocena odpowiedzi na leczenie	88
2.5.4.3.2	Ogólna odpowiedź na leczenie	90
2.5.4.3.3	Czas trwania odpowiedzi, oraz czas do wystąpienia odpowiedzi	92
2.5.4.4	Jakość życia związana ze zdrowiem	92
2.5.5	Bezpieczeństwo	95
2.5.5.1	Jakiegokolwiek działania niepożądane 3. lub 4. stopnia ciężkości	97
2.5.5.2	Biegunka	97
2.5.5.3	Nadciśnienie tętnicze	98
2.5.5.4	Zmiana koloru włosów	99
2.5.5.5	Nudności	100
2.5.5.6	Utrata łaknienia	101
2.5.5.7	Wymioty	102
2.5.5.8	Zmęczenie	102
2.5.5.9	Astenia	103
2.5.5.10	Ból brzucha	104

2.5.5.11	Ból głowy	105
2.5.5.12	Leukopenia	105
2.5.5.13	Neutropenia	106
2.5.5.14	Trombocytopenia	106
2.5.5.15	Limfocytopenia	107
2.5.5.16	Zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych.....	108
2.5.5.17	Zgony związane z działaniami niepożądanymi	108
2.5.5.18	Zgony związane ze stosowanym leczeniem	109
2.5.5.19	Nieprawidłowości w zakresie parametrów biochemicznych	109
2.5.5.1	Uaktualniona ocena bezpieczeństwa badania VEG105192.....	112
2.6	Wyniki badań dotyczących pazopanibu na podstawie abstraktów z doniesień konferencyjnych	115
2.6.1	Opis metodyki, wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna , oraz charakterystyka procedur zastosowanych u osób badanych.....	115
2.6.2	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa	116
2.6.3	Badanie <i>PISCES</i>	118
2.6.3.1	Skuteczność kliniczna	120
2.6.3.2	Bezpieczeństwo	124
2.7	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie doniesienia konferencyjnego <i>Hawkins 2009</i>	129
2.8	Bezpieczeństwo pazopanibu – zbiorcze wyniki badań <i>VEG105192</i> i <i>VEG102616</i>	131
2.9	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego <i>Votrient®</i>	134
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>	140
2.11	Porównanie pośrednie	147
2.11.1	Pazopanib vs interferon (I linia) – porównanie pośrednie	156
2.11.1.1	Przeżycie całkowite	156
2.11.1.2	Przeżycie wolne od progresji choroby.....	160
2.11.1.3	Ogólna odpowiedź na leczenie.....	162
2.11.1.4	Bezpieczeństwo	163
2.11.1.4.1	Anemia w 3. lub 4. stopniu ciężkości.....	163
2.11.1.4.2	Zmęczenie w 3. lub 4. stopniu ciężkości.....	164
2.11.1.4.3	Gorączka w 3. lub 4. stopniu ciężkości	165

2.11.1.4.4	Neutropenia w 3. lub 4. stopniu ciężkości	166
2.11.1.4.5	Biegunka w 3. lub 4. stopniu ciężkości	167
2.11.1.4.6	Nudności w 3. lub 4. stopniu ciężkości	168
2.11.1.4.7	Nadciśnienie tętnicze w 3. lub 4. stopniu ciężkości	169
2.11.1.4.8	Zespół ręka-stopa w 3. lub 4. stopniu ciężkości	170
2.11.1.4.9	Astenia w 3. lub 4. stopniu ciężkości	171
2.11.1.4.10	Leukopenia w 3. lub 4. stopniu ciężkości	172
2.11.1.4.11	Trombocytopenia w 3. lub 4. stopniu ciężkości	174
2.11.2	Pazopanib vs sunitynib (I linia) – porównanie pośrednie	175
2.11.2.1	Przeżycie całkowite	175
2.11.2.2	Przeżycie wolne od progresji choroby	181
2.11.2.3	Ogólna odpowiedź na leczenie	185
2.11.2.4	Bezpieczeństwo	187
2.11.2.4.1	Anemia w 3. lub 4. stopniu ciężkości	187
2.11.2.4.2	Zmęczenie w 3. lub 4. stopniu ciężkości	188
2.11.2.4.3	Gorączka w 3. lub 4. stopniu ciężkości	189
2.11.2.4.4	Neutropenia w 3. lub 4. stopniu ciężkości	190
2.11.2.4.5	Biegunka w 3. lub 4. stopniu ciężkości	191
2.11.2.4.6	Nudności w 3. lub 4. stopniu ciężkości	192
2.11.2.4.7	Nadciśnienie w 3. lub 4. stopniu ciężkości	193
2.11.2.4.8	Zespół ręka-stopa w 3. lub 4. stopniu ciężkości	194
2.11.2.4.9	Astenia w 3. lub 4. stopniu ciężkości	195
2.11.2.4.10	Leukopenia w 3. lub 4. stopniu ciężkości	196
2.11.2.4.11	Trombocytopenia w 3. lub 4. stopniu ciężkości	197
2.12	Badania w toku	199
2.13	Wyniki	201
2.14	Dyskusja	211
2.15	Ograniczenia przeprowadzonej analizy	215
2.16	Wnioski końcowe	217
3	Piśmiennictwo	218
4	Załączniki	225
4.1	Opis komparatora – Sutent®	226
4.1.1	Wskazania	226
4.1.2	Dawkowanie i sposób podawania	227

4.1.3	Przeciwwskazania	229
4.1.4	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	229
4.1.5	Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji	239
4.1.6	Wpływ na płodność, ciążę i laktację	240
4.1.7	Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn	240
4.1.8	Dopuszczenie do obrotu	240
4.2	Opis komparatora – Interferon alfa (Intron A, Roferon-A, Alfaferon)	241
4.2.1	Wskazania	241
4.2.2	Dawkowanie i sposób podawania	243
4.2.3	Przeciwwskazania	247
4.2.4	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	248
4.2.5	Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji	255
4.2.6	Wpływ na płodność, ciążę i laktację	256
4.2.7	Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn	257
4.2.8	Dopuszczenie do obrotu	257
4.3	Opis komparatora – Roferon-A®	258
4.3.1	Wskazania do stosowania	258
4.3.2	Dawkowanie i sposób podawania	259
4.3.3	Przeciwwskazania	266
4.3.4	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	267
4.3.5	Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji	270
4.3.6	Wpływ na płodność, ciążę i laktację	270
4.3.7	Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn	271
4.3.8	Dopuszczeni do obrotu	271
4.4	Interferon vs placebo (I linia) – porównanie bezpośrednie	272
4.4.1	Opis metodyki włączonych badań	272
4.4.2	Charakterystyka populacji	275
4.4.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badań	275
4.4.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	277
4.4.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji	280
4.4.4	Skuteczność kliniczna	283
4.4.4.1	Przeżycie całkowite	284
4.4.4.2	Przeżycie wolne od progresji choroby	290

4.4.4.3	Odpowiedź na leczenie.....	295
4.4.4.3.1	Całkowita odpowiedź na leczenie	295
4.4.4.3.2	Częściowa odpowiedź na leczenie	297
4.4.4.3.3	Choroba stabilna	299
4.4.4.3.4	Czas trwania odpowiedzi.....	301
4.4.4.3.5	Obiektywna odpowiedź na leczenie.....	302
4.4.4.4	Jakość życia związana ze zdrowiem.....	304
4.4.5	Bezpieczeństwo	305
4.4.5.1	Gorączka	306
4.4.5.2	Zmęczenie.....	308
4.4.5.3	Dreszcze lub drgawki	310
4.4.5.4	Nudności.....	312
4.4.5.5	Utrata apetytu	314
4.4.5.6	Objawy grypopodobne	316
4.4.5.7	Suchość w ustach.....	317
4.4.5.8	Zawroty głowy	318
4.4.5.9	Nadciśnienie tętnicze	318
4.4.5.10	Biegunka	319
4.4.5.11	Łysienie	319
4.4.5.12	Anemia.....	321
4.4.5.13	Leukopenia	323
4.4.5.14	Trombocytopenia	325
4.4.5.15	Neutropenia	327
4.5	Sunitynib vs interferon (I linia) – porównanie bezpośrednie	330
4.5.1	Opis metodyki włączonych badań	330
4.5.2	Charakterystyka populacji	331
4.5.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badań	331
4.5.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	332
4.5.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji...	333
4.5.4	Skuteczność kliniczna	333
4.5.4.1	Przeżycie całkowite	334
4.5.4.2	Przeżycie wolne od progresji choroby.....	336
4.5.4.3	Odpowiedź na leczenie.....	338

4.5.4.3.1	Częstość ogólnych odpowiedzi.....	340
4.5.4.4	Jakość życia.....	341
4.5.4.4.1	Kwestionariusz FACT-G.....	343
4.5.4.4.2	Kwestionariusze FKSI.....	343
4.5.4.4.3	Kwestionariusze EQ-5D	344
4.5.5	Bezpieczeństwo	344
4.6	Poziomy refundacji preparatów leków stosowanych w terapii raka nerki	353
4.7	Opis kwestionariuszy wykorzystanych w analizie skuteczności klinicznej	355
4.7.1	Ocena sprawności – skala ECOG/WHO/Zubroda	355
4.7.2	Kwestionariusz EORTC QLQ-C30.....	355
4.7.3	Kwestionariusz FKSI.....	356
4.7.4	Kwestionariusz FACT-G.....	356
4.7.5	Kwestionariusz EQ-5D i EQ VAS.....	356
4.8	Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej	357
4.8.1	Pazopanib	357
4.8.2	Sunitynib.....	357
4.8.3	Interferon	358
4.9	Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń.....	359
4.10	Liczba trafień dla poszczególnych kwerend	362
4.11	Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych włączonych do analizy efektywności klinicznej.....	366
4.11.1	Pazopanib	366
4.11.2	Interferon	372
4.11.3	Sunitynib.....	383
4.12	Wkład autorów w opracowanie raportu	387
4.13	Spis tabel	388
4.14	Spis wykresów	394

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
CTC	Common Toxicity Criteria
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>)
MSKCC	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

MTC	metaanaliza sieciowa (z ang. <i>mixed treatment comparison</i>)
MU	milion jednostek (z ang. <i>million units</i>)
n.d.	nie dotyczy
NHS	<i>National Institute for Health Research</i>
nM	nanomole
NNH	liczba pacjentów, których trzeba poddać interwencji, aby wystąpił dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (z ang. <i>number needed to harm</i>)
NNT	liczba pacjentów, których należy leczyć, 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	płytkowopochodny 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>)
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>)
TNM	system klasyfikacji nowotworów (z ang. <i>Tumor Node Metastases</i>)
TWIST	metoda statystyczna (z ang. <i>toxicity-adjusted time without disease progression or toxicity</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	<i>World Health Organisation</i>

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 sunitynibem w I linii leczenia chorych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym. Dodatkowo przeprowadzono porównanie pazopanib vs interferon w ramach porównia pośredniego. [REDACTED]

[REDACTED] oraz aktualne wymagania zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

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*) oraz na wytycznych przeprowadzania przeglądów systematycznych *Cochrane Collaboration (Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions; Higgins 2011)*.

Populację docelową stanowili chorzy (> 18 r.ż.) z histologicznie udokumentowanym rakiem nerkowokomórkowym w zaawansowanym stadium choroby (miejscowo lub z przerzutami), uprzednio nieleczeni farmakologicznie (I linia).

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, technologią opcjonalną możliwą do zastosowania w polskiej praktyce w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, jest jedynie

sunitynib (Sutent). Do monoterapii interferonem w I linii zgodnie z aktualną wiedzą medyczną można zakwalifikować jedynie 10 % pacjentów. Terapia skojarzona bewacizumab + interferon ze względu na rekomendację negatywną Prezesa AOTM nie jest finansowana przez NFZ i nie jest możliwa do przez zastosowania u pacjenta w warunkach polskich. Inny produkt leczniczy – temsirolimus (również negatywna opinia AOTM) zarejestrowany jest w I linii, lecz dla tzw. populacji „poor prognosis” (pacjenci spełniający min. 3 z 6 prognostycznych czynników ryzyka), co powoduje, iż nie może on stanowić komparatora dla pazopanibu.

Przegląd systematyczny rozpoczęto od wyszukania i analizy badań wtórnych. Do analizy skuteczności klinicznej włączano przede wszystkim pierwotne badania przeprowadzone z randomizacją oraz doniesienia konferencyjne opisujące ich dalsze wyniki. Ze względu na małą liczbę publikacji pełnotekstowych dotyczących pazopanibu, ostatecznie do analizy włączano wszystkie odnalezione wyniki badań klinicznych, także opublikowanych w postaci streszczeń konferencyjnych. W przypadku braku prób klinicznych „head-to-head” 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 kliniczne, 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 *Sivendan 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 interferonem i sunitynibem. W trakcie jest randomizowane badanie 3 fazy – *COMPARZ*, bezpośrednio porównujące sunitynib z pazopanibem w I linii leczenia zaawansowanego raka nerki. Celem wykonania porównania pośredniego włączono próby kliniczne z randomizacją oceniające sunitynib z interferonem i interferon z kontrolą w I linii leczenia. Nie udało się zidentyfikować publikacji, które bezpośrednio porównywałyby interferon z placebo. Jako kontrolę uznano zatem postępowanie nieimmunoterapeutyczne o nieudowodnionej skuteczności w terapii raka nerki. Wśród odnalezionych publikacji taką kontrolę stanowiły doustne leki hormonalne (medroksyprogesteron) oraz winblastyna, które można potraktować jak placebo ze względu na prawdopodobny brak efektu leczenia tymi związkami. Dlatego też wyniki porównania pośredniego pazopanib vs interferon należy traktować z ostrożnością.

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

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, czas trwania odpowiedzi i bezpieczeństwo. 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); $p < 0,0001$. W **podgrupie chorych wcześniej nieleczonych systemowo (I linia)** stosowanie pazopanibu również wiązało się ze znamienym wy-

dłużeniem przeżycia bez progresji, przy czym efekt ten był bardziej wyraźny: mediana czasu przeżycia bez progresji u pacjentów leczonych pazopanibem wyniosła 11,1 miesiąca w porównaniu do 2,8 miesiąca w grupie placebo; natomiast hazard względny wyniósł 0,40 (95% CI: 0,27; 0,60) i był istotny statystycznie ($p < 0,0001$) – analiza na podstawie daty wizyty kontrolnej („*visit date*”). Wynik potwierdziła analiza na podstawie daty zdjęcia radiologicznego („*scan date*”) HR = 0,36 (95% CI: 0,24; 0,55).

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 nieznamiennie statystycznie 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 wczesnego (już od 6 tygodnia) 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 znamieny. Aby uzyskać jeden dodatkowy przypadek obiektywnej odpowiedzi na leczenie należy leczyć 4 chorych pazopanibem zamiast placebo: NNT = 4 (95% CI: 4; 5). Wśród **chorych wcześniej nieleczonych (I linia)** pazopanib blisko 12-krotnie zwiększał szansę uzyskania obiektywnej odpowiedzi w porównaniu do placebo: OR = 11,56 (95% CI: 3,49; 59,66); NNT = 4 (95% CI: 3; 6). Wynik jest istotny statystycznie.

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: ,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 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 interferon (I linia leczenia)

Celem wykonania analizy pośredniej u pacjentów z rakiem nerki w pierwszej linii leczenia zidentyfikowano 5 prób klinicznych porównujących interferon- α z medroksyprogesteronem lub winblastyną jako kontrolą, obejmujących łącznie 1151 chorych: *Steineck 1990*, *Kriegmair 1995*, *Pyrhönen 1999*, *MRC RE-01* oraz *Negrier 2007*. W wyniku dodatkowego przeszukiwania doniesień konferencyjnych

do analizy skuteczności włączono uaktualnione wyniki do badania *MRC RE-01* przedstawione przez *Hancock 2000*.

Przeżycie wolne od progresji choroby było znacznie dłuższe w przypadku leczenia pazopanibem w porównaniu do interferonu: HR = 0,57 (95% CI: 0,37; 0,88) i wynik ten był istotny statystycznie. Podobne wyniki uzyskano gdy w analizie po stronie pazopanibu wykorzystano dane obliczone na podstawie aktualnej daty wykonanych skanów, zamiast daty planowanej wizyty: HR = 0,51 (95% CI: 0,33; 0,81).

W przypadku preferowanej (uznanej za najbardziej wiarygodną) przez NICE wartości HR dla przeżycia całkowitego, wyznaczonej za pomocą metody RPSFT niekorygowanej o czynniki wyjściowe (analiza końcowa dla populacji I linii leczenia), wyniki porównania pośredniego pazopanibu z interferonem wskazywały na podobną skuteczność obu leków: HR = 0,63 (95% CI: 0,15; 2,62), wynik nieistotny statystycznie. W rekomendacjach NICE zwrócono uwagę, że wyniki porównania pośredniego pazopanibu z interferonem wskazują na lepsze przeżycie w przypadku pazopanibu, choć przedziały ufności przeprowadzonego oszacowania były szerokie. Podobne obserwacje można wysunąć na podstawie niniejszej analizy.

W większości pozostałych przeprowadzonych porównań pośrednich nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy pazopanibem a interferonem w przeżyciu całkowitym – hazard względny dla zgonu nie osiągnął poziomu znaczącości statystycznej, jednak w kilku przypadkach odnotowano statystycznie istotne wyniki, wskazujące na znacznie wyższą skuteczność pazopanibu: dla jednoczynnikowej analizy IPCW hazard względny dla zgonu w grupie pazopanibu wobec grupy interferonu wyniósł 0,56 (95% CI: 0,34; 0,92), natomiast dla wieloczynnikowej analizy RPFST 0,26 (95% CI: 0,08; 0,86). Podobnie korzystny efekt pazopanibu odnotowano w podgrupie chorych nie otrzymujących innej terapii niż stosowana w badaniu, po jego zakończeniu – HR = 0,38 (95% CI: 0,18; 0,77), wynik był istotny również po usunięciu z tej grupy chorych pozostających wciąż na terapii stosowanej w badaniu, HR = 0,48 (95% CI: 0,25; 0,92)

Nie wykazano znamienych różnic w częstości ogólnej odpowiedzi na leczenie i bezpieczeństwie obu interwencji.

Wykonane porównanie pośrednie w ramach doniesienia konferencyjnego *McCann 2010* dowodzi, że w I linii leczenia pazopanib wykazuje istotne statystycznie różnice dla przeżycia wolnego od progresji choroby jedynie w porównaniu z interferonem – HR = 0,50 (95% CI: 0,31; 0,81); wartość ta jest zbliżona do tej uzyskanej w niniejszej analizie. W przypadku pozostałych komparatorów, nie stwierdzono znamienych różnic w porównaniu z pazopanibem, co również obserwowano w niniejszej analizie. Częstość występowania działań niepożądanych była podobna w przypadku analizowanych leków (27-34%), natomiast autorzy doniesienia podają, że częstość występowania działań niepożądanych w 3. lub 4. stopniu ciężkości była niższa w przypadku pazopanibu (44%) w porównaniu do sunitynibu (67%), oraz bewacyzumabu + interferon (60%).

Pazopanib vs sunitynib (I linia leczenia)

Do analizy skuteczności klinicznej sunitynibu z interferonem alfa-2a włączono jedno wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją obejmujące 750 chorych w I linii leczenia – *Motzer 2007*, opisane w publikacjach *Motzer 2007* (która prezentuje wyniki osiągnięte podczas drugiej zaplanowanej analizy *interim*) oraz *Motzer 2009* (ostateczne wyniki analizy przeżycia, oraz uaktualnione wyniki dla pozostałych punktów końcowych). Dodatkowo włączono publikacje *Cella 2008* oraz *Cella 2010*, które dotyczyły oceny jakości życia w tej próbie klinicznej, doniesienie konferencyjne *Patil 2010* oraz publikację *Patil 2012*, prezentującą dodatkową analizę przeżycia bez progresji choroby skorygowanego o występowanie działań niepożądanych (analiza TWIST) oraz doniesienie *Negrier 2008*, w którym przedstawiono dodatkowe dane (wartości p dla oceny statystycznej różnic w częstości występowania ogólnych odpowiedzi na leczenie) dla publikacji *Motzer 2009*. Dane na temat efektywności pazopanibu w odniesieniu do interferonu pochodziły z wykonanego wcześniej porównania pośredniego.

W przypadku przeżycia całkowitego wyniki porównania pośredniego uwzględniającego po stronie pazopanibu rekomendowaną przez NICE metodę RPSFT, a w przypadku sunitynibu dane z ostatecznej analizy dla podgrupy chorych nie otrzymujących leczenia po zakończeniu badania) wskazywały na podobną skuteczność obu leków: HR = 0,97 (95% CI: 0,23; 4,19) i wynik ten nie był znamieny statystycznie. W przypadku innych wariantów po stronie pazopanibu obserwowano podobne ryzyko wystąpienia zgonu, co po stronie sunitynibu i nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy tymi lekami. Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy porównywanymi lekami celowanymi molekularnie w ocenie przeżycia wolnego od progresji choroby, zarówno w analizie opartej na HR wyznaczonym w oparciu o daty planowanych wizyt: HR = 1,06 (95% CI: 0,66; 1,69), jak również daty wykonania skanów: HR = 0,95 (95% CI: 0,58; 1,53), a także w ocenie odpowiedzi na leczenie oraz bezpieczeństwa.

Tolerancja pazopanibu w badaniach była dobra — działania niepożądane były podobne do obserwowanych po zastosowaniu innych inhibitorów kinazy tyrozynowych i obejmowały przede wszystkim biegunkę i nadciśnienie. Niektóre z typowych działań niepożądanych inhibitorów wielokinazowych (białkomocz, małopłytkowość, niedoczynność tarczycy, zespół dłoniowo-podeszwowy) występowały u ≤ 10% (w wyższym stopniu ciężkości — u około 1%) chorych otrzymujących pazopanib.

Wyniki badań niepełnotekstowych

W ramach przeprowadzonego przeglądu odnaleziono 3 doniesienia konferencyjne opisujące wyniki nieopublikowanych pełnotekstowo badań — *PANTHER* (Boleti 2012) — prospektywnej próby klinicznej II fazy bez grupy kontrolnej oceniającej pazopanib w I linii leczenia, oraz badania retrospektywne *Goodman 2010* i *Volter 2011*, dotyczące I lub II linii (populacja mieszana lub niemożliwa do ustalenia). W pierwszym z nich oceniano częstość występowania toksyczności wątroby w populacji chorych na RCC lub z innymi guzami litymi z różnych badań klinicznych, natomiast w drugim zaprezentowano wyniki oceny dotyczącej zaburzeń tarczycy u pacjentów z badań VEG102616, VEG105192 i VEG107769.

W badaniu *PANTHER* (Boleti 2012) korzyść kliniczna oceniana wg RECIST wystąpiła u 88%, zaś odpowiedź częściowa u 21% chorych. Stwierdzono także, że pazopanib może być bezpiecznie stosowany przed zabiegiem nefrektomii, choć autorzy zaobserwowali jeden przypadek zgonu pooperacyjnego.

W badaniach *Goodman 2010* i *Volter 2011* częstość występowania zaburzeń funkcji tarczycy podczas stosowania pazopanibu była niska (4%) i w żadnym przypadku nie były to poważne działania. Zaburzenia biochemiczne wątroby były typowe dla pierwszych 4 miesięcy leczenia (w większości odwracalne), a ryzyko pojawienia się niewydolności wątroby było małe (około 1:1000).

Badanie PISCES. Dane na temat badania *PISCES*, będącego próbą kliniczną z randomizacją, podwójnym zaślepieniem, prowadzoną w układzie naprzemiennym, bezpośrednio porównującą pazopanib z sunitynibem (plakat konferencyjny *Mehmud 2012* i doniesienie konferencyjne *Escudier 2012*

Wyniki tego badania zostały zaprezentowane na konferencji ASCO w czerwcu 2012 r.

[REDACTED]

od progresji choroby oraz istotnie wyższą częstość obiektywnych odpowiedzi na leczenie. Przy uwzględnieniu zjawiska przechodzenia pacjentów z grupy placebo do grupy pazopanibu (*cross-over*), wyniki analizy końcowej wskazują na znamienne wydłużenie przeżycia całkowitego. Znajduje to potwierdzenie w analizach przeprowadzonych przez NICE, SMC i PBAC oraz rekomendacjach wydanych przez powyższe agencje rządowe. 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.

Dane na temat porównania z sunitynibem i interferonem alfa pochodzą z analizy pośredniej, która cechuje się niższą wiarygodnością i należy traktować je z ostrożnością. Wyniki badania *PISCES*, które jest próbą kliniczną z randomizacją, podwójnym zaślepieniem, prowadzoną w układzie naprzemiennym, bezpośrednio porównującą pazopanib z sunitynibem wskazują, że [REDACTED]

[REDACTED]

Wnioski

Pazopanib, inhibitor kinaz tyrozynowych o wielokierunkowym działaniu, wykazuje porównywalną skuteczność do sunitynibu w I linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego i wyższą skuteczność w porównaniu z placebo oraz interferonem alfa.

W wiarygodnej próbie klinicznej z randomizacją i podwójnym zaślepieniem w grupie pazopanibu obserwowano znamienne dłuższe przeżycie wolne

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*).

W Polsce standaryzowany współczynnik zachorowalności w 2009 r. wśród mężczyzn (powyżej 15 r.ż.) wyniósł 14,6/100 tyś., a wśród kobiet – 7,4/100 tyś. (ICD-10 C64 – Nowotwór złośliwy nerki za wyjątkiem miedniczki nerkowej) (*CO 2012*). Szczegółowe informacje epidemiologiczne przedstawiono w Analizie wpływu na budżet.

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. Wyróż-

nia 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 $1,5 \times$ 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 doszczętnie

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 dzia-

łania 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 prognostycznej MSKCC (z ang. *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*) w pierwszej linii powinni być leczeni sunitynibem lub połączeniem bewacyzumabu z IFN alfa. Temyrolimus 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 temsyrolimus 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, everolimus) oraz przeciwciało monoklonalne anty-VEGF (bewacyzumab). **Według Zaleceń postępowania diagnostyczno-terapeutycznego Polskiej Unii Onkologii z 2011 r. dotyczących zastosowania terapii celowanej w leczeniu w I linii raka nerkowokomórkowego u chorych z korzystnym i pośrednim rokowaniem wg MSKCC należy rozważyć zastosowanie sunitynibu lub ewentualnie pazopanibu, zaś u pacjentów o rokowaniu niekorzystnym według MSKCC jedynym lekiem o udowodnionej skuteczności jest temsyrolimus (Stelmach 2011).**

Podobne informacje na temat 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 I linii leczenia pazopanib powinien być stosowany u chorych z niskim lub pośrednim ryzykiem (EAU 2010).

1.3 Zalecenia 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** 2012*).

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 ściśle 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, rytanawirem, sakwinawirem, telitromycyną, worykonazolem) może doprowadzić do zwiększenia stężenia pazopanibu. Sok grejpfrutowy 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 dekstrometorfanu do stężenia dekstrofanu w moczu po doustnym podaniu dekstrometorfanu (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 klinicznych z zastosowaniem pazopanibu obserwowano aktywność AlAT $> 3 \times$ 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 AlAT, 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 AlAT 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 (na wniosek firmy GSK). 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 i 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 (I rzut leczenia zaawansowanego raka nerki) jest głównie sunitynib (Sutent). Do monoterapii interferonem w I linii (rzucie) zgodnie z aktualną wiedzą medyczną można zakwalifikować około 10 % pacjentów. Z uwagi na niedużą populację chorych stosujących obecnie interferon w pierwszym rzucie i dostępność sunitynibu w programie lekowym, porównanie z interferonem należy traktować jako opcję dodatkową.

Terapia skojarzona bewacizumab + interferon ze względu na negatywną rekomendację Prezesa AOTM nie jest finansowana przez NFZ i nie jest możliwa do uzyskania przez pacjenta w warunkach polskich. Nie jest to również opcja uwzględniona w aktualnych, polskich rekomendacjach klinicznych (Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, Tom 1/2011 r.).

Inny produkt leczniczy – temsirolimus (również negatywna rekomendacja Prezesa AOTM i brak dostępu do leczenia w Polsce) zarejestrowany jest w I linii, lecz dla zupełnie innej populacji chorych niż pazopanib. Populacją docelową do leczenia temsirolimusem są pacjenci z niekorzystnym rokowaniem, tzw. populacja „poor prognosis” (spełniający min. 3 z 5 prognostycznych czynników ryzyka). Biorąc pod uwagę powyższe, nie może on stanowić komparatora dla pazopanibu.

Sunitynib (Sutent®) zarejestrowany został przez europejską agencję EMEA (pierwsze dopuszczenie do obrotu EU/1/06/347/001 – 19 lipca 2006) we wskazaniach:

- Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (ang. *gastrointestinal stromal tumour* – GIST) nieoperacyjne i (lub) z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu leczenia imatynibem ze względu na oporność lub nietolerancję.
- Rak nerki zaawansowany i (lub) z przerzutami (ang. *metastatic renal cell cancer* - MRCC) u dorosłych.
- Wysoko zróżnicowane nowotwory neuroendokryne trzustki (ang. *Pancreatic neuroendocrine tumours* - pNET) nieoperacyjne lub z przerzutami u dorosłych, u których doszło do progresji choroby.

Zgodnie ze stanowiskiem Rady Konsultacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 2 marca 2009 roku, dotyczącym finansowania sunitynibu (Sutent®) w leczeniu zaawansowanego raka nerki z przerzutami prezentowane wcześniej Radzie dowody naukowe dotyczące efektywności klinicznej sunitynibu zostały wsparte wynikami z rejestru chorych na raka nerkowokomórkowego z przerzutami w kanadyjskiej prowincji British Columbia z okresu styczeń 2000 - wrzesień 2007. Przedstawiono retrospektywne dane z 5-letniego okresu do października 2005 roku (stosowano IFN α) i 2-letniego okresu do września 2007 roku (stosowano sunitynib) obejmujące nieselekcjonowanych chorych z 4,3-milionowej populacji prowincji, u których zastosowano leczenie tylko jednym z leków, wykluczając chorych, którzy otrzymali sunitynib w leczeniu II rzutu. Włączono chorych kwalifikujących się do leczenia IFN α (n=131) lub sunitynibem (n=69) bez ograniczeń ze względu na rokowanie w skali MSKCC (0 – rokowanie korzystne; 3 lub więcej – rokowanie niekorzystne). Grupy nie różniły się istotnie pod względem wieku, płci, liczby przerzutów i czynników wpływających na rokowanie. Mediana czasu obserwacji wynosiła 8,4 mies. (0,9 - 88,6) dla IFN α i 9,9 mies. (1,9 - 33,4) dla sunitynibu.

Analiza retrospektywna danych z rejestru wykazała wydłużenie przeżycia pacjentów leczonych sunitynibem. Mediana ogólnego przeżycia w grupie leczonej sunitynibem wyniosła 17,3 miesiąca, podczas gdy w grupie leczonej IFN α wyniosła 8,7 miesiąca ($p = 0,004$). Jeden rok przeżyło 59,5% chorych leczonych sunitynibem oraz 38,7% pacjentów w grupie IFN α – HR 0,49 (95% CI: 0,31; 0,76); $p = 0,001$. Przeprowadzono również analizę statystyczną median przeżycia w grupach pacjentów o podobnym rokowaniu. W grupie z dobrym rokowaniem nie wykazano istotnej różnicy pomiędzy pacjentami leczonymi sunitynibem a IFN α . Natomiast w grupach o pośrednim i niekorzystnym rokowaniu, sunitynib okazał się istotnie lepszy – mediany przeżycia całkowitego wyrażone w miesiącach wynosiły: 16,8 vs 8,7 ($p=0,0487$) oraz 10,7 vs 4,1 ($p=0,0329$), odpowiednio dla grupy z pośrednim i niekorzystnym rokowaniem (Heng 2009).

W związku z powyższym Rada Konsultacyjna zarekomendowała finansowanie ze środków publicznych w Polsce sunitynibu w leczeniu zaawansowanego raka nerki z przerzutami w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia, pod warunkiem zapewnienia kosztowo efektywnego sposobu finansowania. W uzasadnieniu rekomendacji czytamy, iż: *„w świetle nowych dowodów na efektywność kliniczną sunitynibu w leczeniu zaawansowanego raka nerki z przerzutami, pochodzących z rejestru klinicznego, a wskazujących na znaczne wydłużenie przeżycia bez progresji (średnio 8 miesięcy) w porównaniu do obecnie stosowanej terapii, wskazane jest finansowanie ze środków publicznych tej technologii medycznej. Jednakże ze względu na konieczność ścisłego przestrzegania wskazań do takiego leczenia, liczne i ciężkie działania niepożądane oraz niezwykle wysoki koszt terapii, powinna ona być dostępna w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego, który*

zapewni odpowiednią jakość opieki nad chorymi, monitorowanie leczenia oraz optymalne wykorzystanie ograniczonych zasobów finansowych” (AOTM/RK 2009).

Zgodnie z zarządzeniem nr 41/2009/DGL Prezesa NFZ z dnia 15 września 2009 roku zmieniającym zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenia szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne od dnia 1 września 2009 roku NFZ wprowadził do realizacji terapeutyczny program zdrowotny leczenia zaawansowanego raka nerki z sunitynibem jako substancją czynną finansowaną ze środków publicznych.

Aktualny sposób i poziom finansowania sunitynibu: refundacja 100% w ramach programu lekowego.
(Tabela 142)

Interferon alfa (Roferon A)

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Polski dla Roferonu A – 15 grudnia 1999 (pozwolenie nr 4653). Interferon alfa jest zarejestrowany w leczeniu:

- białaczki włochatokomórkowej,
- pacjentów z AIDS z postępującym mięsakiem Kaposiego, bez objawów uogólnionych, u których liczba CD4 wynosi > 250 komórek/mm³,
- przewlekłej fazy białaczki szpikowej przewlekłej z obecnością chromosomu Filadelfia. Leczenie produktem Roferon-A przewlekłej białaczki szpikowej nie jest alternatywną metodą leczenia u pacjentów posiadających dawców spokrewnionych zgodnych w układzie HLA i u których jest planowane lub możliwe w bliskiej przyszłości wykonanie allogenicznego przeszczepienia szpiku kostnego. Jak dotąd nadal nie wiadomo, czy zastosowanie produktu Roferon-A może być uważane za metodę leczenia umożliwiającą uzyskanie wyleczenia w tym wskazaniu,
- chłoniaków skórnych z komórek T. Interferon alfa-Za (Roferon-A) może wykazywać aktywność u pacjentów z postępującym procesem chorobowym, u których istnieje oporność na leczenie lub którzy nie kwalifikują się do leczenia konwencjonalnego,
- dorosłych chorych z potwierdzonym histologicznie wirusowym zapaleniem wątroby typu B, u których są obecne markery replikacji wirusa, tzn. tych, u których wyniki oznaczeń HBV DNA lub HbcAg są dodatnie,
- dorosłych chorych z potwierdzonym histologicznie wirusowym zapaleniem wątroby typu C, u których wyniki oznaczeń przeciwciał przeciwko HCV lub HCV RNA są dodatnie i u których stwierdza

się podwyższona aktywność aminotransferazy alaninowej (AIAT) w surowicy bez dekomensacji czynności wątroby,

- chłoniaków nieziarnicznych typu grudkowego,
- zaawansowanego stadium raka nerki,
- pacjentów z czerniakiem złośliwym w II stopniu zaawansowania wg AJCC (grubość nacieku wg Breslowa > 1,5 mm, bez zajęcia węzłów chłonnych ani bez rozprzestrzeniania się w skórze), u których po leczeniu chirurgicznym nie stwierdza się oznak choroby.

Produkt Roferon-A wywiera działanie przeciwwirusowe poprzez wywoływanie w komórkach stanu oporności na zakażenie wirusami oraz modulowanie efektorowej części układu immunologicznego, odpowiedzialnej za neutralizację wirusów lub eliminację zakażonych wirusami komórek. Mechanizm przeciwnowotworowego działania produktu Roferon A nie został dotąd poznany. Jednakże, różnorodne zmiany opisywane w ludzkich komórkach nowotworowych pod wpływem produktu Roferon-A: w komórkach HT 29 stwierdzono wyraźne zmniejszenie syntezy DNA, RNA i białek. Stwierdzono, że Roferon-A wywiera działanie przeciwproliferacyjne in vitro w stosunku do komórek wielu ludzkich nowotworów i hamuje wzrost niektórych ludzkich nowotworów przeszczepionych na nagie myszy. Testom na wrażliwość na produkt Roferon-A poddawano niewielką liczbę ludzkich linii komórek nowotworowych wzrastających in vivo u mających obniżoną odporność nagich myszach (*ChPL Roferon-A 2011*).

Aktywność przeciwproliferacyjną in vivo produktu Roferon-A badano na nowotworach takich, jak śluzowaty rak piersi, gruczolakorak kątńicy, rak jelita grubego i rak prostaty. Stopień aktywności przeciwproliferacyjnej był różny. W przeciwieństwie do innych białek ludzkich, większość działań interferonu alfa-2a jest częściowo lub całkowicie zahamowana, gdy są one testowane na innych gatunkach zwierząt.

Zaawansowany rak nerkowokomórkowy jest oporny na leki cytotoksyczne i hormonalne. Korzyści z immunoterapii (interferon α lub/i interleukina 2) są umiarkowane i cytokiny mogą być skuteczne wyłącznie w podgrupie chorych o korzystnym rokowaniu (małe ryzyko) z przerzutami ograniczonymi do płuc.

Obecny stan wiedzy w zakresie terapii raka nerkowokomórkowego pozwala na stosowanie immunoterapii (interferon alfa) jedynie w I linii leczenia u wybranych chorych z grupy korzystnego rokowania. Zastosowanie IL-2 w wysokich dawkach podawanych dożylnie oraz IFN- α w iniekcjach podskórnych prowadzi do uzyskania obiektywnych odpowiedzi u ok. 6–15% chorych. Leki te wydłużają całkowity

czas przeżycia osób leczonych w porównaniu z terapią medroksyprogesteronem. Zastosowanie cytokin w pierwszej linii leczenia można rozważyć u chorych z rozpoznaniem jasnokomórkowego raka nerki, po zabiegu nefrektomii z resekcją guza pierwotnego, z rozsiewem nowotworu ograniczonym do płuc i korzystnym rokowaniem wg skali MSKCC.

U pozostałych chorych efekt immunoterapii jest mierny przy zaznaczonej toksyczności leczenia – zwłaszcza bolusów dożylnych IL-2. Na plan pierwszy wysuwają się tu objawy zespołu rzekomogrypowego, hipotonia, obniżenie nastroju ze spowolnieniem psychomotorycznym. Skrajnie, w przypadku stosowania IL-2, może dojść do ostrej niewydolności krążeniowo-oddechowej z potrzebą respiratoroterapii (*Żołnierek 2011*).

Natomiast sunitynib stosuje się w ramach I linii leczenia chorych z grupy korzystnego i pośredniego rokowania (małe i pośrednie ryzyko).

Aktualny sposób i poziom finansowania IFN alfa: refundacja 100% w ramach katalogu chemioterapii.
(*Tabela 142*)

Analiza kliniczna

Rozdział

II

2.1 Cel opracowania

Celem opracowania jest porównawcza ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa leku Votrient (pazopanib) w I 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 załączniku.

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 objęta 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 zarów-

no dla analizy pazopanibu w pierwszej, jak i drugiej linii leczenia (stąd sorafenib w słowach kluczowych), jednak w niniejszym dokumencie przedstawiono jedynie wyniki wyszukiwania dla pierwszej linii leczenia (analiza skuteczności oraz bezpieczeństwa pazopanibu w drugiej 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	3-8/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
22	randomized controlled trial[PT]

Nr	Kwerendy
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 26 AND 27
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
17	cancer

Nr	Kwerendy*
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
2	votrient
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
13	clear

Nr	Kwerendy
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) w I linii leczenia (dotychczas nie leczeni systemowo).

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

Komparatory – I linia leczenia: interferon lub terapie celowane molekularnie (sunitynib) w standardowych dawkach.

Punkty końcowe – uwzględniono istotne klinicznie punkty końcowe: przeżycie całkowite (OS, z ang. *Overall Survival*), przeżycie wolne od 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, oraz wykorzystując materiały dostarczone przez Podmiot Odpowiedzialny.

Celem wykonania porównania pośredniego dla komparatorów (interferon, sunitynib) 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. Oceny 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. 2.7.8* (*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).

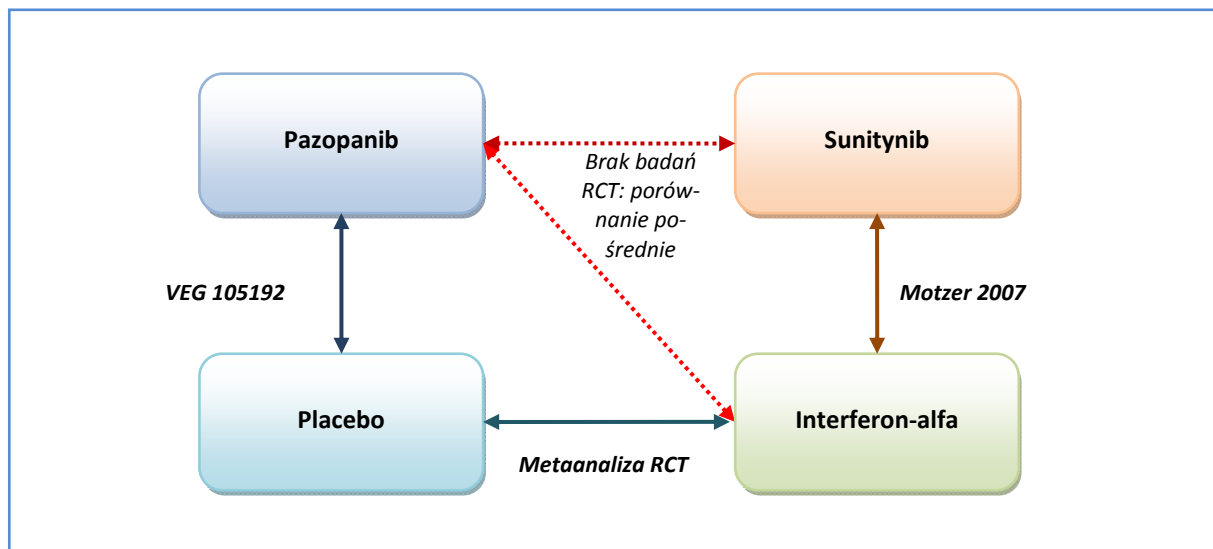
Porównania bayesowskie dają także bardziej precyzyjne oszacowanie od metod tradycyjnych w przypadku, gdy istnieją badania z co najmniej trzema ramionami terapeutycznymi, z uwagi na uwzględnienie struktury korelacji między wynikami dla poszczególnych grup (Lu 2004).

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, sunitynibu, IFN-alfa i placebo w leczeniu I 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 miesięcy, 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. Odnaleziono 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 oraz dwa przeglądy systematyczne, w których oprócz oceny poszczególnych leków wykonano porównanie pośrednie pomiędzy lekami (*Leung 2011*, *GSK 2010*). Odnotować 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 wartości 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 systematycznego 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 danych	Bazy danych Pubmed (Medline), konferencje <i>American Society of Clinical Oncology</i> , kontakt z 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 wniosły odpowiednio 7,4 vs 3,8 miesiący. PFS 9,2 vs 4,2 miesiący, 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 miesiący) 30% zmarło, 56% zakończyło pazopanib z powodu progresji choroby. PFS 8,3 (95% CI: 6,1; 11,4) miesiący, 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).
Wyniki	<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</p>

Wnioski	<p>leczeniu cytokinami. Wśród chorych wcześniej nieleczonych wykazano, że pazopanib istotnie bardziej niż placebo poprawia PFS: 11,1 vs 2,8 miesiący, HR = 0,40 (95% CI: 0,27; 0,60). Podobny wynik uzyskano w podgrupie chorych leczonych cytokinami: 7,4 vs 4,2 miesiący, 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-stopa”, 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>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.

Źródło	Sanford 2010
Metodyka	Przegląd systematyczny badań klinicznych.
Cel	Podsumowanie aktualnych danych dotyczących farmakokinetyki, farmakodynamiki, skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania pazopanibu w leczeniu zaawansowanego lub przerzutowego raka nerkowokomórkowego.
Przeszukane bazy danych	Bazy danych Pubmed (Medline), Embase, AdisBase; przeszukiwano także piśmiennictwo odnalezionych publikacji.
Język	Brak danych.
Rodzaj badań	Typ: Badania kliniczne. Populacja: Pacjenci z zaawansowanym rakiem nerki. Interwencja: Pazopanib.
Zakres wyszukiwania	Do 16 czerwca 2011 roku.
Punkty końcowe	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.
Ocena wiarygodności	Brak danych.
Badania włączone	Włączono dwa badania kliniczne oceniające pazopanib: badanie II fazy <i>Hutson 2010</i> (VEG102616) i badanie III fazy <i>Sternberg 2010</i> (VEG105192).
Wyniki	W badaniu VEG105192 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 miesiący, 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 miesiący. W porównaniu z placebo chorzy 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

Wnioski	<p>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 <i>VEG102616</i> 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 <i>VEG105192</i> 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	<i>Di Lorenzo 2009</i>
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 <i>VEG102616</i> oraz <i>VEG105192</i> .
Wyniki	Badanie <i>VEG102616</i>: 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 <i>VEG105192</i>: 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 VEG105192 (Sternberg 2010).
Wyniki	W badaniu Sternberg 2010 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 PFS 9,2 miesiąca. 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.
Wnioski	Pazopanib może być skutecznym lekiem u chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzuto-

wym rakiem nerki stosowanym po niepowodzeniu terapii cytokinami.

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: sunitinib, 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), <i>Escudier 2009</i> (sorafenib vs interferon alfa), <i>SUTENT</i> (sunitynib vs interferon alfa) i <i>VEG105192</i> (Sternberg 2010; pazopanib vs placebo).</p> <p>Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących te leki przeciwnowotworowe.</p>	
Wyniki	<p>PFS</p> <p><i>TARGET</i> (sorafenib vs placebo) mediana 5,5 vs 2,8 miesięcy, HR = 0,44 (95% CI: 0,35; 0,55), p = 0,01</p> <p><i>Escudier 2009</i> (sorafenib vs interferon alfa) mediana 5,7 vs 5,6 miesięcy, HR = 0,88 (95% CI: 0,61; 1,27), p = 0,504</p> <p><i>SUTENT</i> (sunitynib vs interferon alfa) mediana 11 vs 5 miesięcy, HR = 0,539 (95% CI: 0,451; 0,643), p = 0,001</p> <p><i>VEG105192</i> (pazopanib vs placebo) mediana 9,2 vs 4,2 miesięcy, HR = 0,46 (95% CI: 0,34; 0,62), p = 0,0001</p>	<p>OS</p> <p>mediana 19,3 vs 15,9 miesięcy, HR = 0,72[^] (95% CI: 0,54; 0,94), p = 0,02</p> <p>mediana nie osiągnięta</p> <p>mediana 26,4 vs 21,8 miesięcy, HR = 0,821 (95% CI: 0,637; 1,001), nieistotne statystycznie</p> <p>-</p>
Wnioski	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>	

[^] 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 (GSK2010a)
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</i> (ASCO), <i>ASCO-Genitourinary</i> (ASCO-GU), <i>European Society of Medical Oncology</i> (ESMO), <i>European Conference for Clinical Oncology</i> (ECCO).
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</i> (<i>Negrier 1998</i> ; IL-2 vs IFN); - sorafenib vs IFN: <i>Escudier 2009</i> (populacja chorych wcześniej nieleczonych), <i>TARGET</i> (populacja chorych leczonych cytokinami i nieleczonych cytokinami); - bewacyzumab + IFN vs IFN: <i>AVOREN</i> , <i>CALGB 90206</i> (w obu choroby 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%; SD: 36% vs 40%; PD: 18% vs 40%; Czas do wystąpienia odpowiedzi: mediana 11,6 vs 23,6 tygodni. <u>Populacja ogólna:</u> PFS: mediana 9,2 vs 4,2 miesięcy, HR = 0,46 (95% CI: 0,34; 0,62), p < 0,0001; OS: mediana 21,1 vs 18,7 miesięcy, HR = 0,73 (95% CI: 0,53; 1,00), p = 0,020; Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w jakości życia (w populacji ogólnej oraz podgrupie chorych wcześniej nieleczonych);

	<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> <p>częstość odpowiedzi: 32,4%;</p> <p>CR: 0%;</p> <p>PR: 32,4%;</p> <p>SD: 35,2%;</p> <p>PD: 14,1%;</p> <p>PFS: mediana 8,3 miesięcy;</p> <p>OS: mediana 22,7 miesięcy.</p>									
VEG102616										
VEG107769										
	<table border="0"> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">PFS</td> <td style="text-align: center;">OS</td> </tr> <tr> <td>pazopanib vs IFN</td> <td style="text-align: center;">HR = 0,512 (95% CI: 0,326; 0,802)</td> <td style="text-align: center;">HR = 0,627 (95% CI: 0,173; 2,269);</td> </tr> <tr> <td>pazopanib vs sunitynib</td> <td style="text-align: center;">HR = 0,949 (95% CI: 0,575; 1,568)</td> <td style="text-align: center;">HR = 0,667 (95% CI: 0,160; 2,788)</td> </tr> </table>		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)
	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)								
	<p>Bezpieczeństwo, pazopanib vs IFN</p> <p>Większość AEs rzadziej dla pazopanibu (zaburzenia skóry i tkanki podskórnej oraz zaburzenia naczyniowe nieistotnie częściej dla pazopanibu);</p> <p>Zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania istotnie rzadziej dla pazopanibu: RR = 0,21 (0,06; 0,77), p = 0,0181</p>									
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

Zakres wyszukiwania	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.
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 znamiennej zmiany 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 – wymieniono 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 ukierun-

kowanych 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. Należy jednak zaznaczyć, że w niniejszym raporcie nie wykonywano porównania pośredniego pazopanibu z sorafenibem. Z kolei w analizie wykonanej przez autorów przeglądu *GSK 2010* wykazano istotnie większą skuteczność pazopanibu w wydłużaniu PFS w porównaniu do stosowania interferonu. Analiza przeżycia całkowitego nie wskazywała na obecność istotnych statystycznie różnic. W przypadku porównania z sunitynibem 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 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 nerkowoko-

mórkowym 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 opisanej strategii wyszukiwania, uzyskano łącznie 3 339 trafień (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 sorafenib w słowach kluczowych), jednak w niniejszym dokumencie przedstawiono jedynie wyniki wyszukiwania dla pierwszej linii leczenia (analiza skuteczności oraz bezpieczeństwa pazopanibu w drugiej linii leczenia została przedstawiona w osobnym dokumencie).

Dokonując selekcji tytułów i streszczeń, wykluczono łącznie 2 616 publikacji: 65 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, 2 opracowania, w których nie występowały poszukiwane punkty końcowe, a także 1558 artykułów poglądowych lub opracowań wtórnych oraz 16 artykułów opublikowanych w języku innym niż angielski, francuski lub niemiecki. Do analizy pełnych tekstów włączono 44 publikacji.

Na podstawie przeglądu badań pełnotekstowych do analizy zakwalifikowano 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 interferonem lub lekami celowanymi molekularnie, poszukiwano natomiast badań umożliwiających porównanie pośrednie pazopanibu z każdym ze zdefiniowanych komparatorów. Ze względu na brak badań porównujących interferon- α bezpośrednio z placebo, włączono te badania, które porównywały ten lek z kontrolą uznaną za nieaktywną – leczeniem nieimmunoterapeutycznym (podejście zgodne z tym zaprezentowanym w przeglądzie systematycznym *Coppin 2008*). Spośród możliwych komparatorów odnaleziono medroksyprogesteron lub winblastynę, które uznano za równoważne placebo.

Mając na uwadze powyższe kryteria, ostatecznie po analizie publikacji w pełnych tekstach, wykluczono 32 publikacje. Dwie z nich opisywały nieprawidłową populację, 4 dotyczyły prób klinicznych z nieodpowiednią interwencją, w 5 uwzględniono nieodpowiedni komparator, natomiast 6 badań prezentowało nieodpowiednią metodykę, w 8 nie odnaleziono poszukiwanych punktów końcowych. Wykluczono również 7 artykułów poglądowych/opracowań wtórnych.

Ostatecznie, do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa pazopanibu, a także do porównania pośredniego tego leku z sunitynibem oraz interferonem, włączono 12 publikacji, które łącznie opisują dwa badania dotyczące pazopanibu, jedno sunitynibu oraz 5 opisujących skuteczność oraz bezpieczeństwo interferonu.

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 przerwano i wszyscy pacjenci otrzymali pazopanib. 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 jedno badanie z randomizacją, oceniające skuteczność oraz bezpieczeństwo sunitynibu w porównaniu do interferonu- α – *Motzer 2007*. Zostało ono opisane w publikacjach *Motzer 2007* oraz *Motzer 2009*; wyniki dotyczące jakości życia w tym badaniu przedstawiono w publikacjach *Cella 2008* oraz *Cella 2010*.

Zidentyfikowano 5 badań spełniających kryteria włączenia po stronie interferonu – *Steineck 1990*, *Kriegmair 1995*, *Pyrhönen 1999*, *MRC RE-01* (publikacja *Ritchie 1999*) oraz *PERCY* (publikacja *Negrier 2007*).

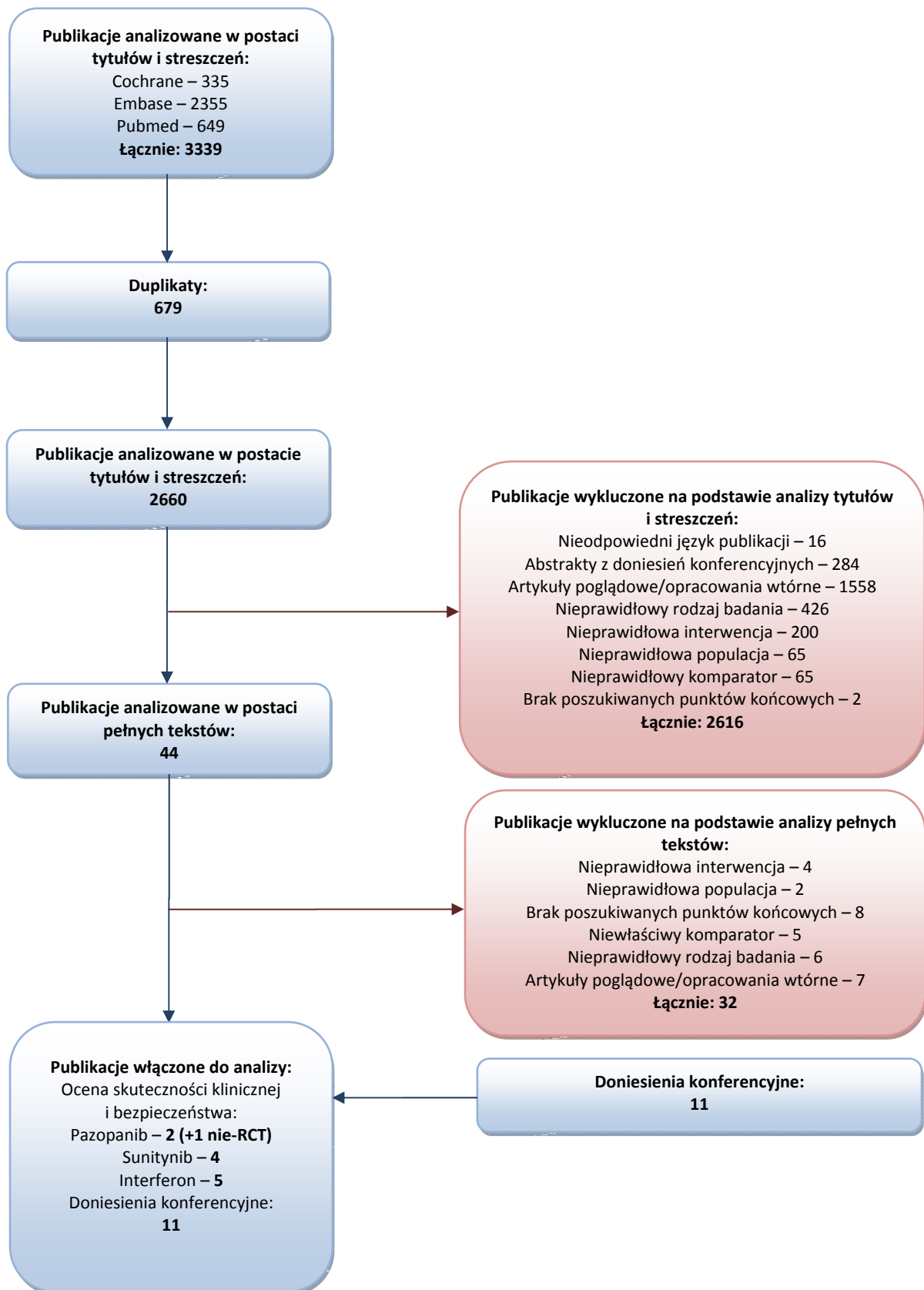
Przeprowadzono również wyszukiwanie doniesień konferencyjnych prezentujących dodatkowe dane dotyczące odnalezionych badań pełnotekstowych, a w przypadku pazopanibu również doniesień prezentujących dane dla nieopublikowanych w postaci pełnego tekstu prób klinicznych oceniających skuteczność tego leku w I linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (listę konferencji z których przejrano abstrakty wystąpień uczestników podano w rozdziale „Źródła danych pierwotnych”). W wyniku wyszukiwania abstraktów prezentujących dodatkowe dane, odnaleziono doniesienie konferencyjne *Hancock 2000* prezentujące uaktualnione dane z badania *MRC RE-01* dotyczące przeżycia. Ponadto odnaleziono trzy doniesienia konferencyjne: *Hawkins 2009* – podające wyniki badania VEG107769 (faza dodatkowa badania VEG105192), w którym ocenie poddano pacjentów z grupy placebo, u których wystąpiła progresja choroby i otrzymali oni możliwość leczenia pazopanibem w ramach tego otwartego badania dodatkowego, oraz *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. Odnaleziono również doniesienie konferencyjne *Patil 2010* (do badania *Motzer 2007*), prezentujące dodatkową analizę przeżycia bez progresji choroby skorygowanego o występowanie działań niepożądanych (analiza TWIST), a także doniesienie *Negrier 2008*, w którym przedstawiono dodatkowe dane

(wartości istotności statystycznej dla oceny statystycznej różnic w częstości występowania ogólnych odpowiedzi na leczenie) dla publikacji *Motzer 2009*.

W wyszukiwaniu dodatkowych doniesień opisujących nieopublikowane badania dla pazopanibu, poszukiwano abstraktów dotyczących wyników prób klinicznych z randomizacją, jak i badań obserwacyjnych. W ramach przeprowadzonego przeglądu odnaleziono 3 takie doniesienia konferencyjne – *Boleti 2012*, *Goodman 2010* 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 chorych I linii. Dodatkowo od Podmiotu Odpowiedzialnego otrzymano materiały w postaci plakatu *Mehmud 2012*, abstraktu konferencyjnego *Escudier 2012* oraz dokumentu zawierającego najnowsze rezultaty badania.

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

Wykres 2. Diagram opisujący proces wyszukiwania publikacji pierwotnych.



Po zakończeniu opisu głównej części raportu w bazach informacji medycznych przeprowadzono aktualizacyjne wyszukiwanie badań pierwotnych obejmujące okres do 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 włączono publikację *Patil 2012*, będącą uaktualnieniem wyników opisanego doniesienia konferencyjnego *Patil 2010* (dodatkowa analiza TWIST do badania *Motzer 2007*).

2.5 Pazopanib vs placebo – porównanie bezpośrednie

2.5.1 Opis metodyki włączonych badań

Spośród 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	Punktacja 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)	GlaxoSmithKline
<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)	GlaxoSmithKline

* 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 odstępie 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 mózgowe 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 chorych 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)

Badanie	Pazopanib	Placebo
VEG102616*	18,9 (0-229,0)***	-
<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 interwencją 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 opisywanych badań nie podano informacji dotyczących warunków stosowania dodatkowego leczenia. Natomiast opisano sposób modyfikacji dawki pazopanibu. 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.

2.5.4 Skuteczność kliniczna

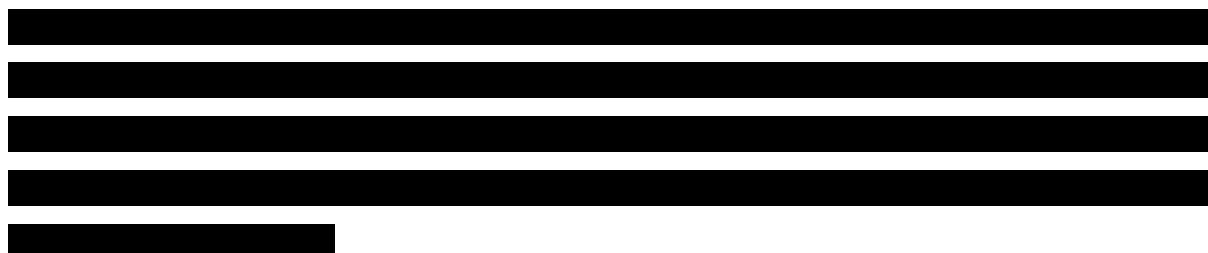
W analizie skuteczności klinicznej pazopanibu w porównaniu do placebo uwzględniono dane z badania klinicznego VEG105192, będącego próbą z randomizacją oraz podwójnym zaślepieniem. Badanie to zostało opisane w publikacji *Sternberg 2010* oraz doniesieniu konferencyjnym *Sternberg 2010a*, prezentującym końcowe wyniki analizy przeżycia całkowitego. Z kolei dodatkowe wyniki dotyczące jakości życia zaprezentowano w publikacji *Cella 2012*. 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 wolne od 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, 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 załączniku.

2.5.4.1 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 przeprowadzona na podstawie 176 przypadków 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 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). Analiza w podgrupie chorych wcześniej nieleczonych dała podobny wynik, HR = 0,74 (95% CI: 0,47; 1,15), w przypadku cenzorowania w momencie *cross-over* 0,66 (95% CI: 0,40; 1,10). 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 – wszystkie te dane zebrano w tabeli poniżej.

The table content is completely redacted with black bars.

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 HR zgonu, zarówno w podziale na I linię leczenia, jak również w populacji ogólnej, a także w podziale na analizę interim oraz analizę końcową – dane te zebrano w tabeli poniżej.

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

Źródło	Rodzaj analizy	Wynik
I linia leczenia – wyniki analizy interim		
GSK 2010	Populacja ITT, log-rank/estymator Pike’a, niekorygowane o wartości wyjściowe za wyjątkiem stratyfikacji względem wyjściowego ECOG	0,74 (0,47; 1,15); $p = 0,079^{\wedge}$
GSK 2010	Populacja ITT, model Coxa, niekorygowany o wartości wyjściowe	0,752 (0,491; 1,153); $p = 0,1909^*$
GSK 2010	Populacja ITT, model Coxa, skorygowany względem charakterystyk wyjściowych	0,524 (0,336; 0,817) $p = 0,0043^{**}$
GSK 2010	Chorzy cenzorowani w momencie cross-over, log-rank/estymator Pike’a, niekorygowane o wartości wyjściowe za wyjątkiem stratyfikacji względem wyjściowego ECOG	0,66 (0,40; 1,10); $p = 0,037^*$
GSK 2010	Chorzy cenzorowani w momencie cross-over,	0,683 (0,426; 1,093);

Źródło	Rodzaj analizy	Wynik
	model Coxa, niekorygowany o wartości wyjściowe	p = 0,1123*
GSK 2010	Chorzy cenzorowani w momencie cross-over, model Coxa, skorygowany względem charakterystyk wyjściowych	0,508 (0,312; 0,825); p = 0,0062**
GSK 2010	Model regresji Coxa z cross-over jako kowariatą zależną od czasu, niekorygowany o wartości wyjściowe	0,684 (0,428; 1,095); p = 0,1137*
GSK 2010	Model regresji Coxa z cross-over jako kowariatą zależną od czasu, skorygowany względem charakterystyk wyjściowych	0,517 (0,319; 0,837); p = 0,0073**
GSK 2010	Metoda IPCW, model Coxa, skorygowany względem charakterystyk wyjściowych	0,450 (0,280; 0,721); p = 0,0009*
GSK 2010	Metoda RPSFT, model Coxa, nie korygowany o wartości wyjściowe	0,345 (0,086; 1,276)
GSK 2010	Metoda RPSFT, model Coxa, korygowany o wartości wyjściowe	0,206 (0,054; 0,593)
PAI 2009	Chorzy cenzorowani w momencie cross-over, wieloczynnikowe dopasowanie wobec charakterystyk wyjściowych, model Coxa (nie wiadomo jednak, czy dane dotyczą analizy końcowej czy <i>interim</i>)	0,53 (0,33; 0,86); p = 0,010
I linia leczenia – wyniki analizy końcowej		
Kilonzo 2010	Metoda RPSFT, skorygowana o charakterystyki wyjściowe	0,310 (0,073; 1,715); p = 0,194
Kilonzo 2010	Metoda RPSFT ważona, niekorygowana o czynniki wyjściowe	0,501 (0,136; 2,348); p = 0,548
Kilonzo 2010	Podgrupa chorych z brakiem innej terapii niż ta w badaniu po jego zakończeniu, log-rank/Pike niekorygowane o czynniki wyjściowe	0,300 (0,150; 0,620); p < 0,001
Kilonzo 2010	Podgrupa chorych z brakiem innej terapii niż ta w badaniu po jego zakończeniu, wyłączając chorych pozostających wciąż na terapii stosowanej w badaniu, log-rank/Pike, niekorygowane o czynniki wyjściowe	0,380 (0,200; 0,720); p < 0,001
Kilonzo 2010	Chorzy potencjalnie kwalifikujący się do innej terapii niż ta w badaniu po jego zakończeniu, jednak decydujący się takiej terapii nie otrzymać, log-rank/Pike, niekorygowane o czynniki wyjściowe	0,380 (0,170; 0,820); p < 0,001
Kilonzo 2010	Populacja ITT, log-rank/estymator Pike'a, niekorygowane o wartości wyjściowe za wyjątkiem stratyfikacji względem wyjściowego ECOG	1,01 (0,72; 1,42); p = 0,525
Kilonzo 2010	Populacja ITT, regresja Coxa, niekorygowana o wartości wyjściowe	1,027 (0,728; 1,447); p = 0,8812
Kilonzo 2010	Chorzy cenzorowani w momencie cross-over lub rozpoczęcia innej terapii przeciwnowotworowej,	0,797 (0,493; 1,289);

Źródło	Rodzaj analizy	Wynik
	regresja Coxa niekorygowana o wartości wyjściowe	p = 0,3553
<i>Kilonzo 2010</i>	Chorzy cenzorowani w momencie cross-over lub rozpoczęcia innej terapii przeciwnowotworowej, regresja Coxa skorygowana o wartości wyjściowe	0,640 (0,390; 1,049); p = 0,0769
<i>Kilonzo 2010</i>	Populacja ITT, regresja Coxa, skorygowana o wartości wyjściowe	0,859 (0,602; 1,223); p = 0,3985
<i>Kilonzo 2010</i>	Metoda IPCW, skorygowana o charakterystyki wyjściowe	0,642 (0,266; 1,248); p = 0,160
Populacja ogólna – wyniki analizy interim		
<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 cross-over, 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, 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

* wartość p nie korygowana dla analizy *interim*;

[^] wynik nieistotny wg kryteriów analizy *interim*.

2.5.4.2 Przeżycie wolne od progresji choroby

W badaniu VEG105192 przeżycie wolne od 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 przedstawiono wyniki dla przeżycia wolnego od 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 wolnego od progresji choroby. Dane dotyczące opisywanego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej; istotne statystycznie wartości hazardu względnego dla porównania pazopanibu z placebo przedstawiono pogrubioną czcionką.

Tabela 21. Przeżycie wolne od 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 wcześniej nie leczeni (I linia)		155**	b.d./78
Mediana czasu przeżycia bez progresji, w miesiącach			
Populacja ogólna		9,2	4,2
Pacjenci wcześniej nie leczeni (I linia)		11,1	2,8
Hazard względny HR (95% CI); p			
Populacja ogólna		0,46 (0,34; 0,62); p < 0,0001	
Pacjenci wcześniej nie leczeni (I linia)	analiza w oparciu o datę wizyty kontrolnej	0,40 (0,27; 0,60); p < 0,0001	
	analiza w oparciu o datę wykonania zdjęcia radiologicznego	0,36 (0,24; 0,55)	

* Wyniki w oparciu o ocenę progresji wykonane przez niezależną, zaślepią 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 wolnego od progresji choroby u stosujących go pacjentów w porównaniu z tymi otrzymującymi placebo – 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; 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 wcześniej nie leczeni (I linia): W tej subpopulacji, podobnie jak obserwowano w populacji ogólnej, stosowanie pazopanibu wiązało się z wydłużeniem czasu bez progresji choroby w stosunku do braku terapii (grupa placebo), przy czym efekt ten był bardziej wyraźny; mediana czasu przeżycia bez progresji u pacjentów leczonych pazopanibem wyniosła 11,1 miesiąca w porównaniu do 2,8 miesiąca w grupie placebo. Pazopanib istotnie wydłużał czas przeżycia wolnego od progresji choroby – hazard względny wystąpienia tego zdarzenia (progresji choroby), obliczony na podstawie daty wizyty kontrolnej (z ang. „visit date”), w grupie pazopanibu względem grupy otrzymującej placebo wyniósł 0,40 (95% CI: 0,27; 0,60) i był istotny statystycznie ($p < 0,0001$). Również analiza wykonana w oparciu o datę wykonania zdjęcia radiologicznego (z ang. „scan date”) wskazywała na istotnie mniejsze ryzyko progresji choroby u chorych leczonych pazopanibem niż placebo, HR = 0,36 (95% CI: 0,24; 0,55) (dane dostarczone przez Podmiot Odpowiedzialny, PAI 2009).

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 bez 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 wolnego od 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 wolne od 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)		

2.5.4.3 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.

2.5.4.3.1 Ocena odpowiedzi na leczenie

W tabeli poniżej przedstawiono liczbę oraz odsetek pacjentów, którzy uzyskali poszczególny rodzaj 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).

2.5.4.3.2 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 w subpopulacji 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 wcześniej nie leczeni (I linia)	49	155	32% (24,3; 38,9)	3	78	4% (0,0; 8,1)	11,56 (3,49; 59,66)	4 (3; 6)

* 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 wcześniej nie leczeni (I linia): Podobnie jak w przypadku populacji ogólnej, większy odsetek pacjentów uzyskujących ogólną odpowiedź na leczenie obserwowano w grupie leczonej pazopanibem – 32% w porównaniu do 4% w grupie placebo. Obserwowane różnice były znamienne – pacjenci leczeni pazopanibem charakteryzowali się większą szansą uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie: OR = 11,56 (95% CI: 3,49; 59,66) i wynik ten był istotny statystycznie. Wskaźnik NNT wyniósł 4 (95% CI: 3; 6), więc lecząc 4 pacjentów pazopanibem należy spodziewać się jednego przypadku uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie więcej niż u pacjentów nie leczonych tym lekiem.

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 pierwszej 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 I linii leczenia			34% (95% CI: 26%; 41%)*			

* 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 I linii leczenia: 34% (95% CI: 26%; 41%).

2.5.4.3.3 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 VEG102616 również podano medianę czasu trwania odpowiedzi – wyniosła ona 68 tygodni.

2.5.4.4 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 (dla populacji ogólnej), 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 wcześniej nie leczeni (I linia)	67 (46,5 %)	36 (52,9 %)	p = 0,3832	0,73 (0,49; 1,10) p = 0,1345	0,75 (0,50; 1,13) p = 0,1698
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 wcześniej nie leczeni (I linia)	71 (49,0 %)	28 (40,0 %)	p = 0,2165	1,07 (0,69; 1,66) p = 0,7679	1,08 (0,70; 1,68) p = 0,727
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 wcześniej nie leczeni (I linia)	64 (44,4 %)	32 (47,1 %)	p = 0,7211	0,73 (0,48; 1,12) p = 0,1460	0,72 (0,47; 1,11) p = 0,1399

* 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. Istotnie 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. 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 znamienne 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.

2.5.5 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 wielośrodkową 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 badaniach 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 niepożdanymi 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%).

2.5.5.1 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.

2.5.5.2 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 statystycznie różnic w ocenie tego punktu końcowego pomiędzy badanymi grupami.

2.5.5.3 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 znamienne 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.

2.5.5.4 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)

Badanie	Pazopanib			Placebo			RR (95% CI)
	N	n	%	N	n	%	
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).

2.5.5.5 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

iz 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.

2.5.5.6 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 anoreksja utrata łaknienia; 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 łaknienia 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 łaknienia.

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

2.5.5.7 Wymioty

Poniższa tabela przedstawia liczby i odsetki pacjentów z odnotowanymi przypadkami wymiotów w badaniu VEG105192. Istotne 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 wystąpienia 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.

2.5.5.8 Zmęczenie

Dane odnośnie liczby oraz odsetków pacjentów, u których odnotowano przypadki zmęczenia, zestawiono w tabeli poniżej. Pogrubionym drukiem zaznaczono znamienne wyniki ryzyka 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 znamieny statystycznie.

2.5.5.9 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).

2.5.5.10 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)
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 wyniósł 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.

2.5.5.11 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.

2.5.5.12 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.

2.5.5.13 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.

2.5.5.14 Trombocytopenia

Dane odnośnie liczby oraz odsetków pacjentów, u których odnotowano przypadki trombocytopenii w badaniu VEG105192, zestawiono w tabeli poniżej. Pogrubionym drukiem zaznaczono znamienne wyniki 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 łaknienia w 3. lub 4. stopniu ciężkości między grupą pazopanibu, a grupą placebo: RR = 1,50 (95% CI: 0,22; 10,43).

2.5.5.15 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.

2.5.5.16 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 znamienego 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.

2.5.5.17 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 znamiennej różnicy 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.

2.5.5.18 Zgony związane ze stosowanym leczeniem

Dane na temat liczby zgonów związanych ze stosowanym leczeniem odnotowane w badaniu VEG105192 przedstawia poniższa tabela. Pogrubionym drukiem zaznaczono znamiennej ryzyko względne 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.

2.5.5.19 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	Jakiegokolwiek stopień ciężkości				3. lub 4. stopień ciężkości			
	Pazopanib N = 290		Placebo N = 145		Pazopanib N = 290		Placebo N = 145	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Wzrost poziomu ALT	152	53,0%	32	22,0%	35	12,0%*	2	1,0%*
Wzrost poziomu 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%*

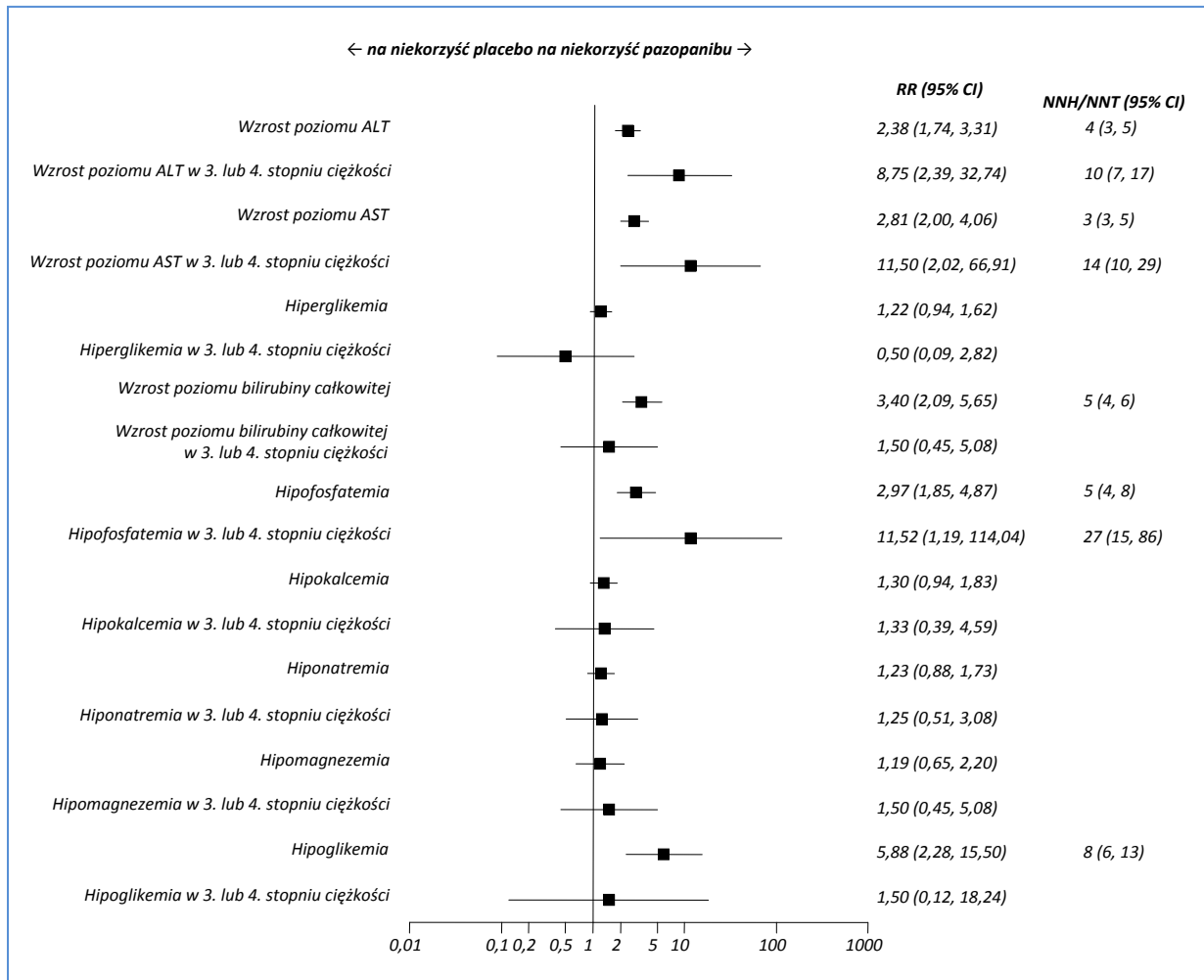
* Obliczone na podstawie dostępnych danych;

** 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 poziomu ALT (53% chorych), wzrost poziomu 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 poziomu ALT (12% chorych), wzrost poziomu 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/NNT 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 względne wystąpienia **wzrostu poziomu 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 poziomu ALT, natomiast zastosowanie pazopanibu zamiast placebo u 3 chorych będzie skutkowało wystąpieniem 1 dodatkowego przypadku wzrostu poziomu AST.

Większe ryzyko wystąpienia w grupie pazopanibu w porównaniu do grupy placebo było znamienne statystycznie również dla **wzrostu poziomu ALT w 3. lub 4. stopniu ciężkości**: RR = 8,75 (95% CI: 2,39; 32,74), **wzrostu poziomu 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 poziomu ALT w 3. lub 4. stopniu ciężkości będzie następstwem leczenia pazopanibem zamiast placebo 10 pacjentów, w postaci wzrostu poziomu 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.

2.5.5.1 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	Jakiegokolwiek 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%)
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-stopą	Poniżej 3* (< 1%)		17* (6%)
Zakrzepica zatorowa tętnic	9* (3%)		12* (4%)

Działanie niepożądane	Liczba chorych u których wystąpiło dane działanie niepożądane (%) N = 290		
	Stopień 3	Stopień 4	Jakikolwiek stopień ciężkości
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 pacjentów, 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 badań dotyczących pazopanibu na podstawie abstraktów z doniesień konferencyjnych

2.6.1 Opis metodyki, wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna, oraz charakterystyka procedur zastosowanych u osób badanych

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono trzy abstrakty konferencyjne (nie opublikowane w postaci pełnotekstowej) przedstawiające wyniki 3 badań dotyczących zastosowania pazopanibu w I lub I i II linii w leczeniu zaawansowanego RCC. Próba *PANTHER* opisana w doniesieniu *Boleti 2012* jest badaniem prospektywnym II fazy bez grupy kontrolnej. Z kolei abstrakty *Goodman 2010* i *Wolter 2011* prezentują dane z badań retrospektywnych.

Próba *PANTHER* oceniała prospektywnie efektywność pazopanibu w I linii leczenia u chorych na przerzutowego raka nerkowokomórkowego przed planowaną nefrektomią.

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, więc założono że chorzy byli leczeni w I, II bądź obu liniach), natomiast abstrakt *Wolter 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 włączonej do badań oceniających stosowanie pazopanibu w poszczególnych liniach leczenia chorych na RCC; badania przedstawione w postaci abstraktów z doniesień konferencyjnych.

Doniesienie konferencyjne	Opis metodyki	Wyjściowe charakterystyki kliniczne oraz demograficzne osób badanych	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane
I linia leczenia			
<i>PANTHER</i> (<i>Boleti 2012</i>)	<ul style="list-style-type: none"> prospektywne badanie II fazy bez grupy kontrolnej włączano chorych z zaawansowanym RCC wcześniej nieleczonych z planowanym zabiegiem nefrektomii ocena wstępna badania dwuetapowego wg <i>Simon 2 stage design</i> 	<ul style="list-style-type: none"> N = 34 u części chorych wykonano FDG-PET oraz DCEMRI nie przedstawiono wyjściowej charakterystyki włączonych pacjentów 	<ul style="list-style-type: none"> pazopanib przez 12-14 tygodni leczenie przerywano na co najmniej 16 dni przed zabiegiem nefrektomii

Doniesienie konferencyjne	Opis metodyki	Wyjściowe charakterystyki kliniczne oraz demograficzne osób badanych	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane
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

Do badania *PANTHER* prezentującego dane na temat skuteczności i bezpieczeństwa pazopanibu w pierwszej linii leczenia włączono 34 pacjentów. Nie przedstawiono szczegółowych charakterystyk pacjentów uczestniczących w badaniu – podano jedynie, że w próbie uwzględniono chorych z zaawansowanym RCC z zaplanowaną nefrektomią.

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 jednym włączonym abstrakcie – w próbie *PANTHER*. 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
I linia leczenia		
<i>PANTHER</i> (Boleti 2012)	<ul style="list-style-type: none"> • kliniczna korzyść wg RECIST: n = 30 (88%) • częściowa odpowiedź wg RECIST: 21% • u chorych z miejscową progresją choroby guz wciąż był operacyjny • zabieg nefrektomii: n = 25 (74%) • przyczyny niewykonania zabiegu nefrektomii: wybór chorego (n = 5, 15%*) i progresja choroby (n = 4, 12%*) 	<ul style="list-style-type: none"> • u jednego (4%) chorego stwierdzono opóźnione gojenie ran, krwawienie pooperacyjne oraz zgon pooperacyjny • mediana czasu utraty krwi, hospitalizacji oraz trwania operacji wyniosły odpowiednio: 350 ms, 7 dni i 180 min
I i II linia leczenia lub brak informacji o linii leczenia		
<i>Goodman 2010</i>	<ul style="list-style-type: none"> • nie przedstawiono oceny skuteczności 	<ul style="list-style-type: none"> • ALT $\geq 3 \times$ GGN: 106 (18%) • ALT $\geq 8 \times$ GGN: 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 lub brak danych, a 3 zmarło w wyniku progresji nowotworu • u 32 (30%) pacjentów podczas kontynuowania leczenia ponownie nie wystąpiła 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
<i>Wolter 2011</i>	<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%) – nasilenie stopnia 1. 15 chorych, nasilenie stopnia 2. 10 i nieznanie 1

Doniesienie konferencyjne	Ocena skuteczności	Ocena bezpieczeństwa
		<ul style="list-style-type: none">nie odnotowano poważnego upośledzenia funkcji tarczycy

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W przypadku badania *PANTHER* dotyczącego I linii leczenia pazopanibem zaobserwowano, że korzyść kliniczna oceniana wg RECIST wystąpiła u 88% chorych, zaś odpowiedź częściowa u 21%. Stwierdzono także, że pazopanib może być stosowany bezpiecznie przed zabiegiem nefrektomii, choć autorzy zaobserwowali jeden przypadek zgonu pooperacyjnego.

W badaniach *Goodman 2010* i *Wolter 2011* odnotowano natomiast, że częstość występowania dysfunkcji tarczycy podczas stosowania pazopanibu była niska (4%) i w żadnym przypadku dysfunkcje te nie były poważne. Zaburzenia biochemiczne wątroby były typowe dla pierwszych 4 miesięcy leczenia, w większości były odwracalne i istniała szansa, że mogą nie wystąpić podczas powtórnego rozpoczęcia terapii pazopanibem. Ryzyko pojawienia się niewydolności wątroby było małe (około 1:1000).

2.6.3 Badanie *PISCES*

Dodatkowo odnaleziono informacje na temat badania *PISCES*, będącego próbą kliniczną fazy III z randomizacją, podwójnym zaślepieniem i placebo, prowadzoną w układzie naprzemiennym. W badaniu tym bezpośrednio porównywano pazopanib z sunitynibem. [REDACTED]

[REDACTED] Wyniki te zostały zaprezentowane na 12 konferencji *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) w czerwcu 2012 r.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 52. Opis metodyki, populacji i interwencji badania PISCES; dodatkowe materiały otrzymane od Podmiotu Odpowiedzialnego.

Badanie PISCES		
T	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
T	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
T	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

2.6.3.1 Skuteczność kliniczna

[Redacted text block]

Tabela 53. Wyniki oceny preferencji; badanie PISCES; dodatkowe materiały otrzymane od Podmiotu Odpowiedzialnego.

Badanie	Ocena preferencji
-	[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 54. Wyniki oceny odpowiedzi na leczenie; badanie PISCES; dodatkowe materiały otrzymane od Podmiotu Odpowiedzialnego.

Doniesienie konferencyjne	Ocena odpowiedzi na leczenie
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 55. Wyniki oceny jakości życia; badanie PISCES; dodatkowe materiały otrzymane od Podmiotu Odpowiedzialnego.

Ocena jakości życia						
[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Ocena jakości życia									
Leczenie	Zmiana od wartości wyjściowej	Zmiana od wartości wyjściowej	Zmiana od wartości wyjściowej	Zmiana od wartości wyjściowej		Zmiana od wartości wyjściowej	Zmiana od wartości wyjściowej	Zmiana od wartości wyjściowej	Zmiana od wartości wyjściowej
Votrient®									
Porównanie									
Votrient®									
Porównanie									
Votrient®									
Porównanie									
Votrient®									
Porównanie									
Votrient®									
Porównanie									
Votrient®									
Porównanie									
Votrient®									
Porównanie									
Votrient®									
Porównanie									
Votrient®									
Porównanie									
Votrient®									
Porównanie									
Votrient®									
Porównanie									
Votrient®									
Porównanie									
Votrient®									
Porównanie									
Votrient®									
Porównanie									
Votrient®									
Porównanie									
Votrient®									
Porównanie									

[Redacted text]

2.6.3.2 Bezpieczeństwo

[Redacted text]

Tabela 56. Wyniki oceny bezpieczeństwa – 10 najczęstszych działań niepożądanych dla obu leków; badanie PISCES; dodatkowe materiały otrzymane od Podmiotu Odpowiedzialnego

Ocena bezpieczeństwa			
Działanie niepożądane	Pazopanib (n = 153)	Sunitynib (n = 148)	RR (95% CI)*
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Tabela 57. Wyniki oceny bezpieczeństwa – najczęstsze poważne działania niepożądane dla obu leków (przynajmniej u 1% chorych w jednej z grup); badanie PISCES; dodatkowe materiały otrzymane od Podmiotu Odpowiedzialnego.

Ocena bezpieczeństwa			
Poważne działanie niepożądane**	Pazopanib (n = 153)	Sunitynib (n = 148)	RR (95% CI)*
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

Tabela 58. Redukcja dawki oraz przerwania leczenia; badanie PISCES; dodatkowe materiały otrzymane od Podmiotu Odpowiedzialnego.

		Ocena bezpieczeństwa		
		Pazopanib N = 153	Sunitynib N = 148	RR (95% CI)*
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 59. Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych; badanie PISCES; dodatkowe materiały otrzymane od Podmiotu Odpowiedzialnego.

	Ocena bezpieczeństwa		
	Pazopanib	Sunitynib	RR (95% CI)*
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

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 60. Liczby i odsetki pacjentów z poszczególnymi działaniami niepożądanymi; *Hawkins 2009*.

<i>Hawkins 2009</i>	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 poziomu 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 odnalezionej 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 61. Liczby i odsetki pacjentów z poszczególnymi działaniami niepożądanymi; VEG105192 (Sternberg 2010) i VEG102616 (Hutson 2010).

Rodzaj działania niepożądanego	VEG105192 (N = 290)				VEG102616 (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 stężenia ALT	152	53,0	35	12,0*	32	14,0	14	6,0*	32% (3%; 72%)	9% (4%; 16%)
Wzrost stężenia AST	152	53,0	23	8,0*	28	12,0	9	4,0*	31% (2%; 73%)	6% (3%; 10%)
Wzrost stężenia 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)				VEG102616 (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 poziomu 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 łąknienia, wymiotów, leukopenii, neutropenii, trombocytopenii oraz hiponatremii. Częściej w badaniu VEG105192 występował wzrost aktywności ALT i AST oraz wzrost stężenia 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%), 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, jądłowstręt, 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 2012*).

Tabela 62. 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-skórna	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%)	0
		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
	Bardzo często	Uczucie zmęczenia	139 (24%)	16 (3%)	0
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Osłabienie	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 n (%)	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 63. 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 64. 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 poziomu ALT	53	10	2	22	1	0
Wzrost poziomu 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 poziomu 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 poziomu 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 moczowopłciowego. 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 niedokrwieny atak serca, udar i zawał niedokrwieny, 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 niedokrwieny. 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*).

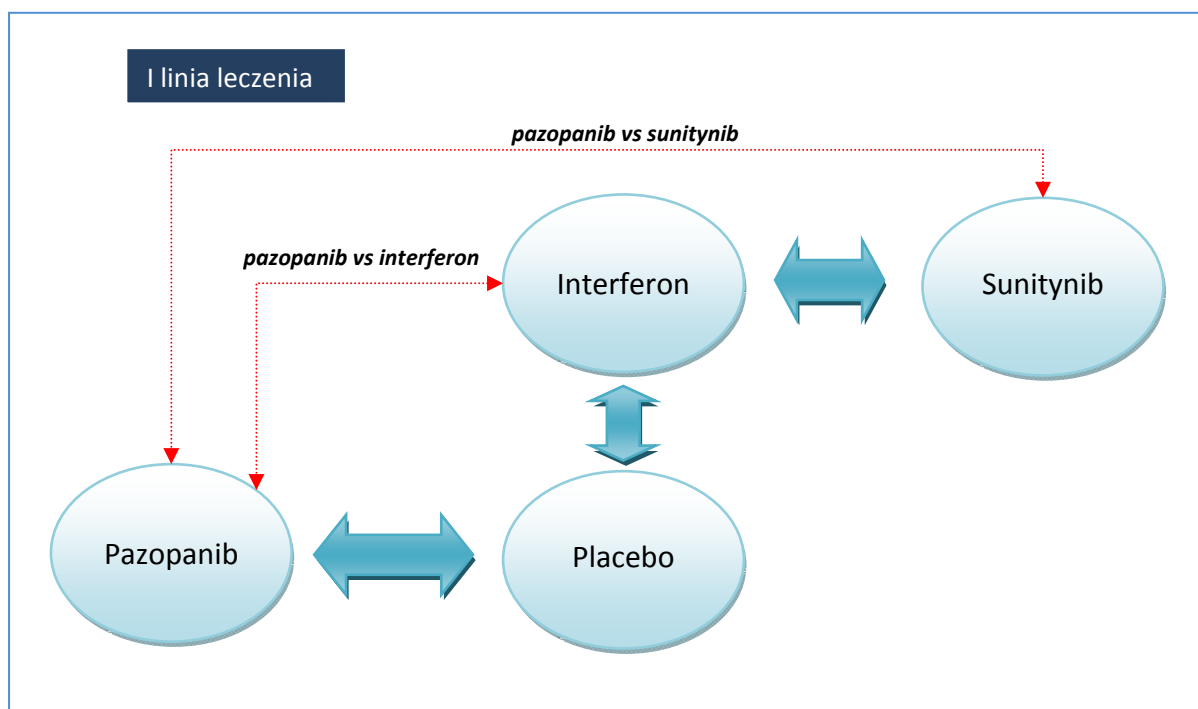
Data ostatniego wyszukiwania do 8 kwietnia 2012 roku.

2.11 Porównanie pośrednie

W celu porównania skuteczności oraz bezpieczeństwa pazopanibu z interferonem oraz innymi lekami celowanymi molekularnie, przeprowadzono porównanie pośrednie, które w pierwszej linii leczenia objęło: pazopanib vs interferon (wspólny komparator stanowiło placebo), oraz pazopanib vs sunitynib (wspólnym komparatorem był interferon – po stronie pazopanibu wykorzystano dane z porównania pośredniego pazopanibu z interferonem). Wyniki oceny poszczególnych porównań bezpośrednich – sunitynib vs interferon i interferon vs kontrola 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 wolnego od 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 interferon. W przypadku tego porównania, po stronie pazopanibu wykorzystano dane z badania *VEG105192*, natomiast po stronie interferonu rozpatrywano 5 prób klinicznych z randomizacją: *Steineck 1990*, *Kriegmair 1995*, *Pyrhönen 1999*, *MRC RE-01 (Ritchie 1999)* oraz *PERCY (Negrier 2007)*. Badania te nie porównywały interferonu z placebo, lecz z kontrolą (medroksyprogesteron oraz winblastyna), która została uznana za równoważną placebo. Pierwsze trzy próby kliniczne oceniały stosunkowo niewielką populację pacjentów (60, 89 oraz 160), natomiast badania *MRC RE-01* oraz *PERCY* włączały odpowiednio 335 oraz 245 pacjentów (dla badania *PERCY* – suma w grupie interferonu oraz medroksyprogesteronu; całkowita liczba pacjentów wynosiła 492). Łącznie, w badaniach tych w interesujących ramionach oceniono 889 pacjentów. We wszystkich włączonych próbach klinicznych oceniano pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym, którzy nie otrzymywali wcześniejszego leczenia (pacjenci w I linii leczenia). Średnia mediana wieku włączonych pacjentów wyniosła około 60 lat, większość z nich stanowili mężczyźni (około 70%). W przypadku porównania pośredniego w obliczeniach wykorzystano metaanalizę danych z tych badań.

Pazopanib vs sunitynib. W tym porównaniu pośrednim dane po stronie pazopanibu stanowił wynik jego porównania pośredniego z interferonem (przez placebo), natomiast po stronie sunitynibu wykorzystano dane z badania *Motzer 2007*, które porównywało bezpośrednio sunitynib z interferonem. Badanie to było dużą próbą kliniczną (750 pacjentów) z randomizacją, oceniającą skuteczność oraz bezpieczeństwo sunitynibu w porównaniu do interferonu u pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, w I linii leczenia. W badaniu tym, podobnie jak w badaniach włączonych do porównania pośredniego pazopanib vs interferon, większość włączonych pacjentów stanowili mężczyźni (około 70%), natomiast mediana wieku wynosiła około 60 lat.

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

Tabela 65. 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>Steineck 1990</i>	1	Brak	27.01.1983 – 9.09.1985 (włączanie pacjentów) do 1.02.1986	Octan medroksyprogesteronu	bd.

Badanie	Punktacja Jadad	Zaślepienie	Okres obserwacji	Grupa kontrolna	Liczba ośrodków
<i>Kriegmair 1995</i>	3	Brak	Średni okres obserwacji: 9 miesięcy (grupa IFN- α + VBL); 6,3 miesiąca (grupa kontrolna)	Octan medroksyprogesteronu	bd.
<i>Pyrhönen 1999</i>	2	Brak	12 miesięcy (lub do momentu wystąpienia progresji choroby)	winblastyna	3
<i>MRC RE-01</i>	3	Brak	Od lutego 1992 do 30 listopada 1997	Octan medroksyprogesteronu	31
<i>PERCY</i>	3	Brak	Od stycznia 2000 do lipca 2004	Octan medroksyprogesteronu	44
<i>Motzer 2007</i>	3	Brak	Randomizacja: Sierpień 2004 – październik 2005.	Interferon α -2a	101

Wszystkie analizowane badania były próbami klinicznymi z randomizacją, jednak nie we wszystkich zastosowano zaślepienie – obecne było jedynie w badaniu *VEG105192*, oceniającym pazopanib wobec placebo. To badanie otrzymało również najwyższą ocenę Jadad (5 punktów), co świadczy o jego wysokiej jakości – w porównaniu z nim pozostałe badania uwzględniane w porównaniu pośrednim charakteryzowały się dużo niższą jakością, uzyskując przeważnie 3 punkty w tej skali. Różnice w ocenie wynikają z braku zaślepienia w tych badaniach, natomiast w przypadku prób uzyskujących najniższe wyniki, *Steineck 1990* oraz *Pyrhönen 1999* (Jadad odpowiednio 1 oraz 2 punkty) dodatkowo nie przedstawiono opisu randomizacji (*Steineck 1990*, *Pyrhönen 1999*) oraz informacji o utracie chorych z badania (*Steineck 1990*). Brak zaślepienia może obniżyć wiarygodność przeprowadzonych porównań pośrednich, szczególnie w przypadku punktów końcowych ocenianych subiektywnie. W większości badań dane odnośnie analizowanych chorych oceniano w okresie około roku, jednak nie precyzowano konkretnego okresu obserwacji (za wyjątkiem badania *Pyrhönen 1999*), co wynika z charakteru badań nad nowotworami, gdzie dane zbiera się zwykle do momentu wystąpienia określonej liczby zgonów lub progresji. We wszystkich badaniach obecna była grupa kontrolna, jednak placebo zastosowano tylko w badaniu *VEG105192*. W przypadku pozostałych badań w grupie kontrolnej obecna była substancja uznana za równoważną placebo, co może mieć wpływ na możliwość odniesienia wyników pomiędzy tymi badaniami, jednak efekt ten powinien być minimalny z uwagi na zbliżoną do placebo efektywność leków użytych w tych grupach kontrolnych. Wszystkie badania, w któ-

rych zamieszczono informacje na temat liczby ośrodków uczestniczących w eksperymencie, były próbami wieloośrodkowymi.

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

Tabela 66. Zestawienie ważniejszych kryteriów włączenia oraz wykluczenia chorych w poszczególnych badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim.

Badanie / Kryterium	VEG105192	Steineck 1990	Kriegmair 1995	Pyrhönen 1999	MRC RE-01	PERCY	Motzer 2007
Rodzaj nowotworu	Zaawansowany rak nerki	Zaawansowany rak nerki	Zaawansowany rak nerki	Zaawansowany rak nerki	Zaawansowany rak nerki	Zaawansowany rak nerki	Zaawansowany rak nerki
Wymogi odnośnie wcześniejszej terapii	Chorzy wcześniej nieleczeni systemowo, lub otrzymujący wcześniejszą terapię cytokinami	Chorzy wcześniej nieleczeni systemowo (przed zmianą protokołu wymagano wcześniejszej nefrektomii), dopuszczano wcześniejszą radioterapię	Chorzy wcześniej nieleczeni systemowo, wcześniejsza nefrektomia, brak wcześniejszej radioterapii	Chorzy nie mogli mieć wcześniejszej radioterapii obejmującej więcej niż 25% rezerw szpiku kostnego	Nie podano	Chorzy wcześniej nieleczeni systemowo	Chorzy wcześniej nieleczeni systemowo
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 Nowotwór w całości lub w przewadze o histologii jasnokomórkowej 	<ul style="list-style-type: none"> dorośli choroba potwierdzona cytologicznie lub histologicznie przewidywana dalsza długość życia > 12 tygodni 	<ul style="list-style-type: none"> choroba mierzalna choroba potwierdzona cytologicznie lub histologicznie stopień sprawności ≤ 2 (kryteria WHO) 	<ul style="list-style-type: none"> wiek < 75 lat choroba potwierdzona cytologicznie lub histologicznie stopień sprawności ECOG 0-2 choroba mierzalna, bądź niemierzalna ale podlegająca ocenie przewidywana dalsza długość życia > 3 miesiące 	<ul style="list-style-type: none"> stopień sprawności ECOG 0-2 choroba mierzalna 	<ul style="list-style-type: none"> dorośli choroba potwierdzona cytologicznie lub histologicznie więcej niż 1 organ zajęty przez przerzuty (chorzy ze sprawnością ≥ 80% wg Kranofskyego) 1 organ zajęty przez przerzuty (chorzy ze sprawnością < 80% wg Kranofskyego) 	<ul style="list-style-type: none"> dorośli choroba potwierdzona histologicznie choroba mierzalna stopień sprawności ECOG 0-1 nowotwór musiał zawierać komponentę jasnokomórkową
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> nieprawidłową czynność układu hematologicznego, nerek oraz 	<ul style="list-style-type: none"> nieprawidłową czynność układu hematologicznego 	<ul style="list-style-type: none"> nieprawidłową czynność układu 	<ul style="list-style-type: none"> inne nowotwory przerzuty do mózgu 	<ul style="list-style-type: none"> nie przedstawiono 	<ul style="list-style-type: none"> Nieprawidłowa czynność wątroby oraz nerek 	<ul style="list-style-type: none"> nieprawidłowa czynność wątroby,

Badanie Kryterium	VEG105192	Steineck 1990	Kriegmair 1995	Pyrhönen 1999	MRC RE-01	PERCY	Motzer 2007
	<p>wątroby;</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 	<p>go, nerek oraz wątroby</p>	<p>hematologicznego, nerek oraz wątroby</p> <ul style="list-style-type: none"> • inne nowotwory • niewydolność serca (> 2 stopnia wg NYHA) • ciąża • obustronne lezje 	<ul style="list-style-type: none"> • nieprawidłową czynność układu hematologicznego, nerek oraz wątroby • poważne schorzenia towarzyszące 		<ul style="list-style-type: none"> • radioterapia w ciągu 6 tygodni przed randomizacją • przerzuty do mózgu • niekontrolowane schorzenia serca • aktywne zakażenia • obecne leczenie kortykosteroidami 	<p>serca, nerek, układu krwiotwórczego oraz mechanizmu krzepnięcia krwi</p> <ul style="list-style-type: none"> • przerzuty do mózgu • niekontrolowane nadciśnienie tętnicze • poważne zdarzenia sercowe lub choroby w ciągu roku poprzedzającego badanie

Ogółem, wszystkie badania oceniały chorych z zaawansowanym rakiem nerki, w tym również takich, u których obecne były przerzuty. W badaniach *VEG105192* oraz *Motzer 2007* zaznaczono, że nowotwór musiał zawierać komponentę jasnokomórkową (w przypadku pierwszego z tych badań, musiała stanowić większość histologii nowotworu), z kolei w próbie *PERCY* zaznaczono że uwzględniano nowotwory o każdej histologii. W pozostałych badaniach typ histologiczny nowotworu nie został dokładnie sprecyzowany. Ponadto, we wszystkich badaniach włączeni chorzy nie otrzymywali wcześniej leczenia systemowego (wyjątek stanowiło badanie *VEG105192*, gdzie włączono zarówno chorych wcześniej nieleczonych, jak również tych po niepowodzeniu terapii cytokinami, jednak w badaniu zaprezentowano osobne wyniki dla obu tych grup, oraz badanie *Pyrhönen 1999*, gdzie pojedynczy chorzy otrzymywali wcześniej leczenie systemowe, jednak ich odsetek w całym badaniu był znikomy) – co prawda w badaniu *MRC RE-01* nie zaznaczono tego faktu wyraźnie, jednak dane z opracowań wtórnych analizowanych w niniejszym raporcie wskazują jednoznacznie, że uczestniczyli w nim chorzy leczeni w I linii. Pozostałe kryteria odnośnie populacji również były zgodne pomiędzy analizowanymi badaniami i najczęściej wymagano dorosłych osób, potwierdzenia nowotworu za pomocą badania histologicznego lub cytologicznego, z mierzalnymi chorobami i ogólnie dobrym stanem sprawności, bez upośledzenia czynności wątroby, nerek oraz układu hematologicznego. Nie stwierdzono zatem, by kryteria doboru chorych w poszczególnych badaniach mogły ograniczać możliwość porównania pośredniego pomiędzy nimi.

W tabeli poniżej zestawiono liczbę badań oraz charakterystykę pacjentów włączonych do każdej ze stron porównania pośredniego. Dla badań po stronie interferonu, charakterystyki chorych uśredniono (średnia ważona). W przypadku mediany wieku podano średnie ważone wartości obliczone dla każdej ze stron porównania.

Tabela 67. Zestawienie parametrów oraz podstawowych charakterystyk pacjentów w badaniach włączonych do każdej ze stron porównania pośredniego.

Parametr	Obie linie leczenia		I linia leczenia	
	Pazopanib vs placebo	Interferon vs kontrola*	Sunitynib vs interferon	
Liczba badań	1	5	1	
Łączna liczba pacjentów	435	1136**	750	
Liczba mężczyzn (%)	307 (70,57%)	805 (70,86%)	536 (71,47%)	
Mediana wieku	59,33	61,57***	60,5	
Stopień sprawności – pacjenci z punktacją 0 w skali ECOG (%)	183 (42,07%)	285^ (28,88%)	460 (61,33%)	
Stopień sprawności – pacjenci z punktacją 1 w skali ECOG (%)	252 (57,93%)	579^ (58,66%)	290 (38,67%)	
Stopień sprawności – pacjenci z punktacją 2 w skali ECOG (%)	0 (0,00%)	145^^ (13,48%)	0 (0,00%)	
Wcześniejsza nefrektomia (%)	385 (88,51%)	615^^^ (94,33%)	675 (90,00%)	

* w przypadku publikacji *Negrier 2007*, przedstawiono informacje dla porównania interferon vs brak interferonu;

** w przypadku badania *MRC RE 01*, wykorzystano liczebności przedstawione w publikacji *Ritchie 1999*,

*** bez publikacji *Ritchie 1999*, gdzie nie podano tego typu danych;

^ bez publikacji *Steineck 1990* oraz *Kriegmair 1995*, gdzie nie podano tego typu danych;

^^ bez publikacji *Steineck 1990*, gdzie nie podano tego typu danych;

^^^ dane jedynie dla publikacji *Pyrhonen 1999* oraz *Negrier 2007*.

Badania różniły się liczbą analizowanych chorych – najwięcej włączono po stronie interferonu, N = 1136, co wynikało z uwzględnienia 5 badań klinicznych dla tego leku, w przeciwieństwie do pozostałych, ocenionych w pojedynczych badaniach. Po stronie sunitynibu liczba ocenianych chorych wyniosła 750, natomiast po stronie pazopanibu – 435. W przypadku oceny każdego z leków w badaniach uwzględniono podobny odsetek mężczyzn (około 70%), również wiek analizowanych chorych nie różnił się pomiędzy badaniami i jego mediana wynosiła około 60 lat. Niewielkie różnice obserwowano w stopniu sprawności analizowanych chorych – w przypadku sunitynibu większość chorych miała bardzo dobry stopień sprawności (ECOG 0, 61,33%), podczas gdy w przypadku pazopanibu oraz interferonu większość chorych miała dobry stan sprawności (ECOG 1). W przypadku prób oceniających pazopanib oraz sunitynib nie uwzględniano chorych z gorszym stopniem sprawności niż 0 lub 1, natomiast w badaniach oceniających interferon około 13% chorych miało stopień sprawności 2. W przypadku każdego z analizowanych leków, większość (około 90%) chorych miała wykonaną wcześniejszą nefrektomię.

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 pośrednie-

go – 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 przeprowadzona analiza *interim* nie osiągnęła kryteriów istotności wg kryteriów O’Brien-Fleminga. Dysponowano jednak danymi liczbowymi odnośnie wartości tego parametru, pochodzącymi z dodatkowych źródeł – przeglądu systematycznego złożonego przez GlaxoSmithKline do NICE w sprawie rekomendacji dla pazopanibu (*GSK 2010*), oraz materiałów dostarczonych przez Podmiot Odpowiedzialny (*PAI 2009*). Z uwagi na dużą liczbę możliwych oszacowań HR dla przeżycia całkowitego, zdecydowano się przeprowadzić porównania pośrednie zestawiając dane najbardziej zbliżone do siebie pod względem zastosowanych metod statystycznych.

Do analizy pośredniej bezpieczeństwa włączano te działania niepożądane, które wystąpiły w co najmniej jednym z analizowanych schematów terapii. Łącznie wykonano analizę pośrednią dla 50 działań niepożądanych (w przypadku zaburzeń parametrów hematologicznych brano pod uwagę: anemię, leukopenię, limfocytopenię, trombocytopenię, neutropenię). Ze względu na brak istotności statystycznej w przeprowadzonych analizach w niniejszym raporcie przedstawiono jedynie porównania pośrednie dla tych działań niepożądanych, które wystąpiły u co najmniej 5% chorych w co najmniej jednym z porównywanych ramion leczenia (lub 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. W przypadku, gdy analizowane działanie niepożądane występowało tylko w jednym z ramion porównania pośredniego, brakujące dane w drugim ramieniu imputowano za pomocą wartości ryzyka względnego obliczonego dla braku zdarzeń w obu rozpatrywanych grupach (interwencji oraz kontroli), z uwzględnieniem korekty Haldane’a (*Sweeting 2000*).

2.11.1 Pazopanib vs interferon (I linia) – porównanie pośrednie

2.11.1.1 Przeżycie całkowite

W porównaniu pazopanibu z interferonem, po stronie pazopanibu wykorzystano dane dla całkowitego przeżycia pochodzące z raportu złożonego przez firmę GSK do NICE (*GSK 2010*, dane dla analizy *interim*), oraz dokumentu przedstawiającego ocenę tego raportu wykonaną przez komisję ERG (z ang. *Evidence Review Group, Kilonzo 2010*), z materiałów dostarczonych przez Podmiot Odpowiedzialny (PAI 2009), uwzględniono również końcowe wyniki analizy przeżycia całkowitego przedstawione w doniesieniu konferencyjnym *Sternberg 2010a* (uwzględniono również dokładne dane przedstawione w prezentacji dotyczącej tego doniesienia). Wykorzystanie źródeł innych niż główna publikacja było konieczne, z uwagi na brak wyników oceny przeżycia całkowitego w tej publikacji. Ponieważ analiza przeżycia była zaburzona przez przechodzenie pacjentów z grupy placebo do grupy pazopanibu, wspomniane materiały prezentują wyniki uzyskane w oparciu o różne metody umożliwiające korektę o *cross-over*, w tym analizę w podgrupie chorych nie otrzymujących terapii po zakończeniu badania, cenzorowanie danych w momencie *cross-over*, a także zastosowanie metod IPCW oraz RPSFT, które uwzględniały przechodzenie pacjentów z grupy placebo do grupy pazopanibu.

W przypadku interferonu, wykorzystano dane z metaanalizy wyników z poszczególnych badań analizowanych w ramach oceny skuteczności klinicznej tego leku. Uwzględniano jedynie wyniki metaanalizy, która obejmowała wszystkie 5 badań (w przypadku badania *MRC RE-01* wykorzystano najbardziej aktualne dane z doniesienia konferencyjnego *Hancock 2000*). Szczegóły dotyczące metaanalizy wspomnianych danych (wraz z opisem sposobu obliczenia brakujących danych dla niektórych badań) przedstawiono w rozdziale opisującym skuteczność kliniczną interferonu.

Zastosowanie różnych metod analizy we wspomnianych źródłach, uwzględniających *cross-over*, a także przedstawienie wyników analizy wstępnej (*interim*) jak również analizy końcowej, w podziale na pierwszą linię leczenia oraz populację ogólną skutkowało znaczną liczbą różnych oszacowań HR dla zgonu w badaniu *VEG105192*. W tabeli poniżej zebrano uzyskane wartości HR, wraz z opisem metody wykorzystanej do ich obliczenia, oraz wyniki porównania pośredniego z interferonem, przeprowadzonego za pomocą metody Buchera. W obliczeniach po stronie interferon vs placebo wykorzystano wynik wspomnianej metaanalizy 5 badań, wynoszący HR = 0,80 (95% CI: 0,69; 0,92).

Tabela 68. Wynik porównania pośredniego dla przeżycia całkowitego, pazopanib vs interferon, metoda Buchera.

Źródło	Pazopanib		Pazopanib vs interferon*
	Rodzaj analizy	Wynik	
I linia leczenia – wyniki analizy interim			
GSK 2010	Populacja ITT, log-rank/estymator Pike'a, niekorygowane o wartości wyjściowe za wyjątkiem stratyfikacji względem wyjściowego ECOG	0,74 (0,47; 1,15); p = 0,079 [^]	0,93 (0,58; 1,48)
GSK 2010	Populacja ITT, model Coxa, niekorygowany o wartości wyjściowe	0,752 (0,491; 1,153); p = 0,1909**	0,94 (0,60; 1,47)
GSK 2010	Populacja ITT, model Coxa, skorygowany względem charakterystyk wyjściowych	0,524 (0,336; 0,817) p = 0,0043**	0,66 (0,41; 1,04)
GSK 2010	Chorzy cenzorowani w momencie cross-over, log-rank/estymator Pike'a, niekorygowane o wartości wyjściowe za wyjątkiem stratyfikacji względem wyjściowego ECOG	0,66 (0,40; 1,10); p = 0,037**	0,83 (0,49; 1,40)
GSK 2010	Chorzy cenzorowani w momencie cross-over, model Coxa, niekorygowany o wartości wyjściowe	0,683 (0,426; 1,093); p = 0,1123**	0,85 (0,52; 1,40)
GSK 2010	Chorzy cenzorowani w momencie cross-over, model Coxa, skorygowany względem charakterystyk wyjściowych	0,508 (0,312; 0,825) p = 0,0062**	0,64 (0,38; 1,05)
GSK 2010	Model regresji Coxa z cross-over jako kowariatą zależną od czasu, niekorygowany o wartości wyjściowe	0,684 (0,428; 1,095); p = 0,1137**	0,86 (0,52; 1,40)
GSK 2010	Model regresji Coxa z cross-over jako kowariatą zależną od czasu, skorygowany względem charakterystyk wyjściowych	0,517 (0,319; 0,837) p = 0,0073**	0,65 (0,39; 1,07)
GSK 2010	Metoda IPCW, model Coxa, skorygowany względem charakterystyk wyjściowych	0,450 (0,280; 0,721) p = 0,0009**	0,56 (0,34; 0,92)
GSK 2010	Metoda RPSFT, model Coxa, nie korygowany o wartości wyjściowe	0,345 (0,086; 1,276)	0,43 (0,11; 1,67)
GSK 2010	Metoda RPSFT, model Coxa, korygowany o wartości wyjściowe	0,206 (0,054; 0,593)	0,26 (0,08; 0,86)
PAI 2009	Chorzy cenzorowani w momencie cross-over, wieloczynnikowe dopasowanie wobec charakterystyk wyjściowych, model Coxa (nie wiadomo jednak, czy dane dotyczą analizy końcowej czy interim)	0,53 (0,33; 0,86) p = 0,010	0,66 (0,40; 1,09)
I linia leczenia – wyniki analizy końcowej			
Kilonzo 2010	Metoda RPSFT, skorygowana o charakterystyki wyjściowe	0,310 (0,073; 1,715); p = 0,194	0,39 (0,08; 1,89)
Kilonzo 2010	Metoda RPSFT ważona, niekorygowana o czynniki wyjściowe	0,501 (0,136; 2,348); p = 0,548	0,63 (0,15; 2,62)
Kilonzo 2010	Podgrupa chorych z brakiem innej terapii niż ta w badaniu po jego zakończeniu, log-rank/Pike niekorygowane o czynniki wyjściowe	0,300 (0,150; 0,620) p < 0,001	0,38 (0,18; 0,77)

Źródło	Pazopanib		Pazopanib vs interferon*
	Rodzaj analizy	Wynik	
<i>Kilonzo 2010</i>	Podgrupa chorych z brakiem innej terapii niż ta w badaniu po jego zakończeniu, wyłączając chorych pozostających wciąż na terapii stosowanej w badaniu, log-rank/Pike, niekorygowane o czynniki wyjściowe	0,380 (0,200; 0,720); p < 0,001	0,48 (0,25; 0,92)
<i>Kilonzo 2010</i>	Chorzy potencjalnie kwalifikujący się do innej terapii niż ta w badaniu po jego zakończeniu, jednak decydujący się takiej terapii nie otrzymywać, log-rank/Pike, niekorygowane o czynniki wyjściowe	0,380 (0,170; 0,820); p < 0,001	0,48 (0,21; 1,06)
<i>Kilonzo 2010</i>	Populacja ITT, log-rank/estymator Pike'a, niekorygowane o wartości wyjściowe za wyjątkiem stratyfikacji względem wyjściowego ECOG	1,01 (0,72; 1,42); p = 0,525	1,26 (0,87; 1,83)
<i>Kilonzo 2010</i>	Populacja ITT, regresja Coxa, niekorygowana o wartości wyjściowe	1,027 (0,728; 1,447); p = 0,8812	1,28 (0,88; 1,86)
<i>Kilonzo 2010</i>	Chorzy cenzorowani w momencie cross-over lub rozpoczęcia innej terapii przeciwnowotworowej, regresja Coxa niekorygowana o wartości wyjściowe	0,797 (0,493; 1,289); p = 0,3553	1,00 (0,60; 1,65)
<i>Kilonzo 2010</i>	Chorzy cenzorowani w momencie cross-over lub rozpoczęcia innej terapii przeciwnowotworowej, regresja Coxa skorygowana o wartości wyjściowe	0,640 (0,390; 1,049); p = 0,0769	0,80 (0,48; 1,34)
<i>Kilonzo 2010</i>	Populacja ITT, regresja Coxa, skorygowana o wartości wyjściowe	0,859 (0,602; 1,223); p = 0,3985	1,07 (0,73; 1,57)
<i>Kilonzo 2010</i>	Metoda IPCW, skorygowana o charakterystyki wyjściowe	0,642 (0,266; 1,248); p = 0,160	0,80 (0,37; 1,76)
Populacja ogólna – wyniki analizy interim			
<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 [^]	0,91 (0,64; 1,29)
<i>GSK 2010</i>	Chorzy cenzorowani w momencie cross-over, log-rank/estymator Pike'a, niekorygowane o wartości wyjściowe za wyjątkiem stratyfikacji względem wyjściowego ECOG	0,70 (0,48; 1,02); p = 0,018	0,88 (0,58; 1,31)
Populacja ogólna – wyniki analizy końcowej			
<i>Sternberg 2010a</i>	Populacja ITT, log-rank ze stratyfikacją	0,91 (0,71; 1,16); p = 0,224	1,14 (0,86; 1,51)
<i>Sternberg 2010a</i>	Populacja ITT, metoda IPCW	0,504 (0,315; 0,762); p = 0,002	0,630 (0,396; 1,002)
<i>Sternberg 2010a</i>	Populacja ITT, metoda RPSFT	0,43 (0,22; 1,39) p = 0,172	0,54 (0,21; 1,37)

* w porównaniu pośrednim pazopanibu z interferonem wykorzystano wynik metaanalizy HR dla zgonu z badań oceniających interferon wobec placebo: HR = 0,80 (95% CI: 0,69; 0,92);

** wartość p nie korygowana dla analizy *interim*;

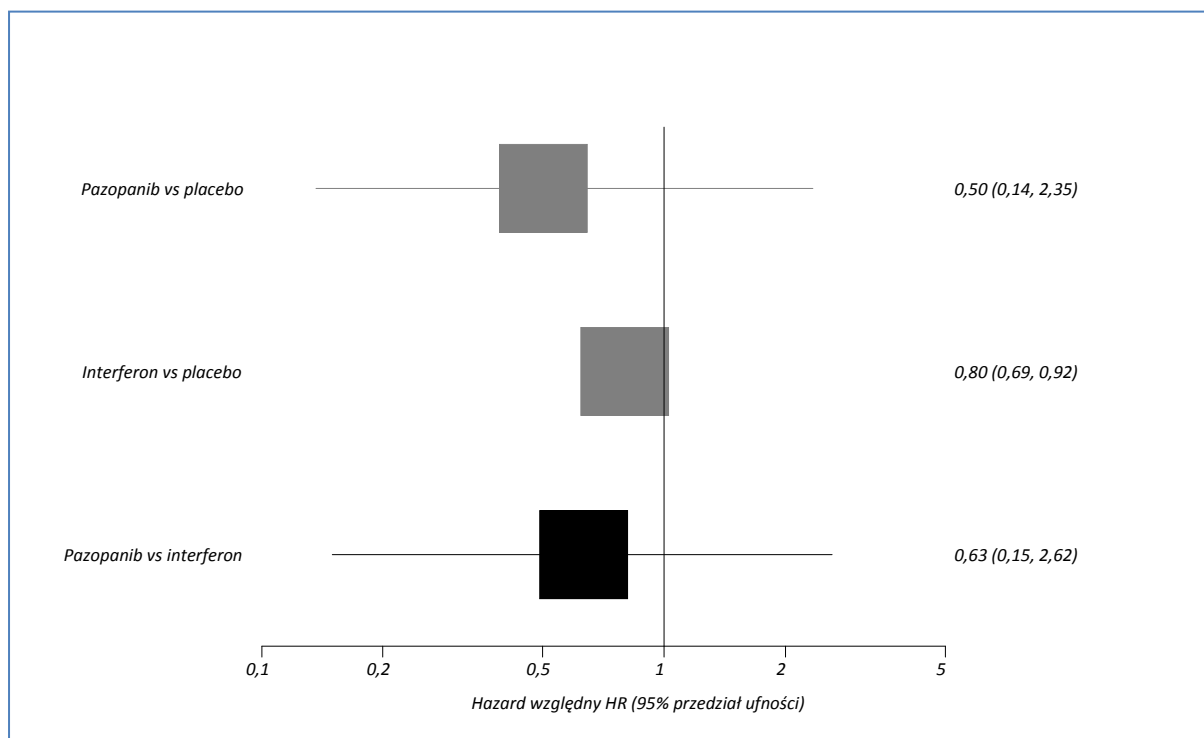
[^] wynik nieistotny wg kryteriów analizy *interim*.

W większości przeprowadzonych porównań pośrednich nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy pazopanibem a interferonem w przeżyciu całkowitym – hazard względny zgonu nie osiągnął poziomu znamienności statystycznej.

W przypadku zastosowania po stronie pazopanibu metod IPCW oraz RPFST dla analizy pośredniej (*interim*), a także analizy w podgrupie chorych nie otrzymujących innej terapii niż stosowana w badaniu, po jego zakończeniu (analiza końcowa) odnotowano znamienne niższe ryzyko wystąpienia zgonu w przypadku pazopanibu (chorzy w I linii leczenia). Dla jednoczynnikowej analizy IPCW hazard względny dla zgonu w grupie pazopanibu wobec grupy interferonu wyniósł 0,56 (95% CI: 0,34; 0,92), natomiast dla wieloczynnikowej analizy RPFST – 0,26 (95% CI: 0,08; 0,86). Podobnie, korzystny efekt pazopanibu odnotowano w podgrupie chorych nie otrzymujących innej terapii niż stosowana w badaniu, po jego zakończeniu – HR = 0,38 (95% CI: 0,18; 0,77), wynik był istotny również po usunięciu z tej grupy chorych pozostających wciąż na terapii stosowanej w badaniu, HR = 0,48 (95% CI: 0,25; 0,92).

W publikacji *Kilonzo 2010* (ocena NICE) preferowaną wartością HR była ta oszacowana dla analizy końcowej w populacji w I linii leczenia, wyznaczona za pomocą metody RPSFT niekorygowanej o czynniki wyjściowe (HR = 0,501 [95% CI: 0,136; 2,348]). Uwzględniając te dane, wynik porównania pośredniego pazopanibu z interferonem wskazywał na istotnych statystycznie różnic w skuteczności obu leków: HR = 0,63 (95% CI: 0,15; 2,62). Dane wyjściowe wykorzystane w tym preferowanym porównaniu, oraz wynik obliczeń porównania pośredniego (Wykres 5).

Wykres 5. Wynik porównania pośredniego dla przeżycia całkowitego, pazopanib vs interferon, metoda Buchera.



2.11.1.2 Przeżycie wolne od progresji choroby

Porównanie pośrednie przeżycia wolnego od progresji choroby w przypadku pazopanibu z interferonem przeprowadzono wykorzystując hazard względny podany w publikacji *Sternberg 2010* oraz wartości przedstawionych w publikacji *GSK 2010*, oraz z metaanalizy danych z badań włączonych do analizy skuteczności interferonu w porównaniu do kontroli (dane po stronie interferonu, HR = 0,70 [95% CI: 0,59; 0,83]). Wyniki porównania pośredniego przedstawiono w tabeli umieszczonej poniżej (*Tabela 69*) oraz na wykresie poniżej.

Tabela 69. Wynik porównania pośredniego dla przeżycia wolnego od progresji choroby, pazopanib vs interferon, metoda Buchera.

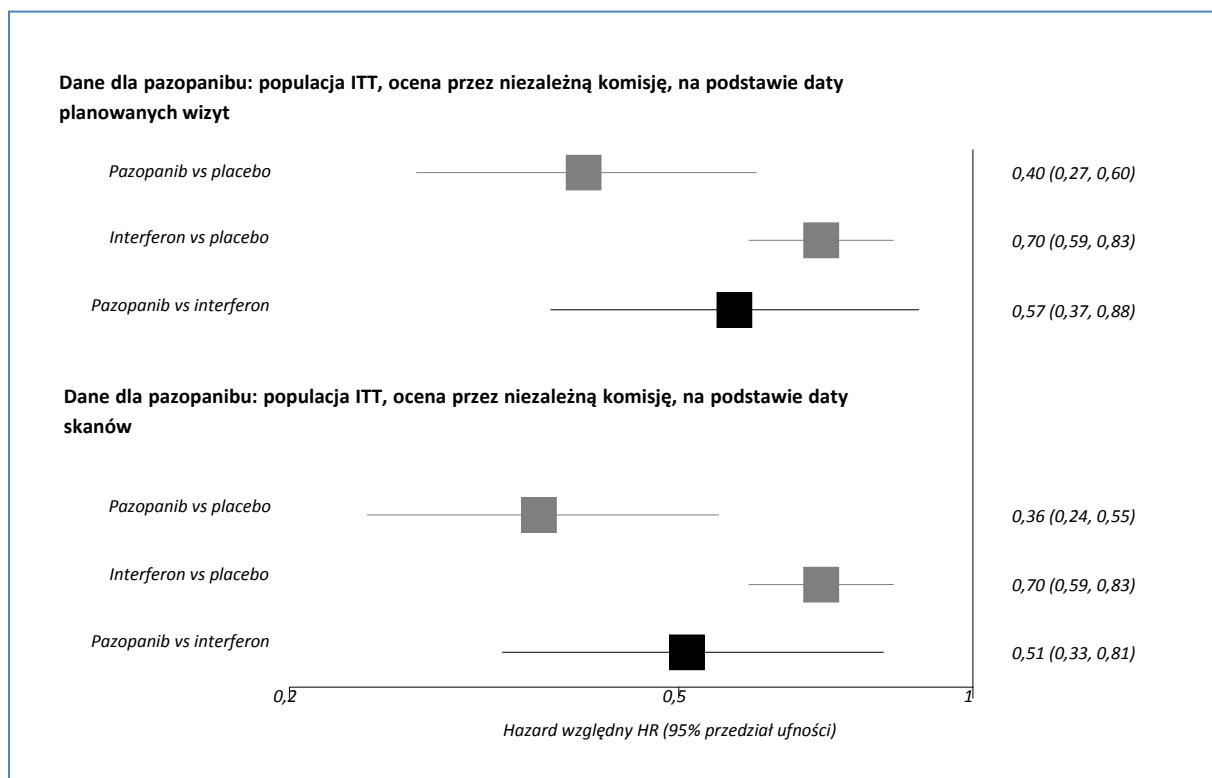
Pazopanib			Pazopanib vs interferon*
Źródło	Rodzaj analizy	Wynik	
I linia leczenia – wyniki analizy końcowej			
<i>Sternberg 2010</i>	Populacja ITT, ocena przez niezależną komisję, na podstawie daty planowanych wizyt	0,40 (0,27; 0,60); p < 0,0001	0,57 (0,37; 0,88)
<i>GSK 2010</i>	Populacja ITT, ocena przez niezależną komisję, na podstawie daty skanów	0,36 (0,24; 0,55); p < 0,0001	0,51 (0,33; 0,81)

Pazopanib			Pazopanib vs interferon*
Źródło	Rodzaj analizy	Wynik	
<i>GSK 2010</i>	Populacja ITT, ocena przez badaczy	0,47 (0,33; 0,68); p < 0,0001	0,671 (0,450; 1,001)
Populacja ogólna – wyniki analizy końcowej			
<i>Sternberg 2010</i>	Populacja ITT, ocena przez niezależną komisję, na podstawie daty planowanych wizyt	0,46 (0,34; 0,62); p < 0,0001	0,66 (0,47; 0,93)
<i>GSK 2010</i>	Populacja ITT, ocena przez niezależną komisję, na podstawie daty skanów	0,42 (0,31; 0,57); p < 0,0001	0,60 (0,42; 0,85)
<i>GSK 2010</i>	Populacja ITT, ocena przez badaczy	0,44 (0,34; 0,57); p < 0,0001	0,63 (0,46; 0,86)

* w porównaniu pośrednim pazopanibu z interferonem wykorzystano wynik metaanalizy HR dla progresji choroby z badań oceniających interferon wobec placebo: HR = 0,70 (95% CI: 0,59; 0,83).

W przypadku podstawowego porównania, obejmującego wyniki w I linii leczenia z publikacji *Sternberg 2010* (pazopanib), porównanie pośrednie wykazało istotne różnice pomiędzy pazopanibem a interferonem. Ryzyko wystąpienia progresji choroby w danym punkcie czasowym było prawie o 50% niższe w przypadku leczenia pazopanibem w porównaniu do interferonu – HR = 0,57 (95% CI: 0,37; 0,88) i wynik ten był istotny statystycznie. W przypadku, gdy do porównania pośredniego wykorzystano dodatkowe dane uzyskane z publikacji *GSK 2010*, większość wyników potwierdziła te wnioski – jedynie w przypadku oceny wykonanej przez badaczy (I linia leczenia, analiza końcowa) nie stwierdzono znamienych różnic pomiędzy pazopanibem oraz interferonem, HR = 0,671 (95% CI: 0,450; 1,001), choć wynik był na granicy istotności statystycznej. Wyniki dla najważniejszych porównań, tzn. uwzględniających dane z głównej publikacji oraz dane z publikacji *GSK 2010* (HR szacowane na podstawie daty skanów, zamiast daty wizyt, które były głównym wynikiem uwzględnianym w tym raporcie) zestawiono na wykresie leśnym, zamieszczonym poniżej (Wykres 6).

Wykres 6. Wynik porównania pośredniego dla przeżycia wolnego od progresji choroby, metoda Buchera, pazopanib vs interferon.



2.11.1.3 Ogólna odpowiedź na leczenie

W celu porównania pazopanibu z interferonem, do porównania pośredniego użyto danych z badania VEG105192 (dane dla pierwszej linii leczenia) po stronie pazopanibu, oraz danych z metaanalizy obiektywnych odpowiedzi na leczenie w przypadku strony interferonu (Steineck 1990, Kriegmair 1995, Pyrhönen 1999, MRC RE-01 i Negrier 2007). Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

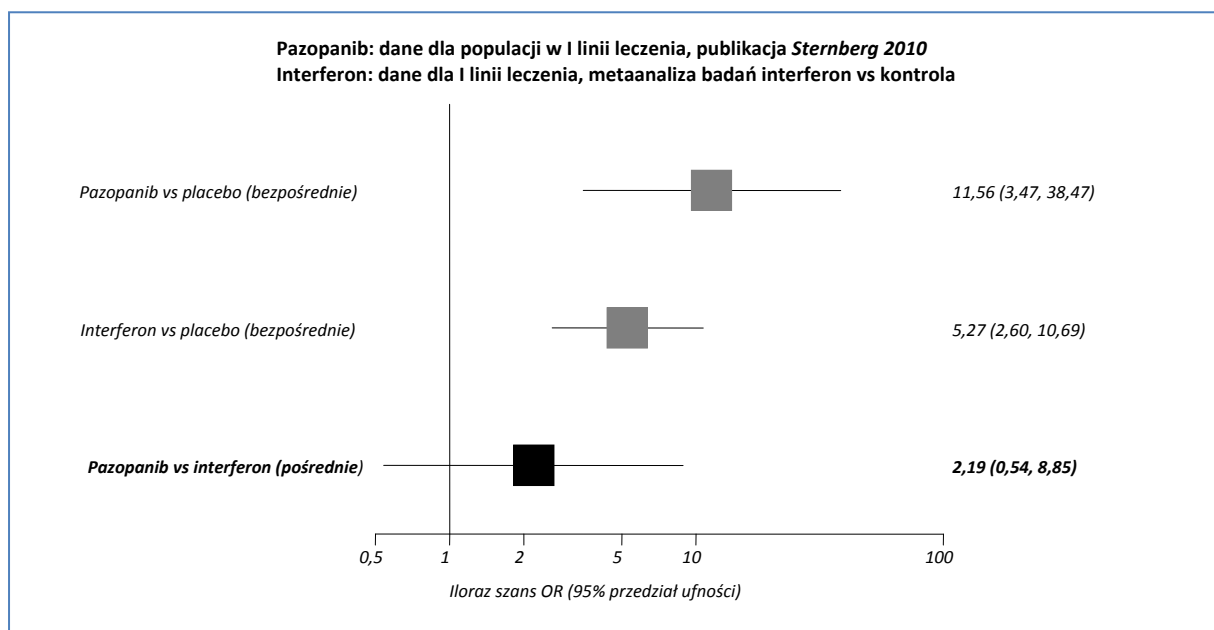
Tabela 70. Wynik porównania pośredniego dla odsetka ogólnych odpowiedzi, pazopanib vs interferon, metoda Buchera.

Porównanie	Iloraz szans OR	95% przedziały ufności*	
		Dolny	Górny
Pazopanib: dane dla populacji w I linii leczenia, publikacja Sternberg 2010			
Interferon: dane dla I linii leczenia, metaanaliza badań interferon vs kontrola			
Pazopanib vs placebo (bezpośrednie)	11,56	3,47	38,47
Interferon vs placebo (bezpośrednie)	5,27	2,60	10,69
<u>Pazopanib vs interferon (pośrednie)</u>	<u>2,19</u>	<u>0,54</u>	<u>8,85</u>

* przedziały ufności obliczono metodą klasyczną.

Pazopanib oraz interferon wykazywały podobną skuteczność: nie stwierdzono istotnych różnic w szansie uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie pomiędzy obydwoma grupami. Wynik porównania pośredniego podsumowano na wykresie poniżej (Wykres 7).

Wykres 7. Wynik porównania pośredniego dla obiektywnej odpowiedzi na leczenie, metoda Buchera, pazopanib vs interferon.



2.11.1.4 Bezpieczeństwo

W przypadku porównania pazopanibu z interferonem działaniami niepożądanymi występującymi u co najmniej 5% chorych w jednym z ramion (interferon) były: anemia, zmęczenie, gorączka i neutropenia. Dla pozostałych działań niepożądanych analizę pośrednią przeprowadzono w celu wykorzystania otrzymanych wyników do porównania pośredniego pazopanib vs sunitynib przez interferon. Dane do obliczenia ryzyka względnego pochodziły z następujących badań: VEG105192 w przypadku pazopanibu oraz w zależności od występowania działań niepożądanych w poszczególnych badaniach z interferonem: Steineck 1990, Kriegmair 1995, Pyrhönen 1999, MRC RE-01 i Negrier 2007. W przypadku niektórych działań niepożądanych, których wystąpienia nie raportowano w próbach klinicznych w ramach oceny bezpieczeństwa w porównaniu pośrednim zastosowano poprawkę Haldane'a.

2.11.1.4.1 Anemia w 3. lub 4. stopniu ciężkości

Wyniki oraz dane użyte w porównaniu pośrednim między pazopanibem, a interferonem w przypadku anemii w 3. lub 4. stopniem ciężkości przedstawiono poniżej w formie tabeli i wykresu. Dane dla ramienia interferonu pochodzą z badania Negrier 2007.

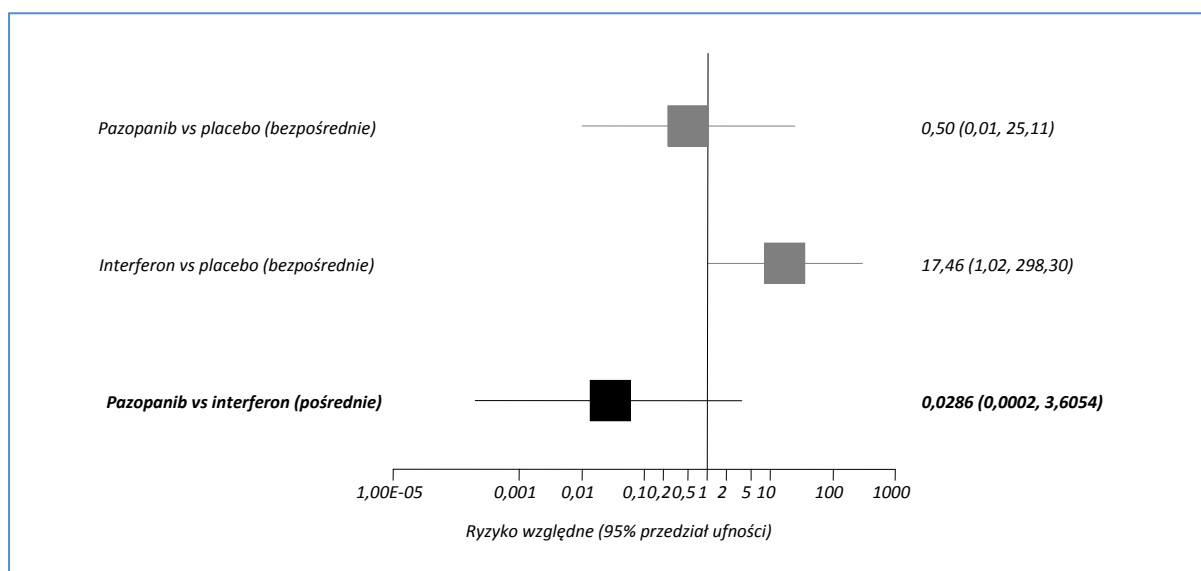
Tabela 71. Wynik porównania pośredniego dla anemii w 3. lub 4. stopniu ciężkości, pazopanib vs interferon, metoda Buchera.

Porównanie	RR	95% przedziały ufności*	
		Dolny	Górny
Pazopanib vs placebo (bezpośrednie)	0,50**	0,01	25,11
Interferon vs placebo (bezpośrednie)	17,46	1,02	298,30
<u>Pazopanib vs interferon (pośrednie)</u>	<u>0,0286</u>	<u>0,0002</u>	<u>3,6054</u>

* przedziały ufności obliczono metodą klasyczną;

** nie odnotowano przypadków anemii w 3-4 stopniu ciężkości, wynik obliczono z poprawką Haldane'a.

Wykres 8. Wynik porównania pośredniego dla anemii w 3. lub 4. stopniu ciężkości, pazopanib vs interferon, metoda Buchera.



Różnica częstości występowania anemii 3. lub 4. stopnia ciężkości nie była istotna statystycznie pomiędzy pazopanibem a interferonem: w wyniku porównania pośredniego uzyskano ryzyko względne wynoszące 0,0286 (95% CI: 0,002; 3,6054).

2.11.1.4.2 Zmęczenie w 3. lub 4. stopniu ciężkości

Poniższa tabela i wykres prezentuje dane wyjściowe użyte w porównaniu pośrednim pazopanib vs interferon dotyczącym zmęczenia w 3. lub 4. stopniu ciężkości, oraz jego wynik. W ramieniu interferonu w żadnym z badań nie raportowano tego działania niepożądanego, więc wykonano metaanalizę tych badań z korektą Haldane'a.

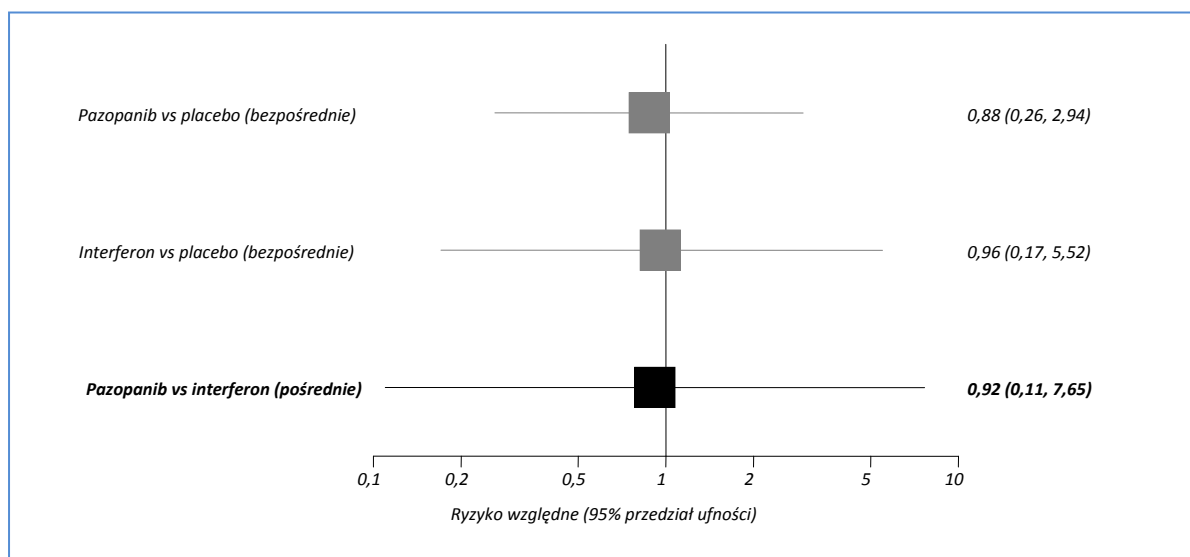
Tabela 72. Wynik porównania pośredniego dla zmęczenia w 3. lub 4. stopniu ciężkości, pazopanib vs interferon, metoda Buchera.

Porównanie	RR	95% przedziały ufności*	
		Dolny	Górny
Pazopanib vs placebo (bezpośrednie)	0,88	0,26	2,94
Interferon vs placebo (bezpośrednie)	0,96**	0,17	5,52
<u>Pazopanib vs interferon (pośrednie)</u>	<u>0,92</u>	<u>0,11</u>	<u>7,65</u>

* przedziały ufności obliczono metodą klasyczną;

** nie odnotowano przypadków zmęczenia w 3-4 stopniu ciężkości, wynik obliczono z poprawką Haldane'a.

Wykres 9. Wynik porównania pośredniego dla zmęczenia w 3. lub 4. stopniu ciężkości, pazopanib vs interferon, metoda Buchera.



W wyniku przeprowadzonego porównania pośredniego nie stwierdzono znamienych różnic w występowaniu zmęczenia w 3. lub 4. stopniu ciężkości u pacjentów przyjmujących pazopanib w porównaniu do chorych leczonych interferonem. Wynik pośredniego ryzyka względnego nie był istotny statystycznie: RR = 0,92 (95% CI: 0,11; 7,65).

2.11.1.4.3 Gorączka w 3. lub 4. stopniu ciężkości

Wynik, a także wykorzystane dane, porównania pośredniego między pazopanibem, a interferonem odnośnie gorączki w 3. lub 4. stopniu ciężkości, zestawiono w poniższej tabeli oraz na wykresie. Dane dla ramienia interferonu pochodzą z metaanalizy dwóch badań: *Kriegmair 1995* i *Negrier 2007*.

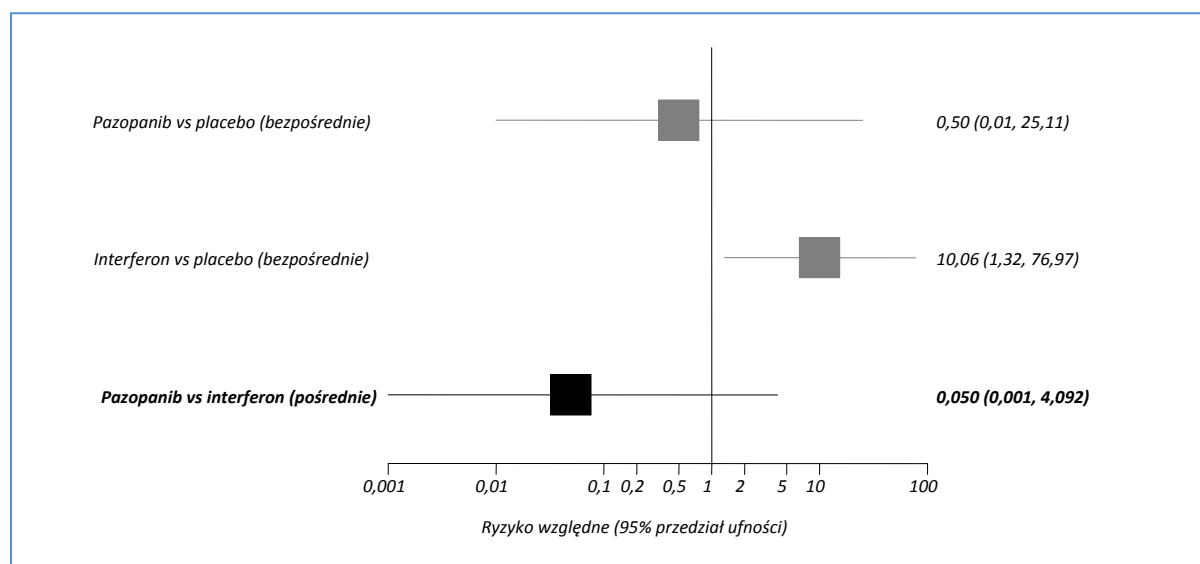
Tabela 73. Wynik porównania pośredniego dla gorączki w 3. lub 4. stopniu ciężkości, pazopanib vs interferon, metoda Buchera.

Porównanie	RR	95% przedziały ufności*	
		Dolny	Górny
Pazopanib vs placebo (bezpośrednie)	0,50**	0,01	25,11
Interferon vs placebo (bezpośrednie)	10,06	1,32	76,97
<u>Pazopanib vs interferon (pośrednie)</u>	<u>0,050</u>	<u>0,001</u>	<u>4,092</u>

* przedziały ufności obliczono metodą klasyczną;

** nie odnotowano przypadków gorączki w 3-4 stopniu ciężkości, wynik obliczono z poprawką Haldane'a.

Wykres 10. Wynik porównania pośredniego dla gorączki w 3. lub 4. stopniu ciężkości, pazopanib vs interferon, metoda Buchera.



Uzyskane w wyniku porównania pośredniego ryzyko występowania gorączki w 3. lub 4. stopniu ciężkości jest o 95% niższe dla terapii pazopanibem w porównaniu do leczenia interferonem. Wynik ten nie osiągnął jednak znamienności statystycznej: RR = 0,050 (95% CI: 0,001; 4,092).

2.11.1.4.4 Neutropenia w 3. lub 4. stopniu ciężkości

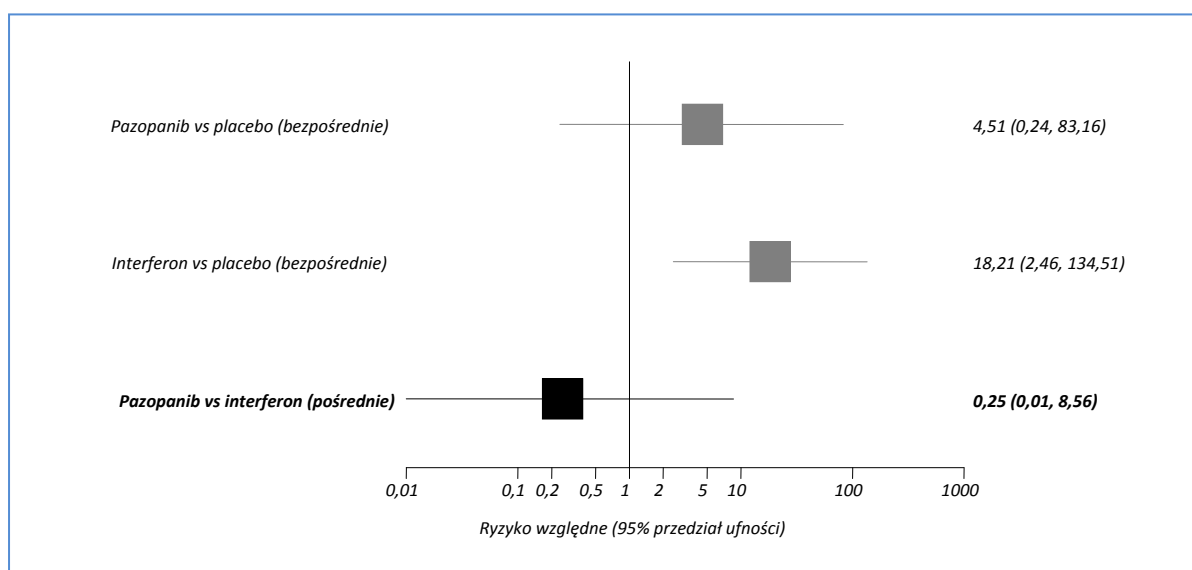
W tabeli poniżej przedstawiono dane wyjściowe użyte w porównaniu pośrednim dotyczącym pazopanibu i interferonu pod kątem występowania neutropenii w 3. lub 4. stopniu ciężkości oraz jego wynik. Informacje te przedstawiono również na wykresie zamieszczonym pod tabelą. Dane dla ramienia interferonu są wynikiem metaanalizy dwóch badań: *Pyrhönen 1999* oraz *Negrier 2007*.

Tabela 74. Wynik porównania pośredniego dla neutropenii w 3. lub 4. stopniu ciężkości, pazopanib vs interferon, metoda Buchera.

Porównanie	RR	95% przedziały ufności*	
		Dolny	Górny
Pazopanib vs placebo (bezpośrednie)	4,51	0,24	83,16
Interferon vs placebo (bezpośrednie)	18,21	2,46	134,51
<u>Pazopanib vs interferon (pośrednie)</u>	<u>0,25</u>	<u>0,01</u>	<u>8,56</u>

* przedziały ufności obliczono metodą klasyczną.

Wykres 11. Wynik porównania pośredniego dla neutropenii w 3. lub 4. stopniu ciężkości, pazopanib vs interferon, metoda Buchera.



Ryzyko wystąpienia neutropenii 3. lub 4. stopnia ciężkości nie było istotnie różne pomiędzy pazopanibem a interferonem: ryzyko względne otrzymane w wyniku porównania pośredniego wyniosło 0,25 (95% CI: 0,01; 8,56).

2.11.1.4.5 Biegunka w 3. lub 4. stopniu ciężkości

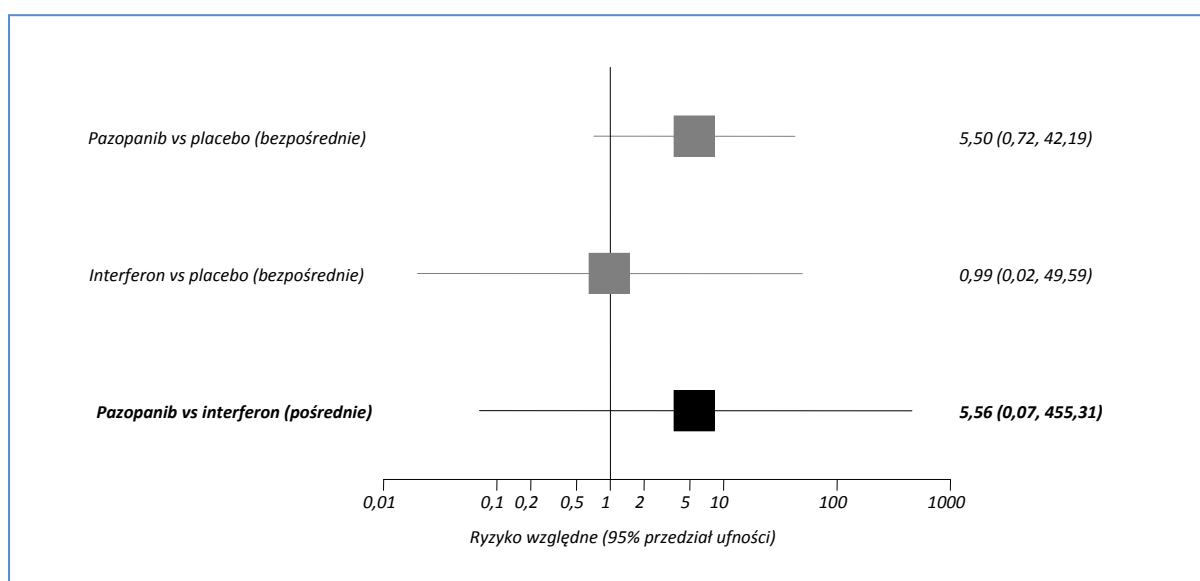
W poniższej tabeli i wykresie przedstawiono wartości wyjściowe użyte w porównaniu pośrednim pazopanib vs interferon dotyczącym biegunki w 3. lub 4. stopniu ciężkości, oraz jego wynik. Wartości wyjściowe dla ramienia interferonu pochodzą z badania *Negrier 2007*.

Tabela 75. Wynik porównania pośredniego dla biegunki w 3. lub 4. stopniu ciężkości, pazopanib vs interferon, metoda Buchera.

Porównanie	RR	95% przedziały ufności*	
		Dolny	Górny
Pazopanib vs placebo (bezpośrednie)	5,50	0,72	42,19
Interferon vs placebo (bezpośrednie)	0,99	0,02	49,59
<u>Pazopanib vs interferon (pośrednie)</u>	<u>5,56</u>	<u>0,07</u>	<u>455,31</u>

* przedziały ufności obliczono metodą klasyczną.

Wykres 12. Wynik porównania pośredniego dla biegunki w 3. lub 4. stopniu ciężkości, pazopanib vs interferon, metoda Buchera.



Uzyskane w wyniku porównania pośredniego ryzyko wystąpienia biegunki 3. lub 4. stopnia ciężkości było niższe u pacjentów otrzymujących interferon w porównaniu do chorych leczonych pazopanibem, jednak uzyskany wynik nie był istotny statystycznie: RR = 5,56 (95% CI: 0,07; 455,31).

2.11.1.4.6 Nudności w 3. lub 4. stopniu ciężkości

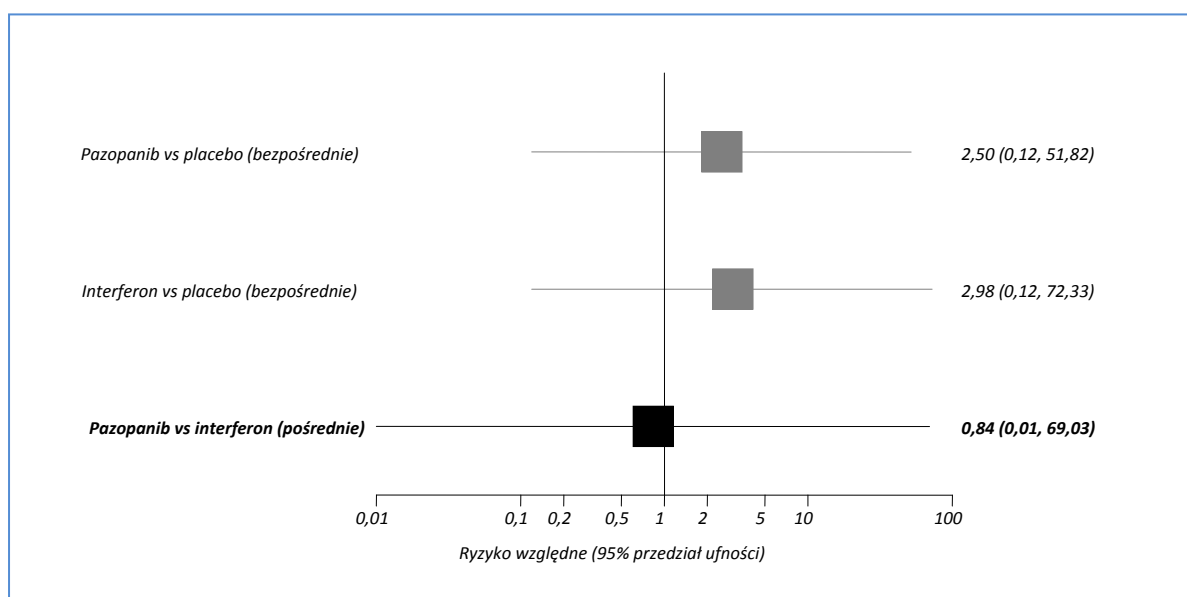
Dane wykorzystane do porównania pośredniego pazopanibu i interferonu pod kątem występowania nudności w 3. lub 4. stopniu ciężkości oraz wynik przeprowadzonych obliczeń przedstawia poniższa tabela i wykres. Dane wyjściowe dla ramienia interferonu pochodzą z badania *Negrier 2007*.

Tabela 76. Wynik porównania pośredniego dla nudności w 3. lub 4. stopniu ciężkości, pazopanib vs interferon, metoda Buchera.

Porównanie	RR	95% przedziały ufności*	
		Dolny	Górny
Pazopanib vs placebo (bezpośrednie)	2,50	0,12	51,82
Interferon vs placebo (bezpośrednie)	2,98	0,12	72,33
<u>Pazopanib vs interferon (pośrednie)</u>	<u>0,84</u>	<u>0,01</u>	<u>69,03</u>

* przedziały ufności obliczono metodą klasyczną.

Wykres 13. Wynik porównania pośredniego dla nudności w 3. lub 4. stopniu ciężkości, pazopanib vs interferon, metoda Buchera.



W wyniku przeprowadzonego porównania pośredniego nie zaobserwowano znamienych różnic w występowaniu nudności w 3. lub 4. stopniu ciężkości u pacjentów przyjmujących pazopanib w porównaniu do chorych leczonych interferonem. Wynik pośredniego ryzyka względnego nie był istotny statystycznie: RR = 0,84 (95% CI: 0,01; 69,03).

2.11.1.4.7 Nadciśnienie tętnicze w 3. lub 4. stopniu ciężkości

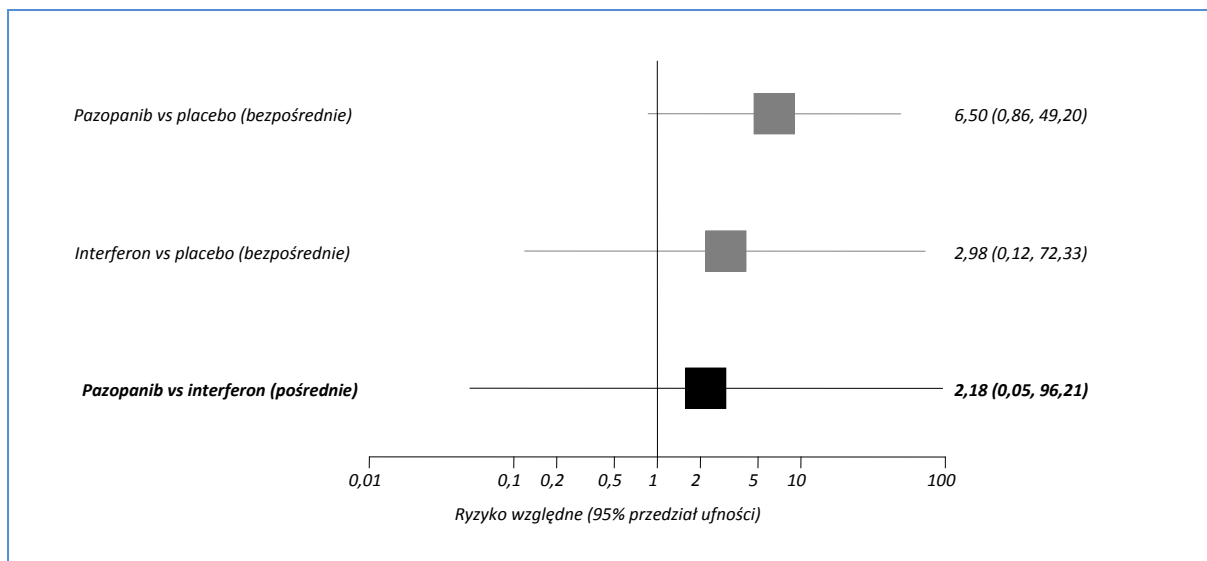
W poniższej tabeli przedstawiono dane wyjściowe użyte w porównaniu pośrednim dotyczącym pazopanibu i interferonu odnośnie występowania nadciśnienia tętniczego w 3. lub 4. stopniu ciężkości, oraz jego wynik. Informacje przedstawiono dodatkowo na wykresie zamieszczonym pod tabelą. Wartości wyjściowe dla ramienia interferonu pochodzą z badania *Negrier 2007*.

Tabela 77. Wynik porównania pośredniego dla nadciśnienia tętniczego w 3. lub 4. stopniu ciężkości, pazopanib vs interferon, metoda Buchera.

Porównanie	RR	95% przedziały ufności*	
		Dolny	Górny
Pazopanib vs placebo (bezpośrednie)	6,50	0,86	49,20
Interferon vs placebo (bezpośrednie)	2,98	0,12	72,33
<u>Pazopanib vs interferon (pośrednie)</u>	<u>2,18</u>	<u>0,05</u>	<u>96,21</u>

* przedziały ufności obliczono metodą klasyczną.

Wykres 14. Wynik porównania pośredniego dla nadciśnienia tętniczego w 3. lub 4. stopniu ciężkości, pazopanib vs interferon, metoda Buchera.



Ryzyko wystąpienia nadciśnienia 3. lub 4. stopnia ciężkości nie było znamienne różnie pomiędzy pazopanibem a interferonem: ryzyko względne otrzymane w wyniku porównania pośredniego wyniosło 2,18 (95% CI: 0,05; 96,21).

2.11.1.4.8 Zespół ręka-stopą w 3. lub 4. stopniu ciężkości

Tabela i wykres zamieszczone poniżej przedstawiają wartości wyjściowe użyte w porównaniu pośrednim pazopanib vs interferon dotyczącym zespołu ręka-stopą w 3. lub 4. stopniu ciężkości, oraz jego wynik. W ramieniu interferonu w żadnym z badań nie raportowano tego działania niepożądanego, więc wykonano metaanalizę tych badań z korektą Haldane'a.

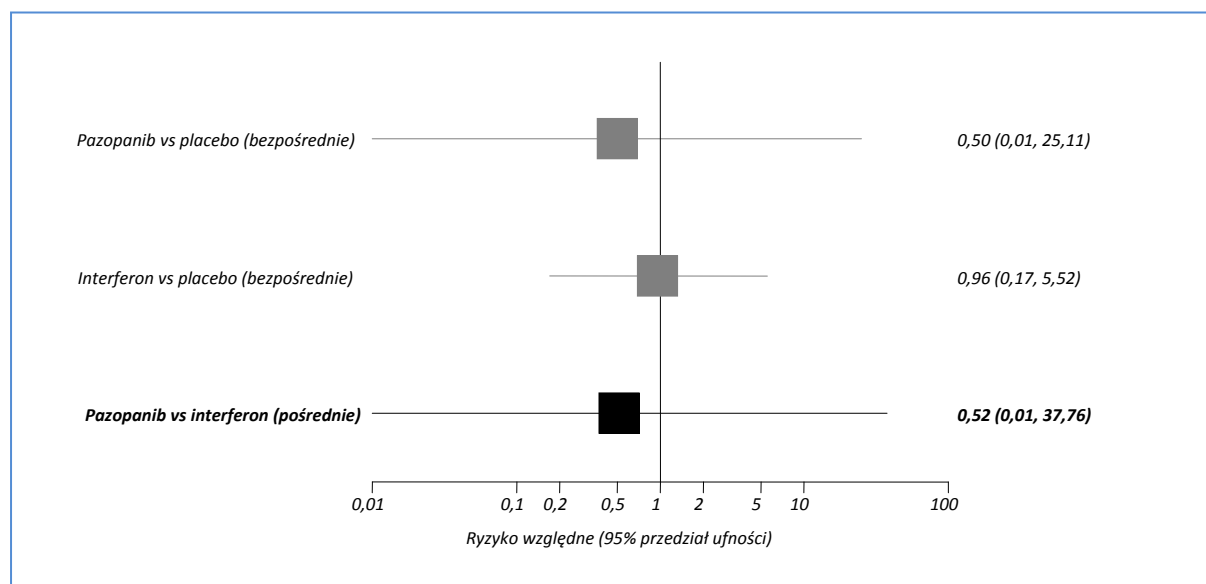
Tabela 78. Wynik porównania pośredniego dla zespołu ręka-stopa w 3. lub 4. stopniu ciężkości, pazopanib vs interferon, metoda Buchera.

Porównanie	RR	95% przedziały ufności*	
		Dolny	Górny
Pazopanib vs placebo (bezpośrednie)	0,50	0,01	25,11
Interferon vs placebo (bezpośrednie)	0,96	0,17	5,52
<u>Pazopanib vs interferon (pośrednie)</u>	<u>0,52</u>	<u>0,01</u>	<u>37,76</u>

* przedziały ufności obliczono metodą klasyczną;

** nie odnotowano przypadków zespołu ręka-stopa w 3-4 stopniu ciężkości, wynik obliczono z poprawką Haldane'a.

Wykres 15. Wynik porównania pośredniego dla zespołu ręka-stopa w 3. lub 4. stopniu ciężkości, pazopanib vs interferon, metoda Buchera.



Otrzymane w wyniku porównania pośredniego ryzyko względne wskazuje, że ryzyko wystąpienia zespołu ręka-stopa 3. lub 4. stopnia ciężkości podczas terapii pazopanibem jest o około 50% niższe w porównaniu do terapii interferonem. Wynik ten nie był jednak istotny statystycznie: RR = 0,52 (95% CI: 0,01; 37,76).

2.11.1.4.9 Astenia w 3. lub 4. stopniu ciężkości

Dane wykorzystane do porównania pośredniego pazopanibu i interferonu pod kątem występowania astenii 3. lub 4. stopnia ciężkości oraz wynik przeprowadzonych obliczeń przedstawiono w tabeli i na wykresie zamieszczonych poniżej. Omawianego działania niepożądanego nie raportowano w żadnym z badań w ramieniu interferonu, więc wykonano metaanalizę tych badań z korektą Haldane'a.

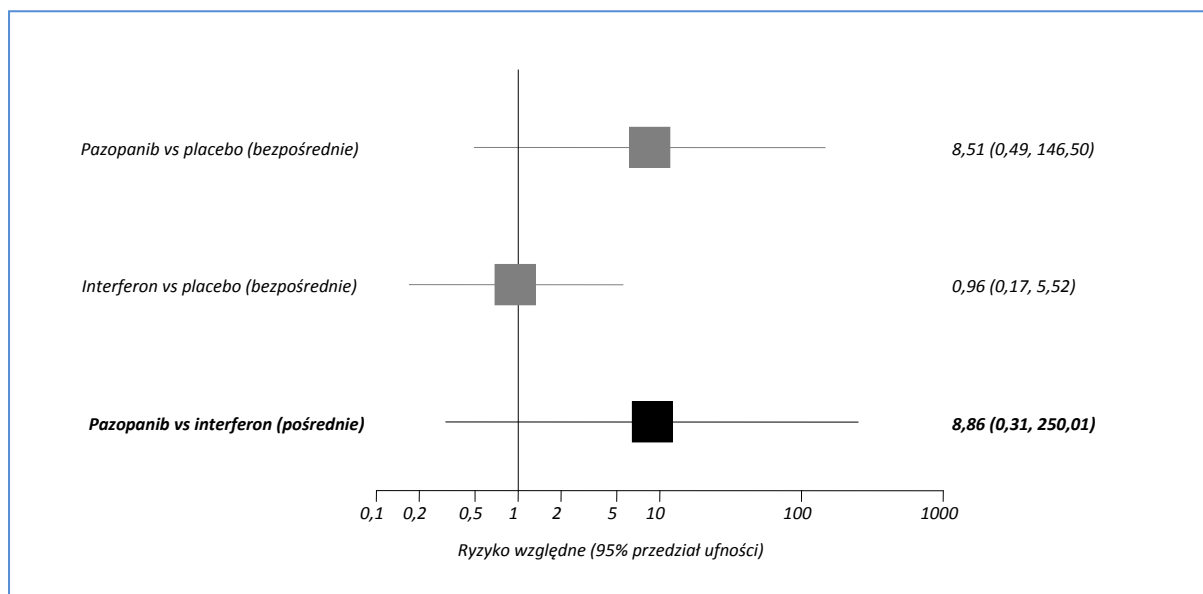
Tabela 79. Wynik porównania pośredniego dla astenii w 3. lub 4. stopniu ciężkości, pazopanib vs interferon, metoda Buchera.

Porównanie	RR	95% przedziały ufności*	
		Dolny	Górny
Pazopanib vs placebo (bezpośrednie)	8,51	0,49	146,50
Interferon vs placebo (bezpośrednie)	0,96**	0,17	5,52
<u>Pazopanib vs interferon (pośrednie)</u>	<u>8,86</u>	<u>0,31</u>	<u>250,01</u>

* przedziały ufności obliczono metodą klasyczną;

** nie odnotowano przypadków astenii w 3-4 stopniu ciężkości, wynik obliczono z poprawką Haldane'a.

Wykres 16. Wynik porównania pośredniego dla astenii w 3. lub 4. stopniu ciężkości, pazopanib vs interferon, metoda Buchera.



W wyniku przeprowadzonego porównania pośredniego nie stwierdzono znamienych różnic w występowaniu astenii w 3. lub 4. stopniu ciężkości u pacjentów przyjmujących pazopanib w porównaniu do chorych leczonych interferonem. Wynik pośredniego ryzyka względnego nie był istotny statystycznie: RR = 8,86 (95% CI: 0,31; 250,01).

2.11.1.4.10 Leukopenia w 3. lub 4. stopniu ciężkości

W poniższej tabeli przedstawiono dane wyjściowe użyte w porównaniu pośrednim dotyczącym pazopanibu i interferonu odnośnie występowania leukopenii w 3. lub 4. stopniu ciężkości, oraz jego wynik. Informacje przedstawiono dodatkowo na wykresie zamieszczonym pod tabelą. Wartości wyjściowe dla ramienia interferonu pochodzą z badania *Kriegmair 1995*.

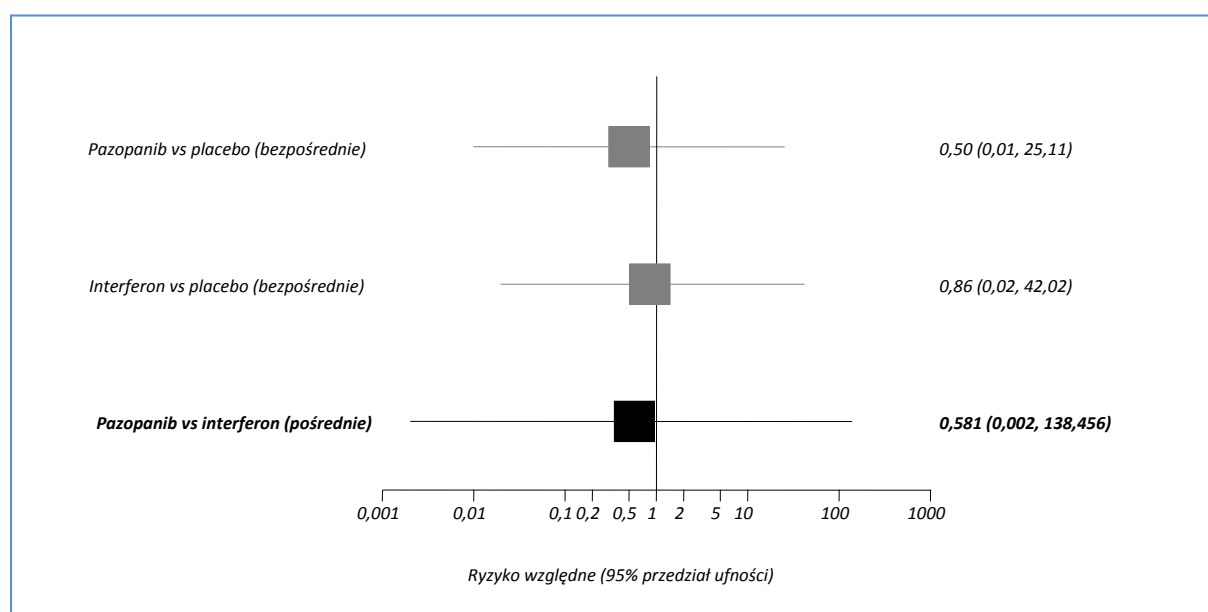
Tabela 80. Wynik porównania pośredniego dla leukopenii w 3. lub 4. stopniu ciężkości, pazopanib vs interferon, metoda Buchera.

Porównanie	RR	95% przedziały ufności*	
		Dolny	Górny
Pazopanib vs placebo (bezpośrednie)	0,50**	0,01	25,11
Interferon vs placebo (bezpośrednie)	0,86	0,02	42,02
<u>Pazopanib vs interferon (pośrednie)</u>	<u>0,581</u>	<u>0,002</u>	<u>138,456</u>

* przedziały ufności obliczono metodą klasyczną;

** nie odnotowano przypadków leukopenii w 3-4 stopniu ciężkości, wynik obliczono z poprawką Haldane'a.

Wykres 17. Wynik porównania pośredniego dla leukopenii w 3. lub 4. stopniu ciężkości, pazopanib vs interferon, metoda Buchera.



Uzyskane w wyniku porównania pośredniego ryzyko występowania leukopenii w 3. lub 4. stopniu ciężkości jest o około 50% niższe dla terapii pazopanibem w porównaniu do leczenia interferonem. Wynik ten nie osiągnął jednak istotności statystycznej: RR = 0,581 (95% CI: 0,002; 138,456).

2.11.1.4.11 Trombocytopenia w 3. lub 4. stopniu ciężkości

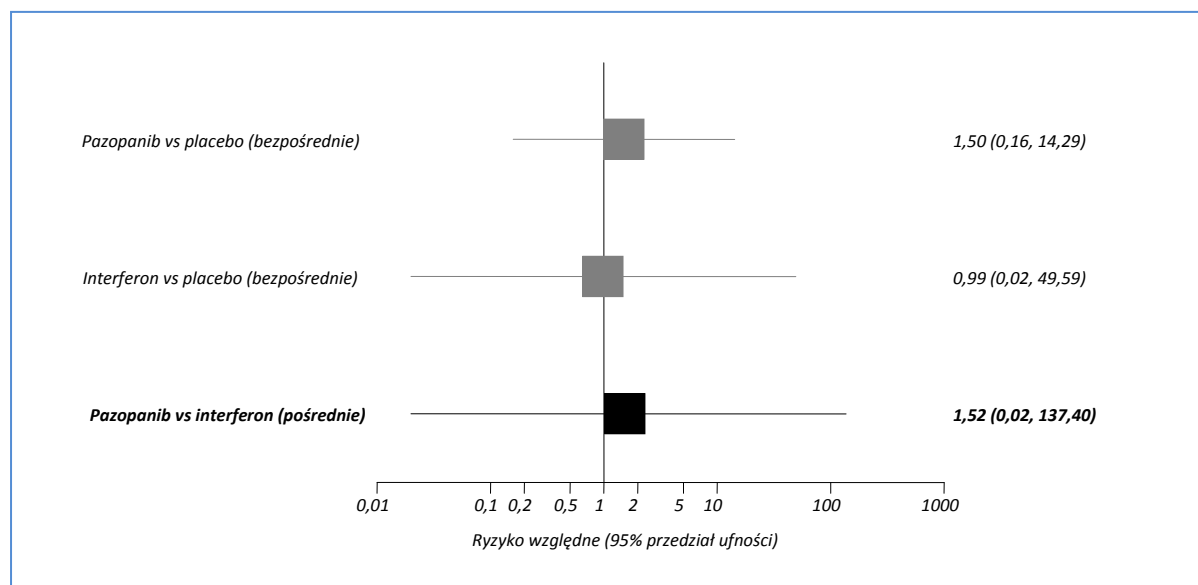
Wynik, a także wykorzystane dane, porównania pośredniego między pazopanibem, a interferonem odnośnie trombocytopenii w 3. lub 4. stopniu ciężkości, zestawiono w poniższej tabeli oraz na wykresie. Dane wyjściowe dla ramienia interferonu pochodzą z badania *Negrier 2007*.

Tabela 81. Wynik porównania pośredniego dla trombocytopenii w 3. lub 4. stopniu ciężkości, pazopanib vs interferon, metoda Buchera.

Porównanie	RR	95% przedziały ufności*	
		Dolny	Górny
Pazopanib vs placebo (bezpośrednie)	1,50	0,16	14,29
Interferon vs placebo (bezpośrednie)	0,99	0,02	49,59
<u>Pazopanib vs interferon (pośrednie)</u>	<u>1,52</u>	<u>0,02</u>	<u>137,40</u>

* przedziały ufności obliczono metodą klasyczną.

Wykres 18. Wynik porównania pośredniego dla trombocytopenii w 3. lub 4. stopniu ciężkości, pazopanib vs interferon, metoda Buchera.



Różnica w częstości występowania trombocytopenii 3. lub 4. stopnia ciężkości nie była istotna statystycznie pomiędzy pazopanibem a interferonem: w wyniku porównania pośredniego uzyskano ryzyko względne wynoszące 1,52 (95% CI: 0,02; 137,40)

2.11.2 Pazopanib vs sunitynib (I linia) – porównanie pośrednie

2.11.2.1 Przeżycie całkowite

Przeprowadzając porównanie pośrednie całkowitego przeżycia wśród pacjentów otrzymujących pazopanib w stosunku do tych leczonych sunitynibem, po stronie pazopanibu wykorzystano dane z porównania pośredniego pazopanib vs interferon (opisane powyżej). Po stronie sunitynibu jedynym włączonym badaniem była próba kliniczna *Motzer 2007*, w której grupę kontrolną stanowił interferon. Do porównania pośredniego po stronie tego leku włączono wyniki drugiej analizy pośredniej, opisaną w publikacji *Motzer 2007*, oraz wyniki z ostatecznej analizy (publikacja *Motzer 2009*), zarówno dla wszystkich pacjentów, jak i z cenzorowaniem danych dla chorych, którzy przeszli z grupy interferonu do grupy sunitynibu, a także w podgrupie chorych nie otrzymujących po zakończeniu badania leczenia w nim stosowanego – z uwagi na wykorzystanie różnych metod statystycznych, autorzy publikacji *Motzer 2009* przedstawili łącznie 5 różnych oszacowań hazardów względnych, które uwzględniono w niniejszej analizie.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki porównania pośredniego dla wybranych (najbardziej zbliżonych pod względem zastosowanych metod statystycznych) kombinacji danych wyjściowych, z uwagi na dużą liczbę poszczególnych możliwych oszacowań HR dla zgonu. Przedstawiono w niej również wyniki porównania pośredniego pazopanibu z interferonem, które zostały użyte do obliczeń względem sunitynibu.

Tabela 82. Wynik porównania pośredniego dla przeżycia całkowitego, pazopanib vs sunitynib, metoda Buchera.

Pazopanib			Pazopanib vs interferon*	Sunitynib			Pazopanib vs sunitynib
Źródło	Rodzaj analizy	Wynik		Źródło	Rodzaj analizy	Wynik	
I linia leczenia – wyniki analizy interim							
GSK 2010	Populacja ITT, log-rank/estymator Pike’a, niekorygowane o wartości wyjściowe za wyjątkiem stratyfikacji względem wyjściowego ECOG	0,74 (0,47; 1,15); p = 0,079 [^]	0,93 (0,58; 1,48)	Motzer 2007	Populacja ITT, log-rank/Kaplan-Meier	0,65 (0,45; 0,94); p = 0,02 [^]	1,43 (0,79; 2,60)
GSK 2010	Populacja ITT, model Coxa, niekorygowany o wartości wyjściowe	0,752 (0,491; 1,153); p = 0,1909**	0,94 (0,60; 1,47)	Motzer 2007	Populacja ITT, log-rank/Kaplan-Meier	0,65 (0,45; 0,94); p = 0,02 [^]	1,45 (0,81; 2,58)
GSK 2010	Populacja ITT, model Coxa, skorygowany względem charakterystyk wyjściowych	0,524 (0,336; 0,817) p = 0,0043**	0,66 (0,41; 1,04)	Motzer 2007	Populacja ITT, log-rank/Kaplan-Meier	0,65 (0,45; 0,94); p = 0,02 [^]	1,02 (0,56; 1,84)
GSK 2010	Chorzy cenzorowani w momencie cross-over, log-rank/estymator Pike’a, niekorygowane o wartości wyjściowe za wyjątkiem stratyfikacji względem wyjściowego ECOG	0,66 (0,40; 1,10); p = 0,037**	0,83 (0,49; 1,40)	Motzer 2007	Populacja ITT, log-rank/Kaplan-Meier	0,65 (0,45; 0,94); p = 0,02 [^]	1,28 (0,67; 2,42)
GSK 2010	Chorzy cenzorowani w momencie cross-over, model Coxa, niekorygowany o wartości wyjściowe	0,683 (0,426; 1,093); p = 0,1123**	0,85 (0,52; 1,40)	Motzer 2007	Populacja ITT, log-rank/Kaplan-Meier	0,65 (0,45; 0,94); p = 0,02 [^]	1,31 (0,71; 2,42)
GSK 2010	Chorzy cenzorowani w momencie cross-over, model Coxa, skorygowany względem charakterystyk wyjściowych	0,508 (0,312; 0,825) p = 0,0062**	0,64 (0,38; 1,05)	Motzer 2007	Populacja ITT, log-rank/Kaplan-Meier	0,65 (0,45; 0,94); p = 0,02 [^]	0,98 (0,53; 1,84)
GSK 2010	Model regresji Coxa z cross-over jako kowariatą zależną od czasu, niekory-	0,684 (0,428; 1,095);	0,86 (0,52; 1,40)	Motzer 2007	Populacja ITT, log-rank/Kaplan-Meier	0,65 (0,45; 0,94);	1,32 (0,71; 2,45)

Pazopanib			Pazopanib vs interferon*	Sunitynib			Pazopanib vs sunitynib
Źródło	Rodzaj analizy	Wynik		Źródło	Rodzaj analizy	Wynik	
	gowany o wartości wyjściowe	p = 0,1137**			p = 0,02^		
<i>GSK 2010</i>	Model regresji Coxa z cross-over jako kowariatą zależną od czasu, skorygowany względem charakterystyk wyjściowych	0,517 (0,319; 0,837); p = 0,0073**	0,65 (0,39; 1,07)	<i>Motzer 2007</i>	Populacja ITT, log-rank/Kaplan-Meier	0,65 (0,45; 0,94); p = 0,02^	1,00 (0,54; 1,87)
<i>GSK 2010</i>	Metoda IPCW, model Coxa, skorygowany względem charakterystyk wyjściowych	0,450 (0,280; 0,721); p = 0,0009**	0,56 (0,34; 0,92)	<i>Motzer 2007</i>	Populacja ITT, log-rank/Kaplan-Meier	0,65 (0,45; 0,94); p = 0,02^	0,86 (0,46; 1,60)
<i>GSK 2010</i>	Metoda RPSFT, model Coxa, nie korygowany o wartości wyjściowe	0,345 (0,086; 1,276)	0,43 (0,11; 1,67)	<i>Motzer 2007</i>	Populacja ITT, log-rank/Kaplan-Meier	0,65 (0,45; 0,94); p = 0,02^	0,66 (0,16; 2,71)
<i>GSK 2010</i>	Metoda RPSFT, model Coxa, korygowany o wartości wyjściowe	0,206 (0,054; 0,593)	0,26 (0,08; 0,86)	<i>Motzer 2007</i>	Populacja ITT, log-rank/Kaplan-Meier	0,65 (0,45; 0,94); p = 0,02^	0,40 (0,12; 1,39)
<i>PAI 2009</i>	Chorzy cenzorowani w momencie cross-over, wieloczynnikowe dopasowanie wobec charakterystyk wyjściowych, model Coxa (nie wiadomo jednak, czy dane dotyczą analizy końcowej czy <i>interim</i>)	0,53 (0,33; 0,86); p = 0,010	0,66 (0,40; 1,09)	<i>Motzer 2007</i>	Populacja ITT, log-rank/Kaplan-Meier	0,65 (0,45; 0,94); p = 0,02^	1,02 (0,55; 1,89)
I linia leczenia – wyniki analizy końcowej							
<i>Kilonzo 2010</i>	Metoda RPSFT, skorygowana o charakterystyki wyjściowe	0,310 (0,073; 1,715); p = 0,194	0,39 (0,08; 1,89)	<i>Motzer 2009</i>	Analiza w podgrupie chorych bez leczenia przeciwnowotworowego stosowanego w badaniu po jego zakończeniu	0,647 (0,483; 0,870); p = 0,003	0,60 (0,12; 3,01)
<i>Kilonzo 2010</i>	Metoda RPSFT ważona, niekorygowana o czynniki wyjściowe	0,501 (0,136; 2,348); p = 0,548	0,63 (0,15; 2,62)	<i>Motzer 2009</i>	Analiza w podgrupie chorych bez leczenia przeciwnowotworowego stosowanego w bada-	0,647 (0,483; 0,870); p = 0,003	0,97 (0,23; 4,19)

Pazopanib			Pazopanib vs interferon*	Sunitynib			Pazopanib vs sunitynib
Źródło	Rodzaj analizy	Wynik		Źródło	Rodzaj analizy	Wynik	
niu po jego zakończeniu							
<i>Kilonzo 2010</i>	Podgrupa chorych z brakiem innej terapii niż ta w badaniu po jego zakończeniu, log-rank/Pike niekorygowane o czynniki wyjściowe	0,300 (0,150; 0,620); p < 0,001	0,38 (0,18; 0,77)	<i>Motzer 2009</i>	Analiza w podgrupie chorych bez leczenia przeciwnowotworowego stosowanego w badaniu po jego zakończeniu	0,647 (0,483; 0,870); p = 0,003	0,59 (0,27; 1,29)
<i>Kilonzo 2010</i>	Podgrupa chorych z brakiem innej terapii niż ta w badaniu po jego zakończeniu, wyłączając chorych pozostających wciąż na terapii stosowanej w badaniu, log-rank/Pike, niekorygowane o czynniki wyjściowe	0,380 (0,200; 0,720); p < 0,001	0,48 (0,25; 0,92)	<i>Motzer 2009</i>	Analiza w podgrupie chorych bez leczenia przeciwnowotworowego stosowanego w badaniu po jego zakończeniu	0,647 (0,483; 0,870); p = 0,003	0,74 (0,36; 1,52)
<i>Kilonzo 2010</i>	Chorzy potencjalnie kwalifikujący się do innej terapii niż ta w badaniu po jego zakończeniu, jednak decydujący się takiej terapii nie otrzymywać, log-rank/Pike, niekorygowane o czynniki wyjściowe	0,380 (0,170; 0,820); p < 0,001	0,48 (0,21; 1,06)	<i>Motzer 2009</i>	Analiza w podgrupie chorych bez leczenia przeciwnowotworowego stosowanego w badaniu po jego zakończeniu	0,647 (0,483; 0,870); p = 0,003	0,74 (0,31; 1,76)
<i>Kilonzo 2010</i>	Populacja ITT, log-rank/estymator Pike'a, niekorygowane o wartości wyjściowe za wyjątkiem stratyfikacji względem wyjściowego ECOG	1,01 (0,72; 1,42); p = 0,525	1,26 (0,87; 1,83)	<i>Motzer 2009</i>	Populacja ITT, log-rank/Kaplan-Meier bez stratyfikacji	0,821 (0,637; 1,001)	1,53 (0,99; 2,37)
<i>Kilonzo 2010</i>	Populacja ITT, log-rank/estymator Pike'a, niekorygowane o wartości wyjściowe za wyjątkiem stratyfikacji względem wyjściowego ECOG	1,01 (0,72; 1,42); p = 0,525	1,26 (0,87; 1,83)	<i>Motzer 2009</i>	Populacja ITT, log-rank/Kaplan-Meier ze stratyfikacją	0,818 (0,669; 0,999); p = 0,049	1,54 (1,01; 2,35)
<i>Kilonzo 2010</i>	Populacja ITT, regresja Coxa, niekorygowana o wartości wyjściowe	1,027 (0,728; 1,447); p = 0,8812	1,28 (0,88; 1,86)	<i>Motzer 2009</i>	Populacja ITT, log-rank/Kaplan-Meier bez stratyfikacji	0,821 (0,637; 1,001)	1,56 (1,01; 2,41)
<i>Kilonzo 2010</i>	Populacja ITT, regresja Coxa, niekorygowana o wartości wyjściowe	1,027 (0,728; 1,447);	1,28 (0,88; 1,86)	<i>Motzer 2009</i>	Populacja ITT, log-rank/Kaplan-Meier ze stratyfikacją	0,818 (0,669; 0,999);	1,56 (1,02; 2,39)

Pazopanib			Pazopanib vs interferon*	Sunitynib			Pazopanib vs sunitynib
Źródło	Rodzaj analizy	Wynik		Źródło	Rodzaj analizy	Wynik	
		p = 0,8812			p = 0,049		
<i>Kilonzo 2010</i>	Chorzy cenzorowani w momencie cross-over lub rozpoczęcia innej terapii przeciwnowotworowej, regresja Coxa niekorygowana o wartości wyjściowe	0,797 (0,493; 1,289); p = 0,3553	1,00 (0,60; 1,65)	<i>Motzer 2009</i>	Chorzy cenzorowani w momencie cross-over	0,808 (0,661; 0,987); p = 0,036	1,24 (0,72; 2,13)
<i>Kilonzo 2010</i>	Chorzy cenzorowani w momencie cross-over lub rozpoczęcia innej terapii przeciwnowotworowej, regresja Coxa skorygowana o wartości wyjściowe	0,640 (0,390; 1,049); p = 0,0769	0,80 (0,48; 1,34)	<i>Motzer 2009</i>	Chorzy cenzorowani w momencie cross-over	0,808 (0,661; 0,987); p = 0,036	0,99 (0,57; 1,72)
<i>Kilonzo 2010</i>	Populacja ITT, regresja Coxa, skorygowana o wartości wyjściowe	0,859 (0,602; 1,223); p = 0,3985	1,07 (0,73; 1,57)	<i>Motzer 2009</i>	Populacja ITT, model Coxa skorygowany o czynniki wyjściowe	0,764 (0,623; 0,936); p = 0,0096	1,40 (0,91; 2,16)
<i>Kilonzo 2010</i>	Metoda IPCW, skorygowana o charakterystyki wyjściowe	0,642 (0,266; 1,248); p = 0,160	0,80 (0,37; 1,76)	<i>Motzer 2009</i>	Analiza w podgrupie chorych bez leczenia przeciwnowotworowego po zakończeniu terapii	0,647 (0,483; 0,870); p = 0,003	1,24 (0,54; 2,85)
Populacja ogólna – wyniki analizy interim***							
<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^	0,91 (0,64; 1,29)	<i>Motzer 2007</i>	Populacja ITT, log-rank/Kaplan-Meier	0,65 (0,45; 0,94); p = 0,02	1,40 (0,84; 2,33)
<i>GSK 2010</i>	Chorzy cenzorowani w momencie cross-over, log-rank/estymator Pike'a, niekorygowane o wartości wyjściowe za wyjątkiem stratyfikacji względem wyjściowego ECOG	0,70 (0,48; 1,02); p = 0,018	0,88 (0,58; 1,31)	<i>Motzer 2007</i>	Populacja ITT, log-rank/Kaplan-Meier	0,65 (0,45; 0,94); p = 0,02	1,35 (0,78; 2,34)

Pazopanib			Pazopanib vs interferon*	Sunitynib			Pazopanib vs sunitynib
Źródło	Rodzaj analizy	Wynik		Źródło	Rodzaj analizy	Wynik	
Populacja ogólna – wyniki analizy końcowej***							
<i>Sternberg 2010b</i>	Populacja ITT, log-rank ze stratyfikacją	0,91 (0,71; 1,16); p = 0,224	1,14 (0,86; 1,51)	<i>Motzer 2009</i>	Populacja ITT, Kaplan-Meier, log-rank bez stratyfikacji	0,821 (0,637; 1,001)	1,39 (0,97; 1,99)
<i>Sternberg 2010b</i>	Populacja ITT, log-rank ze stratyfikacją	0,91 (0,71; 1,16); p = 0,224	1,14 (0,86; 1,51)	<i>Motzer 2009</i>	Populacja ITT, Kaplan-Meier, log-rank ze stratyfikacją	0,818 (0,669; 0,999); p = 0,049	1,39 (0,99; 1,97)
<i>Sternberg 2010a</i>	Populacja ITT, metoda IPCW	0,504 (0,315; 0,762); p = 0,002	0,630 (0,396; 1,002)	<i>Motzer 2009</i>	Analiza w podgrupie chorych bez leczenia przeciwnowotworowego stosowanego w badaniu po jego zakończeniu	0,647 (0,483; 0,870); p = 0,003	0,97 (0,56; 1,69)
<i>Sternberg 2010a</i>	Populacja ITT, metoda RPSFT	0,43 (0,22; 1,39) p = 0,172	0,54 (0,21; 1,37)	<i>Motzer 2009</i>	Analiza w podgrupie chorych bez leczenia przeciwnowotworowego stosowanego w badaniu po jego zakończeniu	0,647 (0,483; 0,870); p = 0,003	0,83 (0,31; 2,23)

* w porównaniu pośrednim pazopanibu z interferonem wykorzystano wynik metaanalizy HR dla zgonu z badań oceniających interferon wobec placebo: HR = 0,80 (95% CI: 0,69; 0,92);

** wartość p nie korygowana dla analizy *interim*;

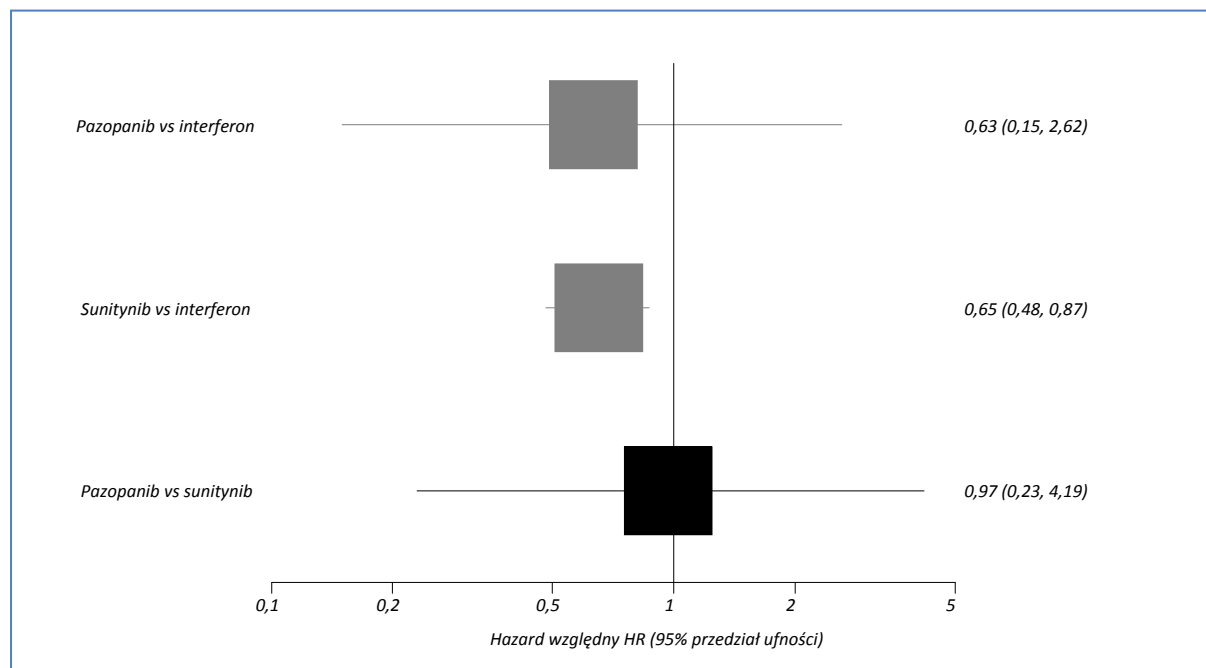
*** dane dla sunitynibu pochodzą z analizy w populacji I linii leczenia;

^ wynik nieistotny wg kryteriów analizy *interim*.

Wyniki porównania pośredniego, w których wykorzystano wartości HR traktowane jako główne w publikacji *Kilonzo 2010* (po stronie pazopanibu dane dla I linii leczenia, analiza końcowa, metoda RPSFT ważona, niekorygowana o czynniki wyjściowe, a w przypadku sunitynibu dane z ostatecznej analizy dla podgrupy chorych nie otrzymujących leczenia po zakończeniu badania) wskazywały na podobną skuteczność obu leków: HR = 0,97 (95% CI: 0,23; 4,19) i wynik ten nie był znamieny statystycznie. W przypadku innych wariantów po stronie pazopanibu obserwowano podobne ryzyko wystąpienia zgonu, co po stronie sunitynibu i nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy tymi lekami.

Poniżej zaprezentowano podsumowanie uzyskanych wyników dla najważniejszego porównania (wartości HR traktowane jako główne w publikacji *Kilonzo 2010*), w formie wykresu leśnego (Wykres 19).

Wykres 19. Wynik porównania pośredniego dla przeżycia całkowitego, metoda Buchera, pazopanib vs sunitynib.



2.11.2.2 Przeżycie wolne od progresji choroby

W porównaniu pazopanibu z sunitynibem pod względem przeżycia wolnego od progresji choroby, w przeprowadzonych obliczeniach po stronie pazopanibu wykorzystano dane z porównania pośredniego pazopanib vs interferon (opisanego powyżej), natomiast po stronie sunitynibu wykorzystano hazardy względne obliczone w publikacji *Motzer 2007*, oraz te podane w przypadku uaktualnionych danych w publikacji *Motzer 2009* (szczegóły przedstawiono w rozdziale opisującym skuteczność kliniczną sunitynibu). Wyniki porównania pośredniego, wykonanego dla wybranych wartości HR dla PFS (najbardziej zbliżone dane pod względem zastosowanych metod statystycznych) zamieszczono

w tabeli poniżej. Z powodu braku danych po stronie pazopanibu na temat analizy *interim* dla PFS (w momencie analizy *interim* badania VEG105192 wykonano ostateczną analizę dla PFS), porównanie pośrednie wykonano tylko dla analizy końcowej.

Tabela 83. Wynik porównania pośredniego dla przeżycia wolnego od progresji choroby, pazopanib vs sunitynib, metoda Buchera.

Pazopanib			Pazopanib vs interferon*	Sunitynib			Pazopanib vs sunitynib
Źródło	Rodzaj analizy	Wynik		Źródło	Rodzaj analizy	Wynik	
I linia leczenia – wyniki analizy interim							
		Brak danych		<i>Motzer 2007</i>	Populacja ITT, ocena przez niezależną komisję, Kaplan-Meier	0,42 (0,33; 0,52); p < 0,001	Brak danych
				<i>Motzer 2007</i>	Populacja ITT, ocena przez badaczy, Kaplan-Meier,	0,42 (0,33; 0,52)	
I linia leczenia – wyniki analizy końcowej							
<i>Sternberg 2010</i>	Populacja ITT, ocena przez niezależną komisję, na podstawie daty planowanych wizyt	0,40 (0,27; 0,60); p < 0,0001	0,57 (0,37; 0,88)	<i>Motzer 2009</i>	Populacja ITT, Kaplan-Meier, log-rank bez stratyfikacji	0,539 (0,451; 0,643); p < 0,001	1,06 (0,66; 1,69)
<i>GSK 2010</i>	Populacja ITT, ocena przez niezależną komisję, na podstawie daty skanów	0,36 (0,24; 0,55); p < 0,0001	0,51 (0,33; 0,81)	<i>Motzer 2009</i>	Populacja ITT, Kaplan-Meier, log-rank bez stratyfikacji	0,539 (0,451; 0,643); p < 0,001	0,95 (0,58; 1,53)
<i>GSK 2010</i>	Populacja ITT, ocena przez badaczy	0,47 (0,33; 0,68); p < 0,0001	0,671 (0,450; 1,001)	<i>Motzer 2009</i>	Populacja ITT, Kaplan-Meier, log-rank bez stratyfikacji	0,539 (0,451; 0,643); p < 0,001	1,24 (0,80; 1,93)
Populacja ogólna – wyniki analizy końcowej**							
<i>Sternberg 2010</i>	Populacja ITT, ocena przez niezależną komisję, na podstawie daty planowanych wizyt	0,46 (0,34; 0,62); p < 0,0001	0,66 (0,47; 0,93)	<i>Motzer 2009</i>	Populacja ITT, Kaplan-Meier, log-rank bez stratyfikacji	0,539 (0,451; 0,643); p < 0,001	1,22 (0,83; 1,80)

Pazopanib			Pazopanib vs interferon*	Sunitynib			Pazopanib vs sunitynib
Źródło	Rodzaj analizy	Wynik		Źródło	Rodzaj analizy	Wynik	
<i>GSK 2010</i>	Populacja ITT, ocena przez niezależną komisję, na podstawie daty skanów	0,42 (0,31; 0,57); p < 0,0001	0,60 (0,42; 0,85)	<i>Motzer 2009</i>	Populacja ITT, Kaplan-Meier, log-rank bez stratyfikacji	0,539 (0,451; 0,643); p < 0,001	1,11 (0,75; 1,65)
<i>GSK 2010</i>	Populacja ITT, ocena przez badaczy	0,44 (0,34; 0,57); p < 0,0001	0,63 (0,46; 0,86)	<i>Motzer 2009</i>	Populacja ITT, Kaplan-Meier, log-rank bez stratyfikacji	0,539 (0,451; 0,643); p < 0,001	1,17 (0,82; 1,67)

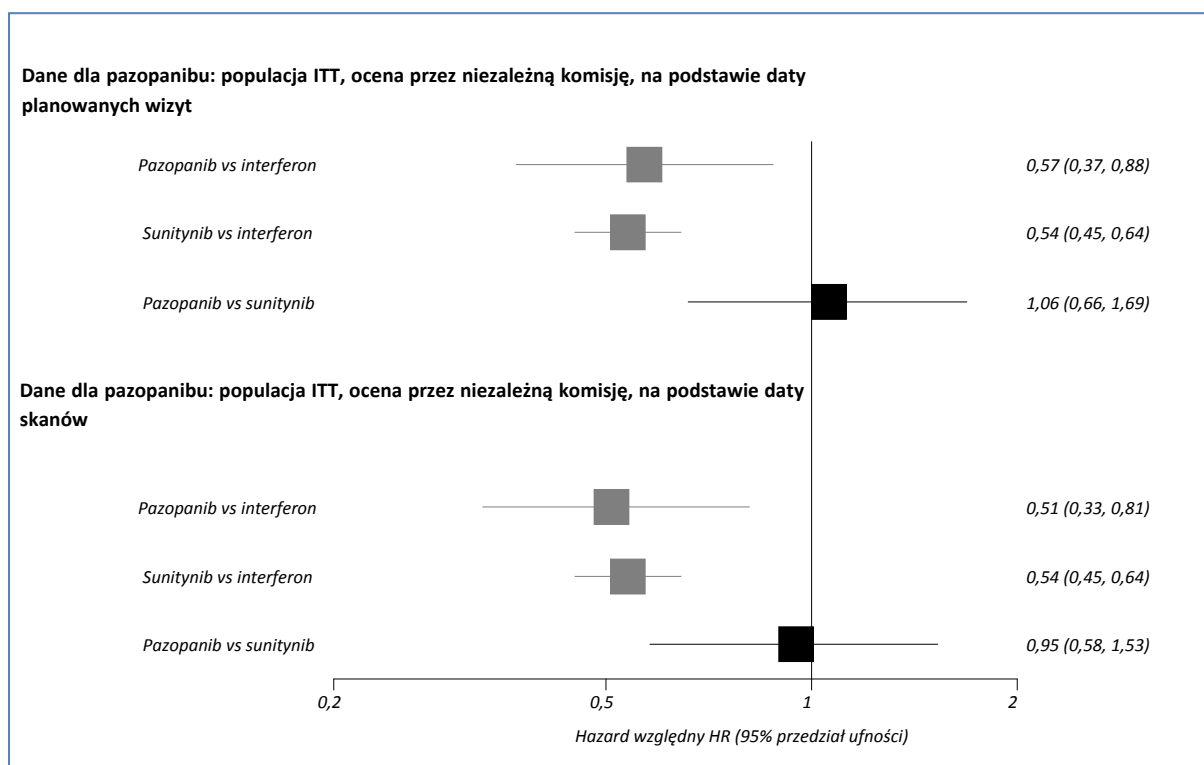
* w porównaniu pośrednim pazopanibu z interferonem wykorzystano wynik metaanalizy HR dla progresji choroby z badań oceniających interferon wobec placebo: HR = 0,70 (95% CI: 0,59; 0,83);

** dane dla sunitynibu pochodzą z analizy końcowej w populacji I linii leczenia.

W przypadku porównania pośredniego pazopanibu z sunitynibem, nie odnotowano istotnych statystycznie wyników w żadnym z przeprowadzonych porównań – obliczone hazardy względne w żadnym przypadku nie osiągnęły granicy istotności statystycznej.

Na wykresie poniżej podsumowano wyniki dla porównania pośredniego, gdzie po stronie pazopanibu wykorzystano dane z publikacji *Sternberg 2010*, będące głównym wynikiem badania *VEG105192* (ocena HR na podstawie daty wizyt), a także dla porównania, w którym uwzględniono HR obliczony na podstawie daty skanów, co było preferowanym wynikiem w publikacji *GSK 2010* – obie analizy wykonano dla chorych w I linii leczenia (Wykres 20).

Wykres 20. Wynik porównania pośredniego dla przeżycia wolnego od progresji choroby, pazopanib vs sunitynib, metoda Buchera.



2.11.2.3 Ogólna odpowiedź na leczenie

Do porównania pośredniego pazopanibu oraz sunitynibu wykorzystano dane z porównania pazopanib vs interferon (przedstawione powyżej) po stronie pazopanibu, natomiast po stronie sunitynibu wykorzystano dane z publikacji *Motzer 2007* oraz *Motzer 2009* (obie dotyczyły badania *Motzer 2007*). W przypadku pierwszej publikacji, przedstawiono zarówno dane dotyczące oceny odpowiedzi przeprowadzonej przez niezależną komisję, jak i przez badaczy; w porównaniu pośrednim wykorzystano więc oba warianty. Wyniki obliczeń przedstawiono w tabeli poniżej.

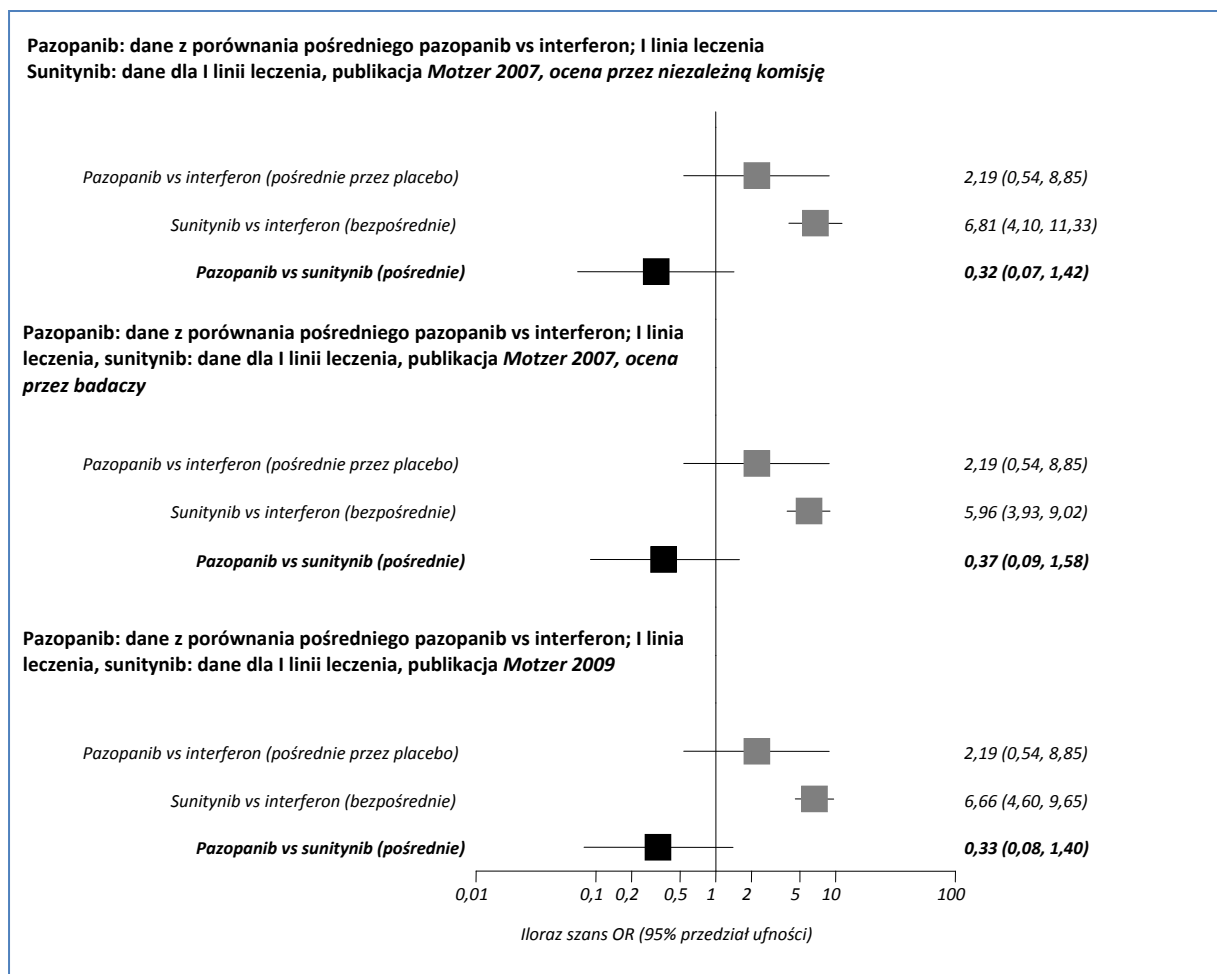
Tabela 84. Wynik porównania pośredniego dla odsetka ogólnych odpowiedzi, pazopanib vs sunitynib, metoda Buchera.

Porównanie	Iloraz szans OR	95% przedziały ufności*	
		Dolny	Górny
Pazopanib: dane z porównania pośredniego pazopanib vs interferon; I linia leczenia			
Sunitynib: dane dla I linii leczenia, publikacja Motzer 2007, ocena przez niezależną komisję			
Pazopanib vs interferon (pośrednie przez placebo)	2,19	0,54	8,85
Sunitynib vs interferon (bezpśrednie)	6,81	4,10	11,33
<u>Pazopanib vs sunitynib (pośrednie)</u>	<u>0,32</u>	<u>0,07</u>	<u>1,42</u>
Pazopanib: dane z porównania pośredniego pazopanib vs interferon; I linia leczenia			
Sunitynib: dane dla I linii leczenia, publikacja Motzer 2007, ocena przez badaczy			
Pazopanib vs interferon (pośrednie przez placebo)	2,19	0,54	8,85
Sunitynib vs interferon (bezpśrednie)	5,96	3,93	9,02
<u>Pazopanib vs sunitynib (pośrednie)</u>	<u>0,37</u>	<u>0,09</u>	<u>1,58</u>
Pazopanib: dane z porównania pośredniego pazopanib vs interferon; I linia leczenia			
Sunitynib: dane dla I linii leczenia, publikacja Motzer 2009			
Pazopanib vs interferon (pośrednie przez placebo)	2,19	0,54	8,85
Sunitynib vs interferon (bezpśrednie)	6,66	4,60	9,65
<u>Pazopanib vs sunitynib (pośrednie)</u>	<u>0,33</u>	<u>0,08</u>	<u>1,40</u>

* przedziały ufności obliczono metodą klasyczną.

Porównanie pośrednie w żadnym z rozpatrywanych przypadków nie wykazało różnic pomiędzy pazopanibem a sunitynibem – iloraz szansy uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie w żadnym przypadku nie osiągnął progu istotności statystycznej. Na wykresie poniżej przedstawiono podsumowanie wykonanych obliczeń (Wykres 21).

Wykres 21. Wynik porównania pośredniego dla obiektywnej odpowiedzi na leczenie, metoda Buchera, pazopanib vs sunitynib.



2.11.2.4 Bezpieczeństwo

Wszystkie działania niepożądane przedstawione w poniższym porównaniu pośrednim pazopanibu i sunitynibu występowały w ramieniu sunitynibu z częstością wyższą niż 5%. Wartości ryzyka względnego dla porównania pośredniego pazopanib vs interferon pochodzą z wcześniejszego rozdziału, natomiast ryzyka względne dla poszczególnych działań niepożądanych w grupie sunitynibu obliczono na podstawie danych z badania Motzer 2009.

2.11.2.4.1 Anemia w 3. lub 4. stopniu ciężkości

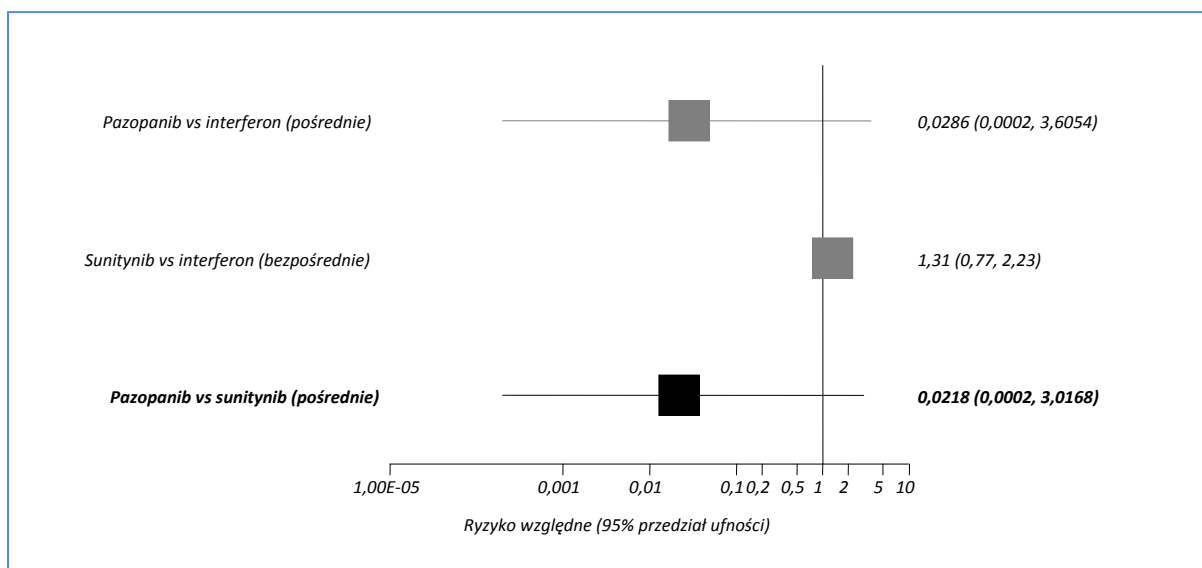
Poniższa tabela nr 85 i wykres nr 22 prezentuje dane wyjściowe użyte w porównaniu pośrednim pazopanib vs sunitynib dotyczącym anemii w 3. lub 4. stopniu ciężkości, oraz jego wynik.

Tabela 85. Wynik porównania pośredniego dla anemii w 3. lub 4. stopniu ciężkości, pazopanib vs sunitynib, metoda Buchera.

Porównanie	RR	95% przedziały ufności*	
		Dolny	Górny
Pazopanib vs interferon (pośrednie)	0,0286	0,0002	3,6054
Sunitynib vs interferon (bezpośrednie)	1,31	0,77	2,23
Pazopanib vs sunitynib (pośrednie)	0,0218	0,0002	3,0168

* przedziały ufności obliczono metodą klasyczną.

Wykres 22. Wynik porównania pośredniego dla anemii w 3. lub 4. stopniu ciężkości, pazopanib vs sunitynib, metoda Buchera.



W wyniku przeprowadzonego porównania pośredniego nie odnotowano znamienych różnic w częstości występowania anemii 3. lub 4. stopnia ciężkości między grupą pazopanibu a grupą sunitynibu: RR = 0,0218 (95% CI: 0,0002; 3,0168).

2.11.2.4.2 Zmęczenie w 3. lub 4. stopniu ciężkości

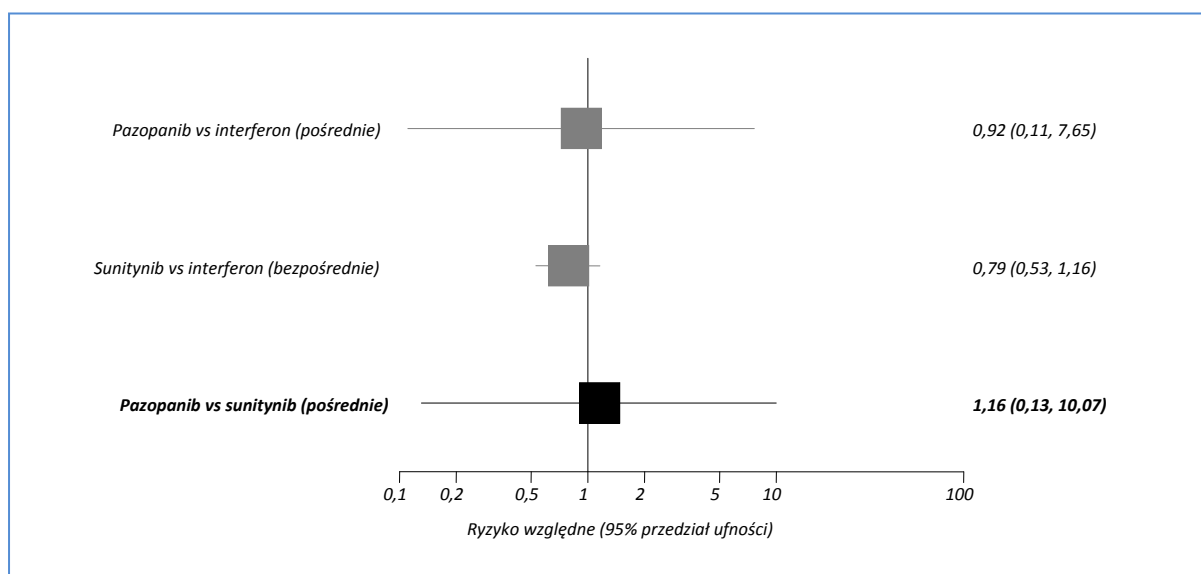
Poniższa tabela prezentuje dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim pazopanibu i sunitynibu pod względem zmęczenia w 3. lub 4. stopniu ciężkości oraz wynik tego porównania. Dodatkowo wartości te przedstawiono na wykresie pod tabelą (Tabela 86).

Tabela 86. Wynik porównania pośredniego dla zmęczenia w 3. lub 4. stopniu ciężkości, pazopanib vs sunitynib, metoda Buchera.

Porównanie	RR	95% przedziały ufności*	
		Dolny	Górny
Pazopanib vs interferon (pośrednie)	0,92	0,11	7,65
Sunitynib vs interferon (bezpośrednie)	0,79	0,53	1,16
Pazopanib vs sunitynib (pośrednie)	1,16	0,13	10,07

* przedziały ufności obliczono metodą klasyczną.

Wykres 23. Wynik porównania pośredniego dla zmęczenia w 3. lub 4. stopniu ciężkości, pazopanib vs sunitynib, metoda Buchera.



Obliczone na podstawie porównania pośredniego ryzyko względne wystąpienia zmęczenia w 3. lub 4. stopniu ciężkości w grupie pazopanibu w porównaniu do sunitynibu wynosi RR = 1,16 (95% CI: 0,13; 10,07) i nie było ono statystycznie istotne, co wskazuje na brak różnic w ocenie tego punktu końcowego między grupą pazopanibu, a grupą sunitynibu.

2.11.2.4.3 Gorączka w 3. lub 4. stopniu ciężkości

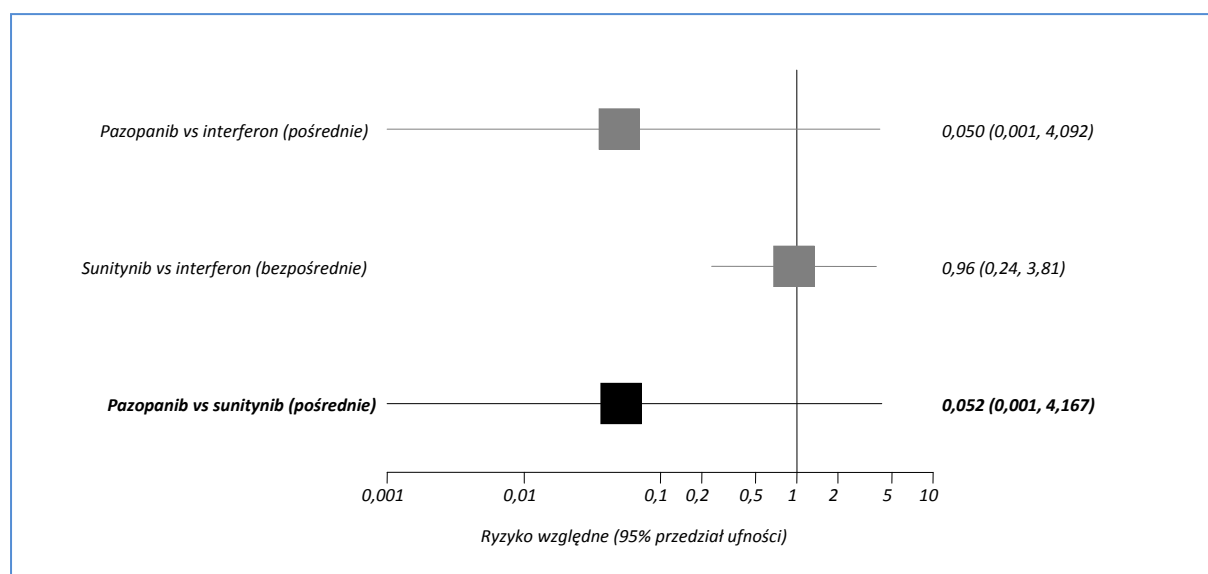
W tabeli poniżej przedstawiono dane wyjściowe użyte w porównaniu pośrednim dotyczącym pazopanibu i sunitynibu pod kątem występowania gorączki w 3. lub 4. stopniu ciężkości, oraz jego wynik. Informacje te przedstawiono również na wykresie zamieszczonym pod tabelą nr 87.

Tabela 87. Wynik porównania pośredniego dla gorączki w 3. lub 4. stopniu ciężkości, pazopanib vs sunitynib, metoda Buchera.

Porównanie	RR	95% przedziały ufności*	
		Dolny	Górny
Pazopanib vs interferon (pośrednie)	0,050	0,001	4,092
Sunitynib vs interferon (bezpośrednie)	0,96	0,24	3,81
Pazopanib vs sunitynib (pośrednie)	0,052	0,001	4,167

* przedziały ufności obliczono metodą klasyczną.

Wykres 24. Wynik porównania pośredniego dla gorączki w 3. lub 4. stopniu ciężkości, pazopanib vs sunitynib, metoda Buchera.



Ryzyko wystąpienia gorączki 3. lub 4. stopnia ciężkości nie było istotnie różne pomiędzy pazopanibem a sunitynibem: ryzyko względne otrzymane w wyniku porównania pośredniego wyniosło 0,052 (95% CI: 0,001; 4,167).

2.11.2.4.4 Neutropenia w 3. lub 4. stopniu ciężkości

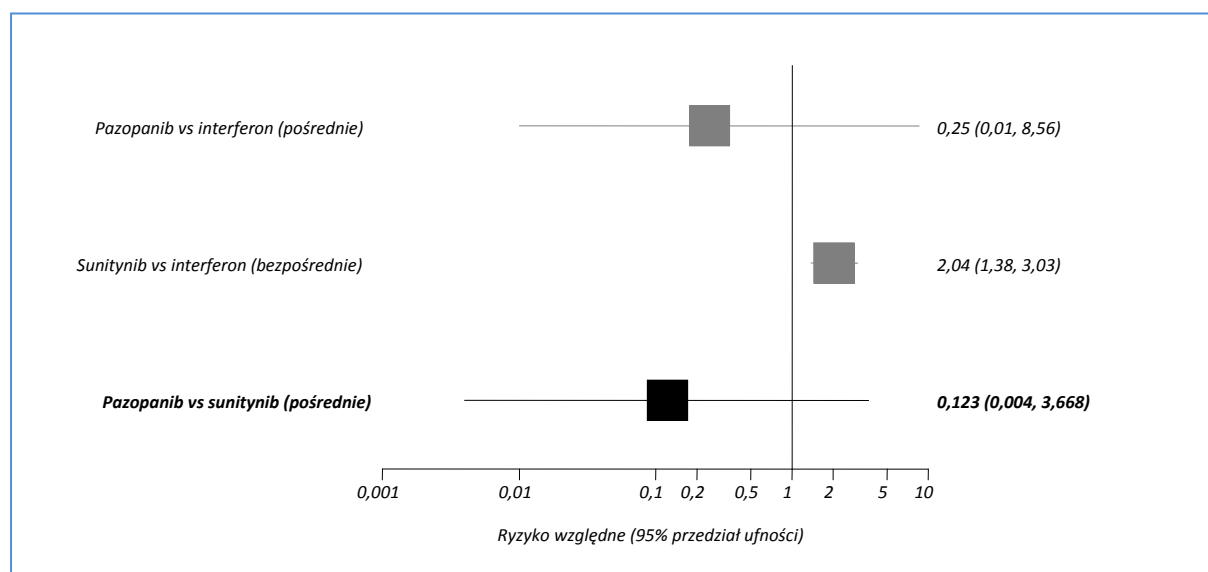
W poniższej tabeli i wykresie nr 25 przedstawiono wartości wyjściowe użyte w porównaniu pośrednim pazopanib vs sunitynib dotyczącym neutropenii w 3. lub 4. stopniu ciężkości, oraz wynik tego porównania.

Tabela 88. Wynik porównania pośredniego dla neutropenii w 3. lub 4. stopniu ciężkości, pazopanib vs sunitynib, metoda Buchera.

Porównanie	RR	95% przedziały ufności*	
		Dolny	Górny
Pazopanib vs interferon (pośrednie)	0,25	0,01	8,56
Sunitynib vs interferon (bezpośrednie)	2,04	1,38	3,03
Pazopanib vs sunitynib (pośrednie)	0,123	0,004	3,668

* przedziały ufności obliczono metodą klasyczną.

Wykres 25. Wynik porównania pośredniego dla neutropenii w 3. lub 4. stopniu ciężkości, pazopanib vs sunitynib, metoda Buchera.



Uzyskane w wyniku porównania pośredniego ryzyko względne wystąpienia neutropenii 3. lub 4. stopnia ciężkości było niższe u pacjentów otrzymujących pazopanib w porównaniu do chorych leczonych sunitynibem, jednak uzyskany wynik nie był istotny statystycznie: RR = 0,123 (95% CI: 0,004; 3,668).

2.11.2.4.5 Biegunka w 3. lub 4. stopniu ciężkości

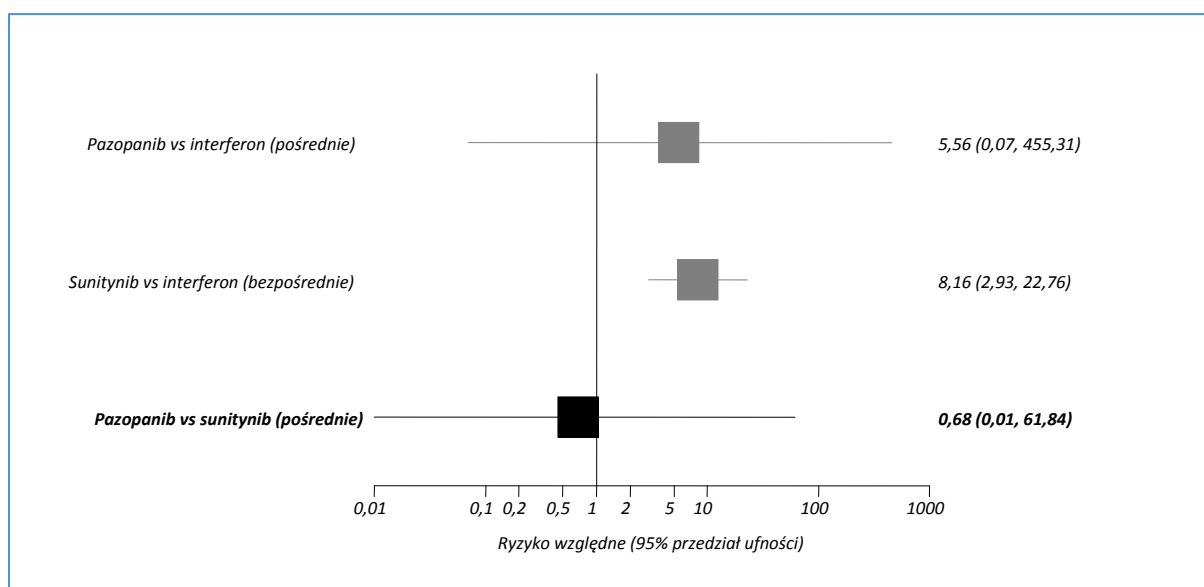
Tabela i wykres zamieszczone poniżej przedstawiają wartości wyjściowe użyte w porównaniu pośrednim pazopanib vs sunitynib, dotyczącym biegunki w 3. lub 4. stopniu ciężkości, oraz jego wynik.

Tabela 89. Wynik porównania pośredniego dla biegunki w 3. lub 4. stopniu ciężkości, pazopanib vs sunitynib, metoda Buchera.

Porównanie	RR	95% przedziały ufności*	
		Dolny	Górny
Pazopanib vs interferon (pośrednie)	5,56	0,07	455,31
Sunitynib vs interferon (bezpośrednie)	8,16	2,93	22,76
Pazopanib vs sunitynib (pośrednie)	0,68	0,01	61,84

* przedziały ufności obliczono metodą klasyczną.

Wykres 26. Wynik porównania pośredniego dla biegunki w 3. lub 4. stopniu ciężkości, pazopanib vs sunitynib, metoda Buchera.



Ryzyko wystąpienia biegunki 3. lub 4. stopnia ciężkości nie było istotnie różne pomiędzy obydwoimi lekami. Porównanie pośrednie wykazało, że ryzyko względne wystąpienia tego działania niepożądanego wyniosło 0,68 (95% CI: 0,01; 61,84) i nie było istotne statystycznie.

2.11.2.4.6 Nudności w 3. lub 4. stopniu ciężkości

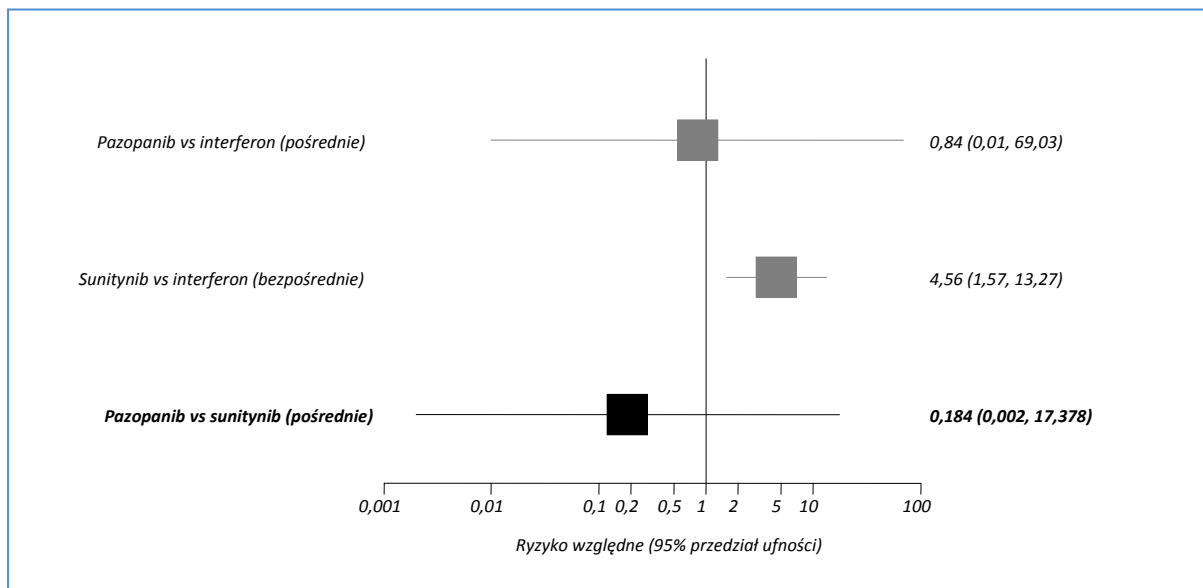
Dane wykorzystane do porównania pośredniego pazopanibu i sunitynibu pod kątem występowania nudności 3. lub 4. stopnia ciężkości oraz wynik przeprowadzonych obliczeń przedstawiono w tabeli nr 90 i na wykresie nr 27 zamieszczonych poniżej.

Tabela 90. Wynik porównania pośredniego dla nudności w 3. lub 4. stopniu ciężkości, pazopanib vs sunitynib, metoda Buchera.

Porównanie	RR	95% przedziały ufności*	
		Dolny	Górny
Pazopanib vs interferon (pośrednie)	0,84	0,01	69,03
Sunitynib vs interferon (bezpośrednie)	4,56	1,57	13,27
Pazopanib vs sunitynib (pośrednie)	0,184	0,002	17,378

* przedziały ufności obliczono metodą klasyczną.

Wykres 27. Wynik porównania pośredniego dla nudności w 3. lub 4. stopniu ciężkości, pazopanib vs sunitynib, metoda Buchera.



W wyniku przeprowadzonego porównania pośredniego nie stwierdzono znamienych różnic w występowaniu nudności w 3. lub 4. stopniu ciężkości u pacjentów przyjmujących pazopanib w porównaniu do chorych leczonych sunitynibem. Wynik pośredniego ryzyka względnego nie był istotny statystycznie: RR = 0,184 (95% CI: 0,002; 17,378).

2.11.2.4.7 Nadciśnienie w 3. lub 4. stopniu ciężkości

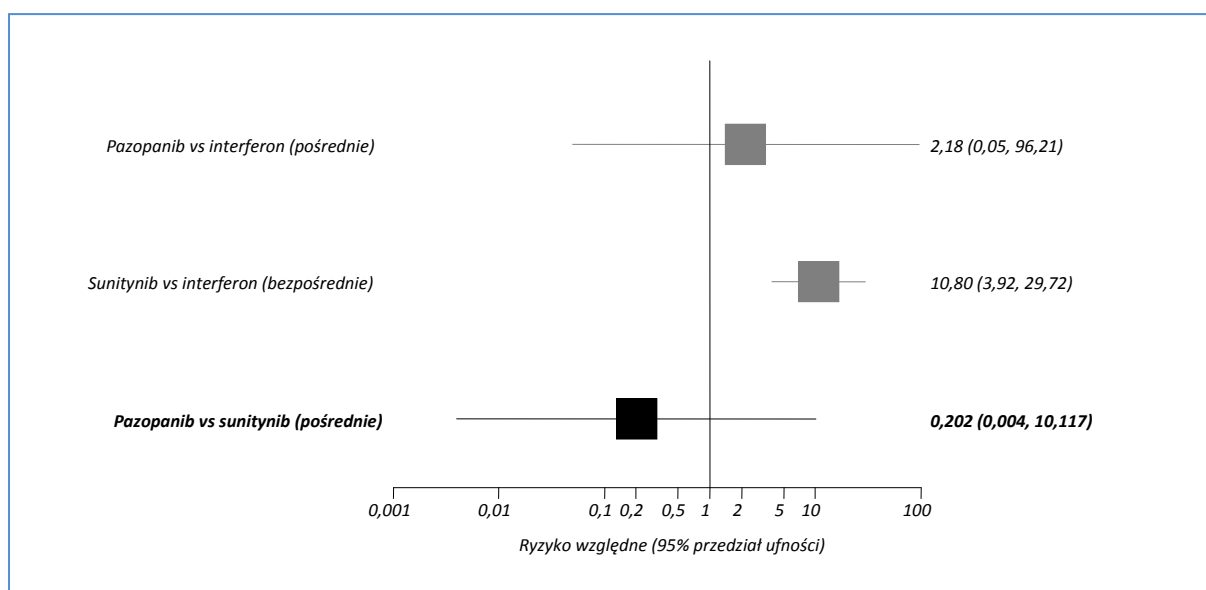
Wynik, a także wykorzystane dane, porównania pośredniego między pazopanibem, a sunitynibem odnośnie nadciśnienia w 3. lub 4. stopniu ciężkości, zestawiono w poniższej tabeli oraz na wykresie.

Tabela 91. Wynik porównania pośredniego dla nadciśnienia w 3. lub 4. stopniu ciężkości, pazopanib vs sunitynib, metoda Buchera.

Porównanie	RR	95% przedziały ufności*	
		Dolny	Górny
Pazopanib vs interferon (pośrednie)	2,18	0,05	96,21
Sunitynib vs interferon (bezpośrednie)	10,80	3,92	29,72
<u>Pazopanib vs sunitynib (pośrednie)</u>	<u>0,202</u>	<u>0,004</u>	<u>10,117</u>

* przedziały ufności obliczono metodą klasyczną.

Wykres 28. Wynik porównania pośredniego dla nadciśnienia w 3. lub 4. stopniu ciężkości, pazopanib vs sunitynib, metoda Buchera.



Otrzymane w wyniku porównania pośredniego ryzyko względne wskazuje, że ryzyko wystąpienia nadciśnienia 3. lub 4. stopnia ciężkości podczas terapii pazopanibem jest o około 80% niższe w porównaniu do leczenia sunitynibem. Wynik ten nie był jednak istotny statystycznie: RR = 0,202 (95% CI: 0,004; 10,117).

2.11.2.4.8 Zespół ręka-stopą w 3. lub 4. stopniu ciężkości

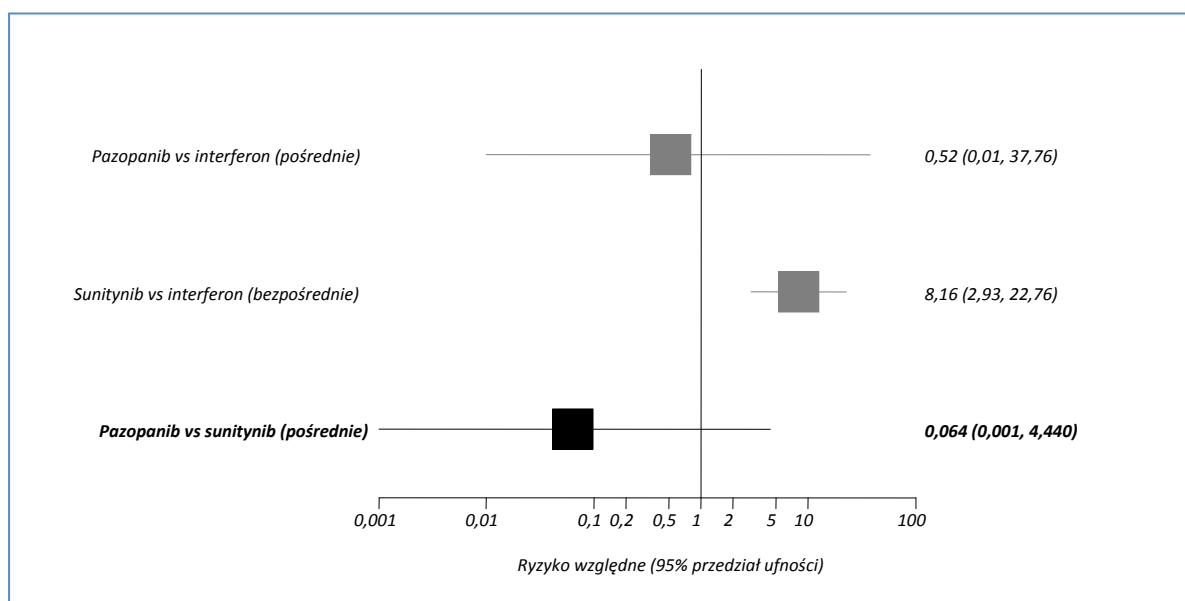
Tabela nr 92 i wykres nr 29 zamieszczone poniżej przedstawiają wartości wyjściowe użyte w porównaniu pośrednim pazopanib vs interferon dotyczącym zespołu ręka-stopą w 3. lub 4. stopniu ciężkości, oraz jego wynik.

Tabela 92. Wynik porównania pośredniego dla zespołu ręka-stopa w 3. lub 4. stopniu ciężkości, pazopanib vs sunitynib, metoda Buchera.

Porównanie	RR	95% przedziały ufności*	
		Dolny	Górny
Pazopanib vs interferon (pośrednie)	0,52	0,01	37,76
Sunitynib vs interferon (bezpośrednie)	8,16	2,93	22,76
Pazopanib vs sunitynib (pośrednie)	0,064	0,001	4,440

* przedziały ufności obliczono metodą klasyczną.

Wykres 29. Wynik porównania pośredniego dla zespołu ręka-stopa w 3. lub 4. stopniu ciężkości, pazopanib vs sunitynib, metoda Buchera.



Obliczone ryzyko względne wystąpienia zespołu ręka-stopa w grupie pazopanibu w porównaniu do sunitynibu wynosi RR = 0,064 (95% CI: 0,001; 4,440) i nie jest ono znamienne statystycznie, co wskazuje na brak różnic w ocenie tego punktu końcowego między grupą pazopanibu, a grupą sunitynibu.

2.11.2.4.9 Astenia w 3. lub 4. stopniu ciężkości

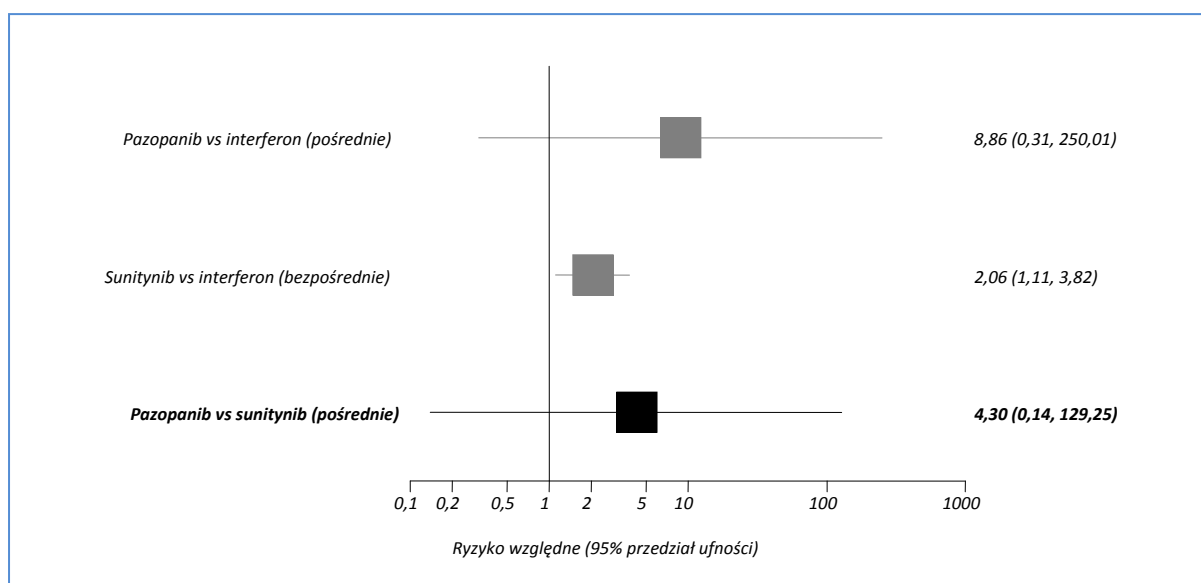
W poniższej tabeli przedstawiono dane wyjściowe użyte w porównaniu pośrednim dotyczącym pazopanibu i sunitynibu odnośnie występowania astenii w 3. lub 4. stopniu ciężkości, oraz jego wynik. Informacje przedstawiono dodatkowo na wykresie zamieszczonym pod tabelą nr 93.

Tabela 93. Wynik porównania pośredniego dla astenii w 3. lub 4. stopniu ciężkości, pazopanib vs sunitynib, metoda Buchera.

Porównanie	RR	95% przedziały ufności*	
		Dolny	Górny
Pazopanib vs interferon (pośrednie)	8,86	0,31	250,01
Sunitynib vs interferon (bezpośrednie)	2,06	1,11	3,82
Pazopanib vs sunitynib (pośrednie)	4,30	0,14	129,25

* przedziały ufności obliczono metodą klasyczną.

Wykres 30. Wynik porównania pośredniego dla astenii w 3. lub 4. stopniu ciężkości, pazopanib vs sunitynib, metoda Buchera.



Różnica w częstości występowania astenii 3. lub 4. stopnia ciężkości nie była istotna statystycznie pomiędzy pazopanibem a sunitynibem: w wyniku porównania pośredniego uzyskano ryzyko względne wynoszące 4,30 (95% CI: 0,14; 129,25).

2.11.2.4.10 Leukopenia w 3. lub 4. stopniu ciężkości

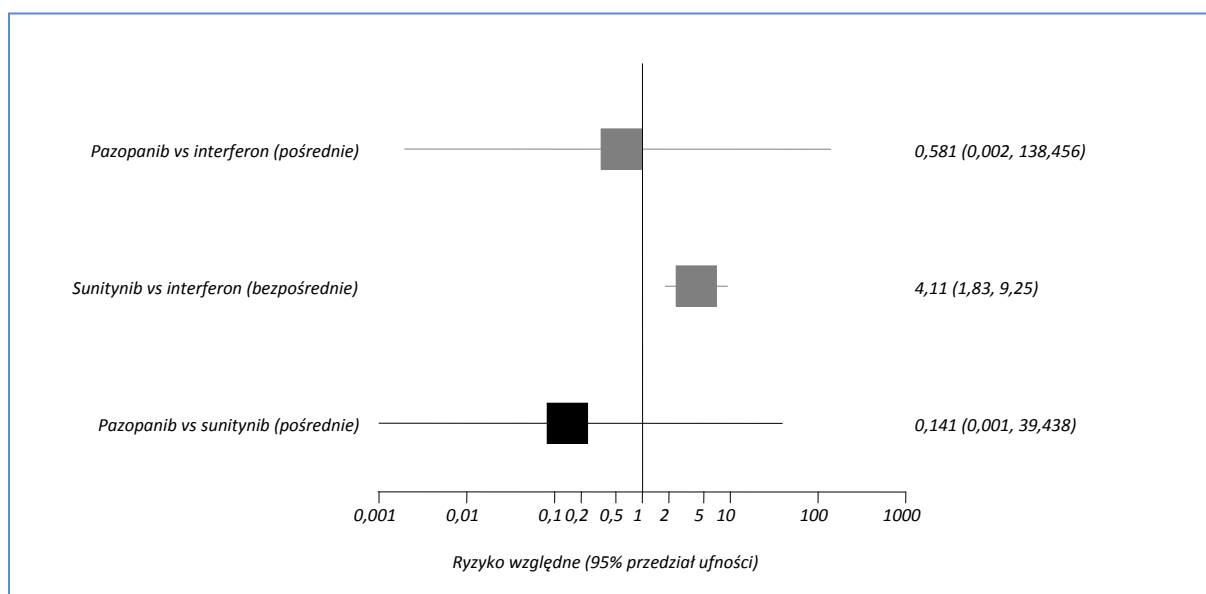
W poniższej tabeli nr 94 i wykresie nr 31 przedstawiono wartości wyjściowe użyte w porównaniu pośrednim pazopanib vs sunitynib pod kątem leukopenii w 3. lub 4. stopniu ciężkości oraz jego wynik.

Tabela 94. Wynik porównania pośredniego dla leukopenii w 3. lub 4. stopniu ciężkości, pazopanib vs sunitynib, metoda Buchera.

Porównanie	RR	95% przedziały ufności*	
		Dolny	Górny
Pazopanib vs interferon (pośrednie)	0,581	0,002	138,456
Sunitynib vs interferon (bezpośrednie)	4,11	1,83	9,25
Pazopanib vs sunitynib (pośrednie)	0,141	0,001	39,438

* przedziały ufności obliczono metodą klasyczną.

Wykres 31. Wynik porównania pośredniego dla leukopenii w 3. lub 4. stopniu ciężkości, pazopanib vs sunitynib, metoda Buchera.



W wyniku przeprowadzonego porównania pośredniego nie stwierdzono znamiennych różnic w występowaniu leukopenii w 3. lub 4. stopniu ciężkości u pacjentów przyjmujących pazopanib w porównaniu do chorych leczonych sunitynibem. Wynik pośredniego ryzyka względnego nie był istotny statystycznie: RR = 0,127 (95% CI: 0,002; 8,413).

2.11.2.4.11 Trombocytopenia w 3. lub 4. stopniu ciężkości

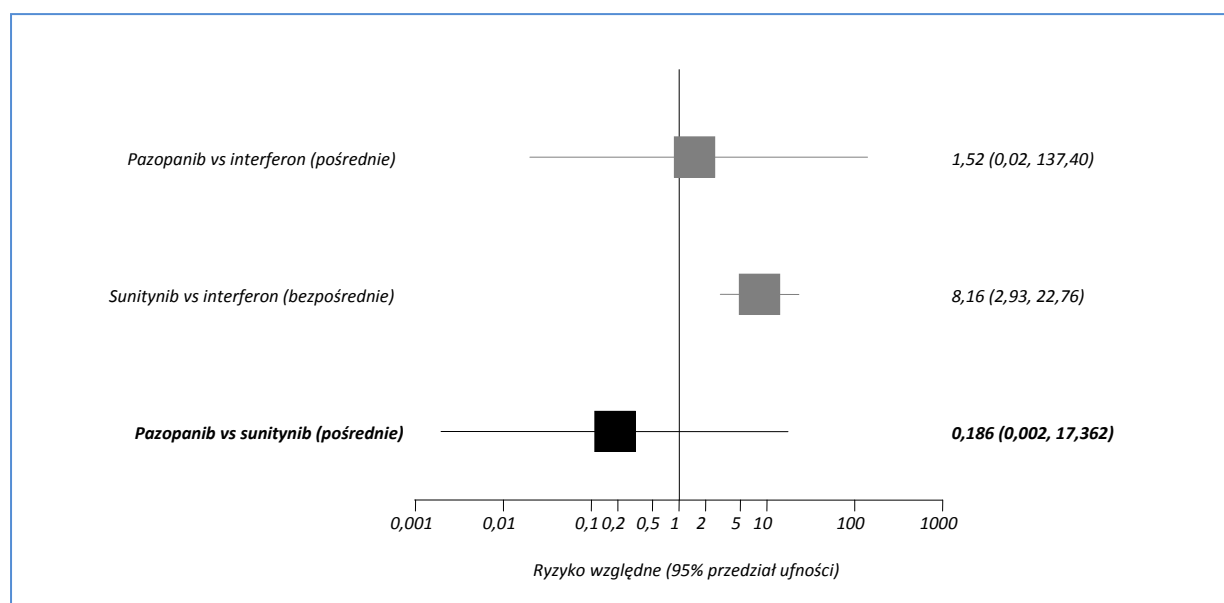
Poniższa tabela nr 95 i wykres przedstawiają dane wyjściowe użyte w porównaniu pośrednim dotyczącym pazopanibu i sunitynibu względem występowania trombocytopenii w 3. lub 4. stopniu ciężkości oraz wynik tego porównania.

Tabela 95. Wynik porównania pośredniego dla trombocytopenii w 3. lub 4. stopniu ciężkości, pazopanib vs sunitynib, metoda Buchera.

Porównanie	RR	95% przedziały ufności*	
		Dolny	Górny
Pazopanib vs interferon (pośrednie)	1,52	0,02	137,40
Sunitynib vs interferon (bezpośrednie)	8,16	2,93	22,76
Pazopanib vs sunitynib (pośrednie)	0,186	0,002	17,362

* przedziały ufności obliczono metodą klasyczną.

Wykres 32. Wynik porównania pośredniego dla trombocytopenii w 3. lub 4. stopniu ciężkości, pazopanib vs sunitynib, metoda Buchera.



Nie odnotowano znamienych różnic w częstości występowania trombocytopenii 3. lub 4. stopnia ciężkości między grupą pazopanibu a grupą sunitynibu: RR = 0,186 (95% CI: 0,002; 17,362).

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 96. 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 *Sivendan 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 interferonem i sunitynibem. W trakcie jest randomizowane badanie 3 fazy – *COMPARZ*, bezpośrednio porównujące sunitynib z pazopanibem w I linii leczenia zaawansowanego raka nerki. Celem wykonania porównania pośredniego włączono próby kliniczne z randomizacją oceniające sunitynib z interferonem i interferon z kontrolą w I linii leczenia. Nie udało się zidentyfikować publikacji, które bezpośrednio porównywałyby interferon z placebo. Jako kontrolę uznano zatem postępowanie nieimmunoterapeutyczne o nieudowodnionej skuteczności w terapii raka nerki. Wśród odnalezionych publikacji taką kontrolę stanowiły doustne leki hormonalne (medroksyprogesteron) oraz winblastyna, które można potraktować jak placebo ze względu na prawdopodobny brak efektu leczenia tymi związkami. Dlatego też wyniki porównania pośredniego pazopanib vs interferon należy traktować z ostrożnością.

Opisano wydane dotychczas rekomendacje rządowych agencji oceny technologii medycznych, w tym pozytywne rekomendacje NICE, PBAC 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 niszową rolę IFN w terapii raka nerkowokomórkowego.

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 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. Podobne wyniki obserwowano w ocenie przeprowadzonej przez badaczy: HR = 0,44 (95% CI: 0,34; 0,57); $p < 0,0001$. W **podgrupie chorych wcześniej nieleczonych systemowo (I linia)** stosowanie pazopanibu również wiązało się ze znamienym wydłużeniem przeżycia bez progresji, przy czym efekt ten był bardziej wyraźny: mediana czasu przeżycia bez progresji u pacjentów leczonych pazopanibem wyniosła 11,1 miesiąca w porównaniu do 2,8 miesiąca w grupie placebo; natomiast hazard względny wyniósł 0,40 (95% CI: 0,27; 0,60) i był istotny statystycznie ($p < 0,0001$) – analiza na podstawie daty wizyty kontrolnej („visit date”). Wynik potwierdziła analiza na podstawie daty zdjęcia radiologicznego („scan date”) HR = 0,36 (95% CI: 0,24; 0,55).

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). Wśród **chorych wcześniej nieleczonych (I linia)** pazopanib blisko 12-krotnie zwiększał szansę uzyskania obiektywnej odpowiedzi w porównaniu do placebo: OR = 11,56 (95% CI: 3,49; 59,66); NNT = 4 (95% CI: 3; 6). Wynik jest istotny statystycznie.

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 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 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 badaniu *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 interferon (I linia leczenia)

Celem wykonania analizy pośredniej u pacjentów z rakiem nerki w pierwszej linii leczenia zidentyfikowano 5 prób klinicznych porównujących interferon- α z medroksyprogesteronem lub winblastyną jako kontrolą, obejmujących łącznie 1151 chorych: *Steineck 1990*, *Kriegmair 1995*, *Pyrhonen 1999*, *MRC RE-01* oraz *Negrier 2007*. W wyniku dodatkowego przeszukiwania doniesień konferencyjnych do analizy skuteczności włączono uaktualnione wyniki do badania *MRC RE-01* przedstawione przez *Hancock 2000*.

Przeżycie wolne od progresji choroby było znamienne dłuższe w przypadku leczenia pazopanibem w porównaniu do interferonu: HR = 0,57 (95% CI: 0,37; 0,88) i wynik ten był istotny statystycznie, podobne wyniki uzyskano gdy w analizie po stronie pazopanibu wykorzystano dane obliczone na podstawie aktualnej daty wykonanych skanów, zamiast daty planowanej wizyty: HR = 0,51 (95% CI: 0,33; 0,81).

W przypadku preferowanej (uznanej za najbardziej wiarygodną) przez NICE wartości HR dla przeżycia całkowitego, wyznaczonej za pomocą metody RPSFT niekorygowanej o czynniki wyjściowe (analiza końcowa dla populacji I linii leczenia), wyniki porównania pośredniego pazopanibu z interferonem wskazywały na podobną skuteczność obu leków: HR = 0,63 (95% CI: 0,15; 2,62), wynik nieistotny statystycznie.

W większości przeprowadzonych porównań pośrednich nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy pazopanibem a interferonem w przeżyciu całkowitym – hazard względny dla zgonu nie osiągnął poziomu znamienności statystycznej, jednak w kilku przypadkach odnotowano statystycznie istotne wyniki, wskazujące na znamienne wyższą skuteczność pazopanibu: dla jednoczynnikowej analizy IPCW hazard względny dla zgonu w grupie pazopanibu wobec grupy interferonu wyniósł 0,56 (95% CI: 0,34; 0,92), natomiast dla wieloczynnikowej analizy RPFST 0,26 (95% CI: 0,08; 0,86). Podobnie, korzystny efekt pazopanibu odnotowano w podgrupie chorych nie otrzymujących innej terapii niż stosowana w badaniu, po jego zakończeniu – HR = 0,38 (95% CI: 0,18; 0,77), wynik był istotny również po usunięciu z tej grupy chorych pozostających wciąż na terapii stosowanej w badaniu, HR = 0,48 (95% CI: 0,25; 0,92).

Nie wykazano znamiennych różnic w częstości ogólnej odpowiedzi na leczenie i bezpieczeństwie obu interwencji.

Pazopanib vs sunitynib (I linia leczenia)

Do analizy skuteczności klinicznej sunitynibu z interferonem alfa-2a włączono jedno wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją obejmujące 750 chorych w I linii leczenia – *Motzer 2007*, opisane w publikacjach *Motzer 2007* (która prezentuje wyniki osiągnięte podczas drugiej zaplanowanej analizy *interim*), oraz *Motzer 2009* (ostateczne wyniki analizy przeżycia, oraz uaktualnione wyniki dla pozostałych punktów końcowych). Dodatkowo włączono publikacje *Cella 2008* oraz *Cella 2010*, które dotyczyły oceny jakości życia w tej próbie klinicznej, doniesienie konferencyjne *Patil 2010* oraz publikację *Patil 2012* prezentującą dodatkową analizę przeżycia bez progresji choroby skorygowanego o występowanie działań niepożądanych (analiza TWIST) oraz doniesienie *Negrier 2008*, w którym przedstawiono dodatkowe dane (wartości p dla oceny statystycznej różnic w częstości występowania ogólnych odpowiedzi na leczenie) dla publikacji *Motzer 2009*. Dane na temat efektywności pazopanibu w odniesieniu do interferonu pochodziły z wykonanego wcześniej porównania pośredniego.

W przypadku przeżycia całkowitego wyniki porównania pośredniego uwzględniającego po stronie pazopanibu rekomendowaną przez NICE metodę RPSFT, a w przypadku sunitynibu dane z ostatecznej analizy dla podgrupy chorych nie otrzymujących leczenia po zakończeniu badania) wskazywały na podobną skuteczność obu leków: HR = 0,97 (95% CI: 0,23; 4,19) i wynik ten nie był znamienny statystycznie. W przypadku innych wariantów po stronie pazopanibu obserwowano podobne ryzyko wystąpienia zgonu, co po stronie sunitynibu i nie stwierdzono znamiennych statystycznie różnic pomiędzy tymi lekami. Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy porównywanymi lekami celowanymi molekularnie w ocenie przeżycia wolnego od progresji choroby, zarówno w analizie opartej na HR

wyznaczonym w oparciu o daty planowanych wizyt: HR = 1,06 (95% CI: 0,66; 1,69), jak również daty wykonania skanów: HR = 0,95 (95% CI: 0,58; 1,53), a także w ocenie odpowiedzi na leczenie oraz bezpieczeństwa.

Tolerancja pazopanibu w badaniach była dobra — działania niepożądane były podobne do obserwowanych po zastosowaniu innych inhibitorów kinaz tyrozynowych i obejmowały przede wszystkim biegunkę i nadciśnienie. Niektóre z typowych działań niepożądanych inhibitorów wielokinazowych (białkomocz, małopłytkowość, niedoczynność tarczycy, zespół dłoniowo-podeszwy) występowały u ≤ 10% (w wyższym stopniu ciężkości — u około 1%) chorych otrzymujących pazopanib.

Wyniki badań niepełnotekstowych

W ramach przeprowadzonego przeglądu odnaleziono 3 doniesienia konferencyjne opisujące wyniki nieopublikowanych pełnotekstowo badań – *PANTHER (Boleti 2012)* – prospektywnej próby klinicznej II fazy bez grupy kontrolnej oceniającej pazopanib w I linii leczenia, oraz badania retrospektywne *Goodman 2010* i *Volter 2011*, dotyczące I lub II linii (populacja mieszana lub niemożliwa do ustalenia). W pierwszym z nich oceniano częstość występowania toksyczności dotyczących wątroby w populacji chorych na RCC lub z innymi guzami litymi z różnych badań klinicznych, natomiast w drugim zaprezentowano wyniki oceny dotyczącej zaburzeń tarczycy u pacjentów z badań VEG102616, VEG105192 i VEG107769.

W badaniu *PANTHER (Boleti 2012)* korzyść kliniczna oceniana wg RECIST wystąpiła u 88%, zaś odpowiedź częściowa u 21% chorych. Stwierdzono także, że pazopanib może być stosowany bezpiecznie przed zabiegiem nefrektomii, choć autorzy zaobserwowali jeden przypadek zgonu pooperacyjnego.

W badaniach *Goodman 2010* i *Volter 2011* częstość występowania zaburzeń funkcji tarczycy podczas stosowania pazopanibu była niska (4%) i w żadnym przypadku nie były to poważne działania. Zaburzenia biochemiczne wątroby były typowe dla pierwszych 4 miesięcy leczenia (w większości odwracalne), a ryzyko pojawienia się niewydolności wątroby było małe (około 1:1000).

Badanie *PISCES*.

[Redacted text block]

Tabela 97. 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; I linia leczenia											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	155	78	HR = 0,40 (0,27; 0,60) 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, I linia leczenia											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	155	78	OR = 11,56 (3,49; 59,66)	NNT = 4 (3; 6)	⊕⊕⊕⊕ 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 I 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: sunitynibem oraz lekiem stosowanym w immunoterapii nowotworowej – interferonem- α .

Opracowana strategia wyszukiwania obejmowała badania kliniczne z randomizacją, w których w populacji chorych z rakiem nerki oceniano efektywność kliniczną pazopanibu, sorafenibu, sunitynibu oraz interferonu w porównaniu z komparatorem umożliwiającym przeprowadzenie porównania bezpośredniego lub pośredniego (interferon lub placebo).

W wyniku zastosowania strategii wyszukiwania w bazach danych Medline, Cochrane oraz Embase, otrzymano 3339 trafień, co było częściowo związane z równoległą oceną kilku interwencji oraz zastosowaniem czułego filtra 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*, *Sivendan 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. 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 publikacji *Cella 2012*). Należy zaznaczyć, że była to wiarygodna i poprawnie zaprojektowana próba kliniczna z randomizacją i podwójnym zaślepieniem. Odnaleziono również badanie VEG102616 (opisane w publikacji *Hutson 2010*), które zaplanowane było jako próba kliniczna z randomizacją, jednak po wstępnej ocenie odpowiedzi na leczenie, decyzją niezależnej komisji nadzorującej badanie przerwano proces 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 *Hutson 2010*, choć danych z tego badania nie wykorzystano w obliczeniach. Są to wszystkie dotychczas opublikowane próby kliniczne dotyczące zastosowania pazopanibu w dawkach standardowych w leczeniu raka nerkowokomórkowego, co potwierdzono w dodatkowym wyszukiwaniu. 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 niepełnotekstowych źródeł. 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.

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. Dla sunitynibu odnaleziono tylko jedno badanie RCT, które porównywało ten lek z interferonem- α , badanie *Motzer 2007* (opisane w publikacjach *Motzer 2007*, *Motzer 2009*, *Cella 2008*, *Cella 2010*, *Patil 2012* oraz w doniesieniach konferencyjnych *Patil 2010* oraz *Negrier 2008*). Z kolei, dla interferonu nie odnaleziono żadnych badań, w których komparator stanowiło placebo. Dlatego do analizy postanowiono włączyć badania opisujące interferon w porównaniu do terapii uznawanej za

niedziałającą (równoważnej placebo), czyli do medroksyprogesteronu lub winblastyny. Podejście to przyjęto również w przeglądzie systematycznym Cochrane *Coppin 2008*, który zawiera opis efektywności immunoterapii w leczeniu raka nerki. Ostatecznie, do analizy włączono 5 badań RCT: *Steineck 1990*, *Kriegmair 1995*, *MRC RE-01 (Ritchie 1999*, doniesienie konferencyjne *Hancock 2000*) oraz *PERCY (Negrier 2007)* (porównanie z medroksyprogesteronem), *Pyrhönen 1999* (porównanie z winblastyną). Możliwe więc było porównanie pazopanibu w I linii leczenia z interferonem (przez placebo) i sunitynibem (przez placebo, a następnie interferon). Dodatkowo, przeszukano abstrakty z konferencji naukowych dotyczących nowotworów, poszukując uaktualnionych danych dla badań włączonych do analizy, a także badań dotyczących pazopanibu (RCT oraz obserwacyjnych) nieopublikowanych w postaci pełnych tekstów, których wyniki przedstawiono jednak w postaci doniesienia konferencyjnego. Oprócz abstraktów prezentujących uaktualnione dane do analizowanych badań (wymienione przy opisie odnalezionych badań) zidentyfikowano doniesienie *Hawkins 2009*, które opisywało badanie *VEG107769*, będące próbą kliniczną bez randomizacji i zaślepienia, do której włączano pacjentów z grupy placebo badania *VEG105192*, wykazujących progresję choroby. Odnaleziono również trzy abstrakty konferencyjne przedstawiające wyniki 3 badań dotyczących zastosowania pazopanibu w I lub I i II linii w leczeniu zaawansowanego RCC, które nie zostały jeszcze opublikowane w postaci pełnych tekstów. Próba *PANTHER* opisana w doniesieniu *Boleti 2012* była badaniem prospektywnym II fazy bez grupy kontrolnej, z kolei abstrakty *Goodman 2010* i *Wolter 2011* prezentowały dane z badań retrospektywnych. Dodatkowe materiały otrzymane od Podmiotu odpowiedzialnego prezentują dane na temat badania *PISCES*, które jest próbą kliniczną z randomizacją, podwójnym zaślepieniem, prowadzoną w układzie naprzemiennym, bezpośrednio porównującą pazopanib z sunitynibem (*Mehmud 2012* i *Escudier 2012* oraz dokument zawierający najnowsze wyniki badania), a które będzie zaprezentowane na konferencji ASCO w czerwcu 2012 r.

Wspólnymi punktami końcowymi rozpatrywanymi w analizowanych badaniach (a więc takich, które mogły być wykorzystane w porównaniu pośrednim) były: przeżycie całkowite, przeżycie wolne od 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, jak sunitynib oraz interferon (w I 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 interferonem, porównanie pośrednie wykonano tylko przez jeden wspólny komparator – placebo. Jednak w przypadku porównania z sunitynibem, konieczne było użycie dwóch pośrednich komparatorów – placebo oraz interferonu, co dodatkowo niesie ryzyko zaburzenia wyniku końcowego.

W najważniejszym punkcie końcowym, jakim jest przeżycie całkowite, nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy pazopanibem a interferonem (I linia leczenia) w większości przeprowadzonych analiz, również w ramach wariantu wybranego przez NICE jako najbardziej wiarygodny, jednak kilka przeprowadzonych analiz wskazywało na znamienne wyższe przeżycie w przypadku pazopanibu. Natomiast porównanie pośrednie pazopanibu z sunitynibem świadczy o podobnym przeżyciu całkowitym w przypadku obu leków.

Istotne wyniki uzyskano jednak w przypadku przeżycia wolnego od progresji choroby – wynik porównania pazopanibu z interferonem wskazywał na mniejsze ryzyko progresji choroby w grupie pazopanibu w porównaniu z interferonem (HR = 0,57 [95% CI: 0,37; 0,88]), co potwierdziła również wykonana analiza wrażliwości. Natomiast dla porównania z sunitynibem nie osiągnięto progu istotności statystycznej wyniku, 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, w porównaniu do analizowanych komparatorów, gdyż w żadnym z przeprowadzonych porównań pośrednich nie uzyskano znamienych statystycznie wyników. 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. Obserwowane wyniki znalazły potwierdzenie w doniesieniu konferencyjnym (*McCann 2010*), które analizowało wyniki badań III fazy dla pazopanibu, sunitynibu, sorafenibu oraz bewacyzumabu (bewacyzumab + interferon). W badaniach tych kontrolę stanowiło placebo lub interferon. Wykonane porównanie pośrednie (wykorzystano w nim badanie *MRC RE-01* w przypadku porównania interferon vs placebo) dowodzi, że w I linii leczenia pazopanib wykazuje istotne statystycznie różnice dla przeżycia wolnego od progresji choroby jedynie w porównaniu z interferonem – HR = 0,50 (95% CI: 0,31; 0,81); wartość ta jest zbliżona do tej uzyskanej w niniejszej analizie. W przypadku pozostałych komparatorów, nie stwierdzono znamienych różnic w porównaniu z pazopanibem, co również obserwowano w niniejszej analizie. Częstość występowania działań niepożądanych była podobna w przypadku analizowanych leków (27-34%), natomiast autorzy doniesienia podają, że częstość występowania działań niepożądanych w 3. lub 4. stopniu ciężkości była niższa w przypadku pazopanibu (44%) w porównaniu

do sunitynibu (67%), oraz bewacyzumabu + interferon (60%), jednak nie przedstawiono ryzyka względnego dla tych porównań, ani istotności statystycznej.

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 materiałów dostarczonych przez Podmiot Odpowiedzialny. Wśród badań dotyczących pazopanibu jeszcze nie opublikowanych, ale zaprezentowanych w formie doniesienia konferencyjnego na uwagę zasługuje badanie *PISCES*, w którym bezpośrednio porównano pazopanib z sunitynibem. [REDACTED]

2.15 Ograniczenia przeprowadzonej analizy

- Odnaleziono tylko jedno badanie kliniczne z randomizacją dotyczące zastosowania pazopanibu w leczeniu raka nerkowokomórkowego, w badaniu tym jako kontrolę zastosowano placebo, natomiast w przypadku oceny I linii należało by oczekiwać cytokin lub terapii celowanych molekularnie;
- 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 jedynie w I linii leczenia;
- Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących pazopanib z jakąkolwiek interwencją aktywną – interferonem oraz sunitynibem; konieczne zatem było wykonanie porównania pośredniego o mniejszej wiarygodności;
- Badania włączone do porównania pośredniego po stronie sunitynibu 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.;

- W przypadku interferonów, większość badań była z lat 90-tych, więc stosowane w nich metody różniły się od tych używanych w nowszych badaniach. Szczególnie należy zwrócić uwagę na fakt, że w badaniach po stronie interferonu zarówno odpowiedź na leczenie, jak i działania niepożądane oceniano wg kryteriów WHO, a nie jak obecnie RECIST oraz CTC;
- W badaniach tych nie porównywano interferonu z placebo, lecz z kontrolą uznaną za nieaktywną (medroksyprogesteron oraz winblastyna), co może stanowić ograniczenie, choć takie samo podejście obrano w uznanym przeglądzie systematycznym Cochrane (*Coppin 2008*);
- Większość badań włączonych po stronie interferonu oceniała stosunkowo małą liczbę pacjentów; brak zaślepienia w tych badaniach, a w niektórych brak opisu randomizacji oraz utraty chorych z badania skutkowały niską oraz średnią oceną wg skali Jadad;
- W przypadku niektórych punktów końcowych (szczególnie tyczy się to przeżycia całkowitego oraz przeżycia bez progresji) w badaniach po stronie interferonu nie podano wyników hazardów względnych, konieczna więc była ekstrakcja tych danych z krzywych przeżycia lub z median, co również niesie ze sobą pewne ryzyko błędu (szczegóły odnośnie tych metod przedstawiono w opisie metodyki oraz przy opisie punktów końcowych);
- W przypadku badania *PERCY* włączono do niego pacjentów jedynie z pośrednią prognozą leczenia, co odróżniało go od pozostałych badań.

2.16 Wnioski końcowe

Pazopanib, inhibitor kinaz tyrozynowych o wielokierunkowym działaniu, wykazuje porównywalną skuteczność do sunitynibu w I linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego i wyższą skuteczność w porównaniu z placebo oraz interferonem alfa.

W wiarygodnej próbie klinicznej z randomizacją i podwójnym zaślepieniem w grupie pazopanibu obserwowano znamienne dłuższe przeżycie wolne od progresji choroby oraz istotnie wyższą częstość obiektywnych odpowiedzi na leczenie niż w grupie placebo. Przy uwzględnieniu zjawiska przechożenia pacjentów z grupy placebo do grupy pazopanibu (*cross-over*), wyniki analizy końcowej wskazują na znamienne wydłużenie przeżycia całkowitego. Znajduje to potwierdzenie w analizach przeprowadzonych przez NICE, SMC i PBAC oraz rekomendacjach wydanych przez powyższe agencje rządowe. 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.

Dane na temat porównania z sunitynibem i interferonem alfa pochodzą z analizy pośredniej, która cechuje się niższą wiarygodnością i należy traktować je z ostrożnością. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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.
- AOTM/RK 2009** Stanowisko nr 19/05/2009 z dnia 2 marca 2009 r. w sprawie finansowania sunitynibu (Sutent®) w leczeniu zaawansowanego raka nerki z przerzutami. Rada Konsultacyjna AOTM, Warszawa 2009 dostępne on-line po adresem: http://aotm.gov.pl/assets/files/rada/stanowisko_rk_aotm_19_05_2009_sunitynib_Sutent.pdf
- 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.
- Boleti 2012** Boleti et al. The safety and efficacy of pazopanib prior to planned nephrectomy in metastatic clear cell renal cancer. 2012 Genitourinary Cancers Symposium. *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl 5, abstr 427).
- 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.
- 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 2008** Cella D, Li JZ, Cappelleri JC, et al. Quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib or interferon alfa: results from a phase III randomized trial. *J. Clin. Oncol.* 2008;26(22):3763-3769.
- Cella 2010** Cella D, Michaelson MD, Bushmakina AG, et al. Health-related quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib vs interferon-alpha in a phase III trial: final results and geographical analysis. *Br. J. Cancer.* 2010;102(4):658-664.
- 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 IntronA 2011** Charakterystyka produktu leczniczego *IntronA* – URPL z dnia 22 czerwca 2011 roku.
- ChPL Roferon-A 2011** Charakterystyka produktu leczniczego *Roferon* – URPL z dnia 22 czerwca 2011 roku.
- ChPL Sutent 2012** Charakterystyka produktu leczniczego *Sutent* – EMEA/H/C/000687 -IB/0034 z dnia 23 marca 2012 roku.
- ChPL *Votrient* 2012** Charakterystyka produktu leczniczego *Votrient* – 25/05/2012 *Votrient* - EMEA/H/C/001141 -II/0011 z dnia 18 czerwca 2012 roku.
- CO 2012** Raporty na podstawie danych Centrum Onkologii. <http://85.128.14.124/krn>. Data ostatniego dostępu: 23 maja 2012 r.
- 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 2008** Coppin C, Porzsolt F, Autenrieth M, Kumpf J, Coldman A, Wilt T. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 3. Art. No.: CD001425. DOI: 10.1002/14651858.CD001425.pub2. Edited (no change to conclusions), published in Issue 4, 2008.
- Coppin 2011** Coppin C, Le L, Wilt TJ, Kollmannsberger C. Targeted therapy for advanced renal cell carcinoma. *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 2009** Escudier, Bernard, Cezary Szczylik, Thomas E Hutson, Tomasz Demkow, Michael Staehler, Frédéric Rolland, Sylvie Negrier, et al. „Randomized phase II trial of first-line treatment with sorafenib versus interferon Alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma”. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 27, nr. 8 (marzec 10, 2009): 1280-1289.
- 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.
- Escudier 2012** Escudier et al. Patient preference between pazopanib (Paz) and sunitynib (Sun): Results of a randomized double-blind, placebo controlled, cross-over study in pts with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) [PISCES Study – NCT 01064310]. Materiały dostarczone przez Podmiot Odpowiedzialny.
- 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.
- 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.

- Heng 2009** Heng D.Y., Chi K.N., Murray N. et al., A Population-based Study Evaluating the Impact of Sunitinib on Overall Survival in the Treatment of Patients With Metastatic Renal Cell Cancer, *Cancer* 2009; 115:776–83.
- 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.
- 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.
- 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.
- Mehmud 2012** Mehmud et al. PISCES. A randomised double-blind cross-over patient preference study of pazopanib versus sunitinib in treatment naïve locally advanced or metastatic renal cell carcinoma. Materiały dostarczone przez Podmiot Odpowiedzialny.
- 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 2007** Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N. Engl. J. Med. 2007;356(2):115-124.
- Motzer 2009** Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. J. Clin. Oncol. 2009;27(22):3584-3590.
- 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.
- 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 2008** Negrier S, Figlin RA, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Huang X, Kim ST, Chen I, Motzer RJ. Overall survival with sunitinib versus interferon (IFN)-alfa as first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma (MRCC). Annals of Oncology 2009;19(8):588PD.
- 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, february 2011. Dostępne pod adresem: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13346/53187/53187.pdf>. Data ostatniego dostępu: 10 maj 2012.
- 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 VER-

SION 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.
- Patil 2010** Patil S, Figlin RA, Hutson TE, Michaelson D, Negrier S, Kim ST, Huang X, Motzer RJ. TWiST analysis to estimate overall benefit for metastatic renal cell carcinoma (mRCC) patients (pts) treated in a phase III trial of sunitinib versus interferon-alfa (IFN- α). J Clin Oncol 28:15s, 2010 (suppl; abstr 4594)
- Patil 2012** Patil S, Figlin RA, Hutson TE, Michaelson MD, Negrier S, Kim ST, et al. Q-TWiST analysis to estimate overall benefit for patients with metastatic renal cell carcinoma treated in a phase III trial of sunitinib vs interferon-(alpha). British Journal of Cancer. 2012;106(10):1587-90.
- 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.
- 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.
- Reeves 2009** Reeves DJ, Liu CY. Treatment of metastatic renal cell carcinoma. Cancer Chemother Pharmacol 2009;64(1):11-25.
- Ritchie 1983** Ritchie AW, Chisholm GD; "The natural history of renal carcinoma."; Semin Oncol. 1983 Dec ;10(4):390-400.
- Ritchie 1999** Ritchie AWS, Griffiths G, Parmar M. Interferon-alpha and survival in metastatic renal carcinoma: Early results of a randomised controlled trial. Lancet 1999; 14-17.
- 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.
- 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.
- 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.
- Sweeting 2000** Sweeting MJ, Sutton AJ, Lambert PC. What to add to nothing? Use and avoidance of continuity corrections in meta-analysis of sparse data. *Statistics in Medicine* 2004; 23: 1351-1375.
- Szczeklik 2005** Szczeklik A (red.), *Choroby wewnętrzne*, Kraków 2005.
- 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.
- Żołnierek 2011** Żołnierek J. - Leczenie farmakologiczne chorych na rozlanego raka nerki – algorytm a polskie realia. *Współczesna Onkol* 2011; 15 (5): 299–304

Załączniki

Rozdział

IV

4.1 Opis komparatora – Sutent®

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 23 marca 2012 roku (*ChPL Sutent 2012*).

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej, kod ATC: L01XE04.

Substancją czynną jest jabłczan sunitynibu. Substancjami pomocniczymi w rdzeniu tabletki są: mannitol (E421), kroskarmeloza sodowa, powidon (K-25), magnezu stearynian, a w otoczce: żelatyna, żelaza tlenek czerwony (E172) i tytanu dwutlenek (E171).

Sunitynib hamuje liczne receptory kinazy tyrozynowej, które biorą udział we wzroście nowotworów, w neoangiogenezie i w rozsiewie choroby nowotworowej z przerzutami. Sunitynib został zidentyfikowany jako inhibitor receptorów płytkowego czynnika wzrostu (PDGFR α i PDGFR β), receptorów czynników wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGFR1, VEGFR2 i VEGFR3), receptorów czynnika komórek pnia (KIT), kinazy tyrozynowej podobnej do Fms-3 (FLT3), receptorów czynnika stymulującego powstawanie kolonii (CSF-1R) i receptorów glejopochodnego czynnika neurotroficznego (RET). W testach biochemicznych i komórkowych podstawowy metabolit sunitynibu wykazuje działanie podobne do sunitynibu.

4.1.1 Wskazania

Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST, z ang. *Gastrointestinal stromal tumor*). Sutent jest wskazany w leczeniu nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST) nieoperacyjnych i (lub) z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu leczenia imatynibem ze względu na oporność lub nietolerancję.

Rak nerki zaawansowany i (lub) z przerzutami (MRCC, z ang. *Metastatic renal cell cancer*). Sutent jest wskazany w leczeniu zaawansowanego raka nerki i (lub) raka nerki z przerzutami (MRCC) u dorosłych.

Nowotwory neuroendokrynne trzustki (pNET, z ang. *Pancreatic neuroendocrine tumours*). Sutent jest wskazany w leczeniu wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki nieoperacyjnych lub z przerzutami u dorosłych, u których doszło do progresji choroby. Doświadczenie ze stosowaniem produktu Sutent w leczeniu pierwszego rzutu jest ograniczone.

4.1.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie sunitynibem powinien rozpocząć lekarz doświadczony w podawaniu leków przeciwnowotworowych.

Dawkowanie

W przypadku GIST i MRCC, zalecana dawka produktu Sutent wynosi 50 mg raz na dobę, przyjmowana doustnie przez 4 kolejne tygodnie, po czym następuje 2-tygodniowa przerwa (schemat 4/2), co stanowi pełny cykl 6 tygodni.

W przypadku pNET, zalecana dawka produktu Sutent wynosi 37,5 mg raz na dobę, przyjmowana doustnie w sposób ciągły.

Dostosowanie dawki

Bezpieczeństwo i tolerancja. W przypadku GIST i MRCC można stopniowo dokonywać zmian dawkowania za każdym razem o 12,5 mg, zależnie od indywidualnie ocenianego bezpieczeństwa i tolerancji. Dawka dobową nie powinna być większa niż 75 mg i nie powinna być mniejsza niż 25 mg.

W przypadku pNET można stopniowo dokonywać zmian dawkowania za każdym razem o 12,5 mg, zależnie od indywidualnie ocenianego bezpieczeństwa i tolerancji. Dawka maksymalna podawana w badaniu III fazy dotyczącym pNET wynosiła 50 mg na dobę.

W zależności od indywidualnej oceny bezpieczeństwa i tolerancji może być konieczne zastosowanie przerw w podawaniu produktu.

Inhibitory/induktory CYP3A4. Należy unikać równoczesnego podawania sunitynibu z silnymi induktorami CYP3A4, takimi jak ryfampicyna. Jeżeli nie jest to możliwe, może być konieczne zwiększanie dawki sunitynibu, za każdym razem o 12,5 mg (do 87,5 mg na dobę w przypadku GIST i MRCC lub 62,5 mg na dobę w przypadku pNET) z równoczesnym starannym monitorowaniem tolerancji.

Należy unikać równoczesnego podawania sunitynibu z silnymi inhibitorami CYP3A4, takimi jak ketoconazol. Jeżeli nie jest to możliwe, może zaistnieć konieczność zmniejszenia dawek sunitynibu do minimum 37,5 mg na dobę w przypadku GIST i MRCC lub 25 mg na dobę w przypadku pNET, z równoczesnym starannym monitorowaniem tolerancji. Należy rozważyć wybranie do leczenia skojarzonego alternatywnego produktu o minimalnym działaniu hamującym CYP3A4, lub bez takiego działania.

Wybrane grupy populacji

Dzieci i młodzież. Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności sunitynibu u pacjentów poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Stosowanie sunitynibu u dzieci od urodzenia do 6. roku życia nie jest właściwe w leczeniu złośliwych nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego nieoperacyjnych i (lub) z przerzutami po niepowodzeniu leczenia imatynibem ze względu na oporność lub nietolerancję. Stosowanie sunitynibu u dzieci i młodzieży nie jest właściwe w leczeniu zaawansowanego raka nerki i (lub) raka nerki z przerzutami, oraz leczeniu wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki nieoperacyjnych lub z przerzutami u pacjentów z progresją choroby. Stosowanie sunitynibu u dzieci i młodzieży nie jest zalecane.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat). Około jedna trzecia uczestników badań klinicznych, u której zastosowano sunitynib była w wieku 65 lat lub powyżej. Nie obserwowano istotnych różnic pod względem bezpieczeństwa lub skuteczności leczenia pomiędzy młodszymi i starszymi pacjentami.

Zaburzenia czynności wątroby. U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stopnia A i B według klasyfikacji Child-Pugh), którym podaje się sunitynib, nie jest zalecane modyfikowanie początkowego dawkowania. Nie przeprowadzono badań z sunitynibem stosowanym u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby stopnia C według klasyfikacji Child-Pugh i dlatego jego stosowanie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby nie jest zalecane.

Zaburzenia czynności nerek. Nie ma konieczności modyfikowania dawki początkowej podczas podawania sunitynibu pacjentom z zaburzeniami czynności nerek (lekkimi do ciężkich), schyłkową niewydolnością nerek (ESRD, z ang. *End-Stage Renal Disease*), czy pacjentom poddawany hemodializie. Późniejsze modyfikacje dawkowania powinny zależeć od bezpieczeństwa i tolerancji leczenia u poszczególnych pacjentów.

Sposób podawania

Sutent jest podawany doustnie i może być przyjmowany z posiłkiem lub bez posiłku. W przypadku pominięcia jednej z dawek nie należy stosować dodatkowej dawki. Pacjent powinien przyjąć zwykłą przepisaną dawkę następnego dnia.

4.1.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.1.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy unikać jednoczesnego stosowania z silnymi induktorami CYP3A4, ponieważ może to powodować zmniejszenie stężenia sunitynibu w osoczu.

Należy unikać jednoczesnego stosowania z silnymi inhibitorami CYP3A4, ponieważ może to powodować zwiększenie stężenia sunitynibu w osoczu.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej. Częstym działaniem niepożądanym, występującym u około 30% pacjentów są przebarwienia skóry, być może związane z barwą substancji czynnej (żółta). Pacjentów należy poinformować, że w trakcie stosowania sunitynibu może też dojść do odbarwienia włosów lub skóry. Do innych możliwych objawów dermatologicznych należą suchość, zgrubienie lub pękanie skóry, pęcherze, piodermia zgorzelinowa (bolesne owrzodzenie skóry zazwyczaj ustępujące po przerwaniu leczenia) lub czasem wysypka na powierzchni dłoni i na podeszwach stóp.

U około 14% pacjentów stwierdzano ból/podrażnienie w obrębie jamy ustnej. Powyższe reakcje nie występowały łącznie, były na ogół odwracalne i zasadniczo nie wiązały się z koniecznością przerwania leczenia.

Krwotoki i krwawienie z guza. Zdarzenia krwotoczne, w niektórych przypadkach prowadzące do zgonu, zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu, obejmowały krwotoki z przewodu pokarmowego, układu oddechowego, dróg moczowych oraz mózgu.

W badaniu klinicznym III fazy u pacjentów z nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego, krwotoki obserwowano u 18% pacjentów otrzymujących sunitynib w porównaniu do 17% pacjentów otrzymujących placebo. W grupie pacjentów z rakiem nerki z przerzutami, którzy dotychczas nie byli leczeni, a którym podawano sunitynib, krwotoki występowały u 39% pacjentów w porównaniu do 11% w grupie otrzymującej interferon-alfa (IFN- α). U jedenastu (3,1%) pacjentów otrzymujących sunitynib w porównaniu do jednego (0,3%) pacjenta otrzymującego IFN- α wystąpiły związane z leczeniem krwawienia stopnia 3. lub wyższego. Spośród pacjentów otrzymujących sunitynib z powodu MRCC opornego na leczenie cytokinami, u 26% wystąpiły krwawienia. W badaniu klinicznym III fazy dotyczącym pNET, krwotoki (z wyjątkiem krwawienia z nosa) obserwowano u 19% pacjentów otrzymujących sunitynib w porównaniu do 4% pacjentów otrzymujących placebo. Rutynowa ocena takiego zdarzenia niepożądanego powinna obejmować pełną morfologię krwi oraz badanie fizykalne.

Krwotok z nosa był najczęściej występującym krwotocznym działaniem niepożądanym, obserwowanym u około połowy pacjentów z guzami litymi, u których wystąpiły powikłania krwotoczne. Niektóre z tych krwotoków z nosa były ciężkie, ale bardzo rzadko prowadziły do zgonu. Zgłaszano przypadki krwotoku z guza, czasami związane z martwicą nowotworu; niektóre z nich prowadziły do zgonu.

W badaniach klinicznych krwotoki z guza związane z leczeniem występowały u około 2% pacjentów z nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego. Zdarzenia te mogą występować nagle, a w przypadku guzów płuc mogą mieć postać ciężkiego, zagrażającego życiu krwiopłucia lub krwotoku płucnego. W badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu, u pacjentów z MRCC, GIST i rakiem płuc leczonych sunitynibem, zgłaszano przypadki krwotoku płucnego; niektóre z nich prowadziły do zgonu. Sutent nie jest zarejestrowany do stosowania u pacjentów z rakiem płuc.

Pacjenci otrzymujący równocześnie produkty przeciwzakrzepowe (np. warfaryna, acenokumarol) mogą być poddawani okresowym kontrolom obejmującym wykonanie morfologii krwi (z oznaczeniem liczby płytek krwi), badanie czynników krzepnięcia (czas protrombinowy [PT]/wskaźnik INR) oraz badaniu przedmiotowemu.

Zaburzenia żołądka i jelit. Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi ze strony układu pokarmowego były nudności, biegunka, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, niestrawność i wymioty. W razie wystąpienia tego typu działań niepożądanych zastosowane leczenie wspomagające może obejmować stosowanie leków przeciwwymiotnych lub przeciwbiegunkowych.

U pacjentów z nowotworami w jamie brzusznej, u których zastosowano sunitynib, rzadko występowały ciężkie, czasem prowadzące do zgonu powikłania ze strony przewodu pokarmowego, w tym perforacje. Związane z leczeniem, prowadzące do zgonu krwawienie z przewodu pokarmowego wystąpiło u 0,5% pacjentów otrzymujących placebo w badaniu III fazy u pacjentów z GIST.

Nadciśnienie tętnicze. U około 16% pacjentów z guzami litymi stwierdzano związane z leczeniem nadciśnienie tętnicze. U około 2,7% pacjentów z nadciśnieniem tętniczym zmniejszono dawkę lub czasowo zawieszono podanie sunitynibu. U żadnego z pacjentów otrzymujących sunitynib nie przerwano leczenia na stałe. Ciężkie nadciśnienie tętnicze (ciśnienie skurczowe > 200 mmHg lub ciśnienie rozkurczowe > 110 mmHg) wystąpiło u 4,7% pacjentów z guzami litymi. Nadciśnienie tętnicze związane z leczeniem obserwowano u około 30% pacjentów otrzymujących sunitynib z powodu dotychczas nieleczzonego MRCC w porównaniu do 6% pacjentów otrzymujących IFN- α . Ciężkie nadciśnienie wystąpiło u 12% dotychczas nieleczonych pacjentów otrzymujących sunitynib i 6% pacjentów otrzymujących IFN- α . Nadciśnienie tętnicze związane z leczeniem stwierdzono u 23% pacjentów otrzymujących sunitynib w badaniu III fazy dotyczącym pNET w porównaniu z 4% pacjentów otrzymujących

placebo. Ciężkie nadciśnienie tętnicze stwierdzono u 10% pacjentów z pNET leczonych sunitynibem i u 3% pacjentów otrzymujących placebo. Należy badać pacjentów w celu wykrycia nadciśnienia tętniczego i odpowiednio ich kontrolować. U pacjentów z ciężkim nadciśnieniem tętniczym, którego nie udaje się kontrolować farmakologicznie, zaleca się czasowe przerwanie stosowania produktu. Można je ponownie podjąć po uzyskaniu skutecznej kontroli nadciśnienia.

Zaburzenia hematologiczne. W badaniach III fazy stwierdzono zmniejszenie bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych 3. i 4. stopnia ciężkości, odpowiednio u 10% i 1,7% pacjentów z GIST, u 16% i 1,6% pacjentów z MRCC i u 13% i 2,4% pacjentów z pNET. W badaniach III fazy obserwowano również zmniejszenie liczby płytek krwi 3. i 4. stopnia ciężkości, odpowiednio u 3,7% i 0,4% pacjentów z GIST, u 8,2% i 1,1% pacjentów z MRCC i u 3,7% i 1,2% pacjentów z pNET. Powyższe zdarzenia nie występowały łącznie, były na ogół odwracalne i zasadniczo nie wiązały się z koniecznością przerwania leczenia. Żaden z tych epizodów w badaniach III fazy nie był śmiertelny, ale po wprowadzeniu produktu do obrotu, zgłaszano rzadkie przypadki epizodów hematologicznych o skutkach śmiertelnych, w tym krwotoki związane z małopłytkowością i zakażenia w przebiegu neutropenii. Zgłaszano przypadki niedokrwistości 3. i 4. stopnia, która wystąpiła na początku lub w trakcie leczenia sunitynibem.

U pacjentów, u których stosuje się sunitynib, należy wykonać morfologię krwi na początku każdego cyklu leczenia.

Zaburzenia serca. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano zdarzenia sercowo-naczyniowe, w tym niewydolność serca, kardiomiopatię i choroby mięśnia sercowego, z czego niektóre przypadki kończyły się zgonem. Dane te wskazują na to, że sunitynib zwiększa ryzyko rozwoju kardiomiopatii. U leczonych pacjentów nie zidentyfikowano żadnych konkretnych dodatkowych czynników ryzyka rozwoju kardiomiopatii wywołanej przez sunitynib poza wpływem samego produktu.

W badaniach klinicznych, zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory (ang. LVEF) o $\geq 20\%$ i poniżej dolnej granicy normy wystąpiło u około 2% pacjentów z nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego, u 4% pacjentów z rakiem nerki z przerzutami, którym podawano sunitynib po niepowodzeniu leczenia cytokinami i u 2% pacjentów z nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego otrzymujących placebo. Nie wydaje się, aby spadek LVEF był postępujący. Wartości tego parametru często ulegały poprawie w trakcie leczenia. W badaniu klinicznym u pacjentów z rakiem nerki z przerzutami, którzy dotychczas nie byli leczeni, wartości LVEF poniżej dolnej granicy normy wystąpiły u 27% pacjentów otrzymujących sunitynib i u 15% pacjentów, którym podawano interferon

alfa. U dwóch pacjentów (< 1%) otrzymujących sunitynib rozpoznano zastoinową niewydolność serca (CHF, z ang. *Congestive Heart Failure*).

U 0,7% pacjentów z nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego leczonych sunitynibem i 1% pacjentów otrzymujących placebo stwierdzono następujące, związane z leczeniem zaburzenia: niewydolność serca, zastoinowa niewydolność serca lub lewokomorowa niewydolność serca. W głównym badaniu III fazy u pacjentów z GIST (n = 312) prowadzące do zgonu działania niepożądane ze strony układu krążenia wystąpiły u 1% pacjentów w każdej z grup (tj. w grupie sunitynibu i placebo). W badaniu fazy II z udziałem pacjentów z MRCC opornym na leczenie cytokinami u 0,9% pacjentów wystąpił związany z leczeniem zawał mięśnia sercowego zakończony zgonem, a spośród pacjentów z dotychczas nieleczonym MRCC w badaniu III fazy u 0,6% pacjentów w grupie IFN- α i 0% pacjentów w grupie sunitynibu wystąpiły prowadzące do zgonu zdarzenia niepożądane ze strony układu krążenia. W badaniu III fazy dotyczącym pNET u jednego pacjenta (1%) otrzymującego sunitynib stwierdzono zakończoną zgonem niewydolność serca związaną z zastosowanym leczeniem. Potencjalny związek pomiędzy zahamowaniem receptora kinazy tyrozynowej, a czynnością serca nie został wyjaśniony.

Z badań klinicznych nad sunitynibem wykluczono pacjentów, u których w ciągu 12 miesięcy przed podaniem produktu miały miejsce incydenty związane z układem krążenia, takie jak zawał mięśnia sercowego (również ciężka/niestabilna dławica piersiowa), przeszczep pomostujący tętnicy wieńcowej/tętnicy obwodowej, objawowa zastoinowa niewydolność serca, udar mózgu lub przejściowy napad niedokrwienny, bądź też zator tętnicy płucnej. Nie wiadomo, czy pacjenci z wymienionymi schorzeniami współistniejącymi mogą być narażeni na większe ryzyko rozwoju polekowej dysfunkcji lewej komory.

Należy prowadzić ścisłe monitorowanie w kierunku objawów klinicznych zastoinowej niewydolności serca, szczególnie u pacjentów z czynnikami ryzyka ze strony serca i (lub) chorobą wieńcową w wywiadzie.

Lekarz powinien rozważyć stosunek ryzyka do potencjalnych korzyści ze stosowania produktu. Pacjentów z tej grupy należy poddawać starannej obserwacji w celu wykrycia ewentualnych klinicznych objawów podmiotowych i przedmiotowych zastoinowej niewydolności serca podczas stosowania sunitynibu. Należy również rozważyć wykonywanie oznaczeń LVEF na początku terapii i okresowo w trakcie leczenia. U pacjentów, u których nie występują kardiologiczne czynniki ryzyka należy rozważyć wykonanie wyjściowej oceny frakcji wyrzutowej.

W przypadku wystąpienia objawów klinicznych zastoinowej niewydolności serca zaleca się przerwanie stosowania sunitynibu. U pacjentów bez klinicznych objawów zastoinowej niewydolności serca, ale z frakcją wyrzutową < 50% i > 20% poniżej wartości wyjściowej należy przerwać stosowanie sunitynibu i (lub) zmniejszyć dawkę.

Wydłużenie odstępu QT. Dane z badań nieklinicznych (*in vitro* i *in vivo*), w których stosowano dawki większe niż zalecane u ludzi, wskazują, że sunitynib może wydłużać czas repolaryzacji i czas trwania potencjału czynnościowego (objawiające się wydłużeniem odstępu QT).

Wydłużenie odstępu QTc do ponad 500 msec obserwowano u 0,5%, zaś zmiany od początku badania dłuższe niż 60 msec wystąpiły u 1,1% spośród 450 pacjentów z guzami litymi; zmiany obu powyższych parametrów są uznawane za potencjalnie istotne. Wykazano, że sunitynib, w stężeniach w przybliżeniu dwukrotnie większych niż terapeutyczne, wydłuża odstęp QTcF (z korektą Frederica).

Wydłużenie odstępu QTc oceniano w badaniu 24 pacjentów w wieku od 20 do 87 lat z zaawansowanymi nowotworami. Wyniki badania wykazały, że sunitynib wpływał na odstęp QTc (określanym jako średnia zmiana skorygowana o placebo > 10 msec z 90% przedziałem ufności (CI) górnego limitu > 15 msec) w stężeniu terapeutycznym (dzień 3.) z zastosowaniem metody korygowania codziennym stanem początkowym oraz przy stężeniu większym od terapeutycznego (dzień 9.) z zastosowaniem obu metod korygowania według stanu początkowego. U żadnego pacjenta wartość QTc nie była > 500 msec. Mimo zaobserwowanego wpływu na odstęp QTcF w dniu 3. w 24 godziny po podaniu dawki (tj. przy terapeutycznym stężeniu w osoczu oczekiwanym po podaniu zalecanej dawki początkowej 50 mg) z zastosowaniem metody korygowania codziennym stanem początkowym, znaczenie kliniczne tej obserwacji jest nieznane.

Za pomocą seryjnych badań EKG, prowadzonych w punktach czasowych odpowiadających ekspozycji terapeutycznej lub większej niż terapeutyczna, u żadnego z pacjentów ocenianej populacji oraz ITT nie obserwowano wydłużenia odstępu QTc, który byłby uznany za "ciężki" (tj. równy lub większy od stopnia 3. wg CTCAE, wersja 3.0).

Przy stężeniach terapeutycznych w osoczu, maksymalna średnia zmiana odstępu QTcF (z korektą Frederica) od stanu wyjściowego wynosiła 9,6 msec (90% CI 15,1 msec). Przy około dwukrotnie większych stężeniach terapeutycznych, maksymalna zmiana odstępu QTcF w porównaniu ze stanem wyjściowym wyniosła 15,4 msec (90% CI 22,4 msec). Moksyflokscyna (400 mg) stosowana jako kontrola pozytywna wykazała maksymalną średnią zmianę odstępu QTcF o 5,6 msec w porównaniu ze stanem

wyjściowym. U żadnego z pacjentów nie stwierdzono wydłużenia odstępu QTc w stopniu ciężkości większym niż 2 (CTCAE, wersja 3.0).

Wydłużenie odstępu QT może prowadzić do zwiększenia ryzyka występowania komorowych zaburzeń rytmu, w tym typu *torsade de pointes*. Zaburzenia rytmu typu *torsade de pointes* obserwowano u < 0,1% pacjentów otrzymujących sunitynib. Należy zachować ostrożność podczas stosowania sunitynibu u pacjentów z wydłużonym odstępem QT w wywiadzie, pacjentów przyjmujących leki przeciwarytmiczne oraz u pacjentów z istotnymi chorobami serca w wywiadzie, bradykardią lub zaburzeniami elektrolitowymi. Należy ograniczyć jednoczesne podawanie sunitynibu z silnymi inhibitorami CYP3A4, które mogą powodować zwiększenie stężenia sunitynibu w osoczu.

Żylne zaburzenia zakrzepowo-zatorowe. U około 1,0% pacjentów z guzami litymi, którzy przyjmowali sunitynib w badaniach klinicznych, włącznie z badaniami GIST i MRCC, zgłaszano związane z leczeniem epizody żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej.

W badaniu klinicznym III fazy u pacjentów z nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego, żylna zaburzenia zakrzepowo-zatorowe wystąpiły u siedmiu (3%) pacjentów otrzymujących sunitynib, natomiast nie wystąpiły one u żadnego z pacjentów w grupie otrzymującej placebo. U pięciu z siedmiu pacjentów rozpoznano zakrzepicę żył głębokich (DVT, z ang. *Deep Venous Thrombosis*) 3. stopnia ciężkości, a u dwóch – 1. lub 2. stopnia ciężkości. U czterech z tych siedmiu pacjentów konieczne było przerwanie leczenia po zaobserwowaniu pierwszych objawów zakrzepicy żył głębokich.

Żylne zaburzenia zakrzepowo-zatorowe związane z leczeniem wystąpiły u trzynastu pacjentów (3%) z rakiem nerki z przerzutami otrzymujących sunitynib, biorących udział w badaniu III fazy, którzy

dotychczas nie byli leczeni i u czterech (2%) pacjentów z rakiem nerki z przerzutami po niepowodzeniu leczenia cytokinami. U dziewięciu z tych pacjentów wystąpił zator płucny – u jednego pacjenta 2. stopnia ciężkości, u ośmiu pacjentów 4. stopnia ciężkości. U ośmiu z tych pacjentów rozpoznano zakrzepicę żył głębokich, jeden przypadek 1. stopnia ciężkości, dwa przypadki 2. stopnia ciężkości, cztery przypadki 3. stopnia ciężkości i jeden przypadek 4. stopnia ciężkości. U pacjentów z rakiem nerki z przerzutami, którzy dotychczas nie byli leczeni, otrzymujących interferon alfa, u sześciu (2%) pacjentów wystąpiły żylna zaburzenia zakrzepowo-zatorowe, u jednego (< 1%) pacjenta wystąpiła zakrzepica żył głębokich 3. stopnia ciężkości i u pięciu (1%) pacjentów wystąpił zator płucny, u wszystkich pacjentów 4. stopnia ciężkości.

W badaniu III fazy dotyczącym pNET nie stwierdzono żadnego przypadku wystąpienia żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych związanych z zastosowanym leczeniem u pacjentów otrzymujących

sunitynib, odnotowano natomiast jeden przypadek zakrzepicy żył głębokich 2. stopnia ciężkości u pacjenta otrzymującego placebo.

W badaniach rejestracyjnych u pacjentów z GIST, MRCC i pNET nie zgłaszano żadnych przypadków zgonu. Po wprowadzeniu produktu do obrotu obserwowano przypadki zakończone zgonem.

Tętniczne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe. U pacjentów leczonych sunitynibem obserwowano przypadki tętnicznych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, czasem prowadzących do zgonu. Najczęstszymi z takich zdarzeń były: udar naczyniowy mózgu, przemijający napad niedokrwienności i zawał mózgu. Do czynników ryzyka związanych z tętnicznymi zdarzeniami zakrzepowo-zatorowymi, poza chorobą nowotworową i wiekiem ≥ 65 lat, należały: nadciśnienie tętnicze, cukrzyca i choroba zakrzepowo-zatorowa w wywiadzie.

Zdarzenia oddechowe. Pacjenci, u których w okresie ostatnich 12 miesięcy stwierdzano zatorowość płucną, byli wykluczeni z badań klinicznych sunitynibu.

U około 5% pacjentów z GIST, u około 14% pacjentów z MRCC i u 7,2% pacjentów z pNET, otrzymujących sunitynib w badaniach rejestracyjnych III fazy, obserwowano związane z leczeniem zdarzenia płucne (tj. duszność, wysięk opłucnowy, zatorowość płucną lub obrzęk płuc). U około 8% pacjentów z guzami litymi, włącznie z GIST i MRCC, którzy otrzymywali sunitynib w badaniach klinicznych, obserwowano zdarzenia płucne związane z leczeniem. Zgłaszano przypadki zatorowości płucnej u około 1,3% pacjentów z GIST i około 0,8% pacjentów z MRCC, którzy otrzymywali sunitynib w badaniach III fazy. W badaniu III fazy u pacjentów z pNET otrzymujących sunitynib nie stwierdzono żadnego przypadku zatorowości płucnej związanej z zastosowanym leczeniem. Zaobserwowano rzadkie przypadki zakończone zgonem po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Zaburzenia czynności tarczycy. Zaleca się wstępne badania laboratoryjne czynności tarczycy u wszystkich pacjentów. Pacjenci z niedoczynnością tarczycy lub nadczynnością tarczycy w wywiadzie powinni być leczeni w sposób standardowy przed włączeniem leczenia sunitynibem. W trakcie leczenia sunitynibem należy kontrolować regularnie co 3 miesiące czynność tarczycy. Ponadto, pacjenci w czasie leczenia powinni być starannie obserwowani, czy nie występują u nich przedmiotowe i podmiotowe objawy zaburzeń czynności tarczycy. U pacjentów z objawami wskazującymi na zaburzenia czynności tarczycy konieczne jest wykonywanie badań laboratoryjnych czynności tarczycy zgodnie z klinicznymi wskazaniem. Pacjenci, u których rozwiną się zaburzenia czynności tarczycy powinni być leczeni zgodnie z obowiązującymi standardami.

Zarówno we wczesnym, jak i późniejszym okresie leczenia sunitynibem opisywano przypadki niedoczynności tarczycy. W dwóch badaniach u pacjentów z rakiem nerki z przerzutami otrzymujących sunitynib po niepowodzeniu leczenia cytokinami niedoczynność tarczycy była zgłaszana jako reakcja niepożądana u 7 pacjentów (4%) stosujących sunitynib. W badaniu u pacjentów z rakiem nerki z przerzutami, którzy dotychczas nie byli leczeni, niedoczynność tarczycy wystąpiła u 61 pacjentów (16%) otrzymujących sunitynib i u trzech pacjentów (< 1%) w grupie otrzymującej interferon alfa.

Ponadto u czterech pacjentów (2%) z rakiem nerki z przerzutami po niepowodzeniu leczenia cytokinami stwierdzono podwyższenie stężenia TSH. Ogółem u 7% populacji objętej tymi badaniami stwierdzono kliniczne lub laboratoryjne objawy niedoczynności tarczycy, które wystąpiły w trakcie leczenia. U ośmiu pacjentów (4%) z nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego otrzymujących sunitynib i u jednego pacjenta (1%) otrzymującego placebo stwierdzono w czasie leczenia niedoczynność tarczycy wymagającą pilnej terapii. W badaniu III fazy dotyczącym pNET niedoczynność tarczycy związaną z zastosowanym leczeniem stwierdzono u 5 pacjentów (6%) otrzymujących sunitynib i 1 pacjenta (1%) otrzymującego placebo.

W badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano rzadkie przypadki nadczynności tarczycy, czasem z następującą niedoczynnością tarczycy.

Zapalenie trzustki. U pacjentów z różnymi guzami litymi otrzymujących sunitynib, obserwowano zwiększenie aktywności lipazy i amylazy w surowicy. Wzrost aktywności lipazy był przemijający i na ogół nie towarzyszyły mu objawy podmiotowe i przedmiotowe zapalenia trzustki. U pacjentów z nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego lub rakiem nerki, otrzymujących sunitynib, niezbyt często (< 1%) obserwowano zapalenie trzustki.

Zgłaszano przypadki ciężkich działań niepożądanych ze strony trzustki, w niektórych przypadkach prowadzące do zgonu.

W przypadku wystąpienia u pacjenta objawów zapalenia trzustki, należy przerwać stosowanie sunitynibu i zapewnić właściwe leczenie wspomagające.

W badaniu III fazy dotyczącym pNET nie stwierdzono żadnego przypadku zapalenia trzustki związanego z zastosowanym leczeniem.

Hepatotoksyczność. U pacjentów leczonych sunitynibem obserwowano przypadki hepatotoksyczności. Przypadki niewydolności wątroby, z których część zakończyła się zgonem, opisywano u < 1% pacjentów z nowotworami litymi leczonych sunitynibem. Należy kontrolować parametry czynnościowe

wątroby (aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT) i asparaginianowej (AspAT) oraz stężenie bilirubiny) przed rozpoczęciem leczenia, podczas każdego cyklu leczenia oraz w przypadku wystąpienia wskazań klinicznych. W przypadku wystąpienia objawów niewydolności wątroby, należy przerwać stosowanie sunitynibu i zapewnić odpowiednie leczenie podtrzymujące.

Czynność nerek. Obserwowano przypadki zaburzenia czynności nerek, niewydolności nerek i (lub) ostrej niewydolności nerek, które w niektórych przypadkach kończyły się zgonem. Do czynników ryzyka związanych z zaburzeniami czynności nerek/niewydolnością nerek u pacjentów otrzymujących sunitynib, poza chorobą nowotworową, należały: podeszły wiek, cukrzyca, współistniejące zaburzenia czynności nerek, niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, sepsa, odwodnienie/hipowolemia oraz rabdomioliza. Bezpieczeństwo stosowania sunitynibu u pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim białkomoczem nie zostało odpowiednio zbadane. Opisywano przypadki białkomoczu oraz rzadkie przypadki zespołu nerczycowego. Zaleca się przeprowadzenie badania moczu na początku leczenia oraz monitorowanie pacjentów w kierunku wystąpienia lub nasilenia białkomoczu. U pacjentów z zespołem nerczycowym należy przerwać stosowanie sunitynibu.

Przetoka. W przypadku tworzenia się przetok, leczenie sunitynibem powinno zostać przerwane. Dostępna jest ograniczona ilość informacji dotyczących kontynuacji stosowania sunitynibu u pacjentów z przetokami.

Nieprawidłowy proces gojenia się ran. Podczas leczenia sunitynibem opisywano przypadki nieprawidłowego procesu gojenia się ran.

Nie przeprowadzano żadnych formalnych badań klinicznych oceniających wpływ stosowania sunitynibu na gojenie się ran. U pacjentów poddawanych dużym zabiegom chirurgicznym zaleca się, jako środek ostrożności, czasowe przerwanie leczenia sunitynibem. Istnieje ograniczone doświadczenie kliniczne dotyczące właściwego momentu ponownego włączenia sunitynibu po dużych interwencjach chirurgicznych. W związku z tym, decyzja o ponownym rozpoczęciu stosowania sunitynibu po dużych interwencjach chirurgicznych powinna być podejmowana w oparciu o kliniczną ocenę rekonwalescencji po zabiegu.

Martwica kości szczęki/żuchwy (ONJ, z ang. *Osteonecrosis of the Jaw*). Zgłaszano przypadki martwicy kości szczęki/żuchwy u pacjentów leczonych produktem Sutent. Większość z nich odnotowano u osób przyjmujących wcześniej lub jednocześnie dożylnie bisfosfoniany, u których ONJ stanowi rozpoznane zagrożenie. Z tego względu należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego lub sekwencyjnego stosowania produktu Sutent i dożylnie bisfosfonianów.

Inwazyjne procedury dentystryczne są także znanym czynnikiem ryzyka rozwoju ONJ. Przed rozpoczęciem stosowania produktu Sutent należy rozważyć przeprowadzenie badania stomatologicznego i wdrożyć odpowiednie działania zapobiegawcze. U pacjentów przyjmujących wcześniej lub stosujących obecnie bisfosfoniany dożylnie, w miarę możliwości należy unikać inwazyjnych procedur dentystrycznych.

Nadwrażliwość/obrzęk naczynioruchowy. W przypadku wystąpienia obrzęku naczynioruchowego spowodowanego nadwrażliwością, stosowanie sunitynibu powinno zostać przerwane, a pacjenci powinni zostać objęci standardową opieką medyczną.

Zaburzenia układu nerwowego (zaburzenia smaku). Zaburzenia smaku stwierdzono u około 28% chorych przyjmujących sunitynib w ramach badań klinicznych.

Napady drgawkowe. W badaniach klinicznych sunitynibu oraz po wprowadzeniu go do obrotu obserwowano występowanie drgawek u pacjentów z albo bez cech radiologicznych przerzutów nowotworu do mózgu. Ponadto stwierdzano kilka (< 1%) przypadków drgawek i objawów radiologicznych zespołu odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (RPLS, z ang. *Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome*). U pacjentów z drgawkami i objawami podmiotowymi/przedmiotowymi wskazującymi na obecność RPLS, takimi jak nadciśnienie, ból głowy, zwiększona czujność, zmiany psychiczne i utrata wzroku, w tym ślepotą korową, należy kontrolować występujące zaburzenia poprzez zastosowanie właściwego leczenia, w tym farmakologicznej kontroli nadciśnienia. Zaleca się tymczasowe przerwanie stosowania sunitynibu. Po ustąpieniu objawów lekarz prowadzący może podjąć decyzję o kontynuacji leczenia.

Zespół ostrego rozpadu guza. W badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów leczonych sunitynibem rzadko obserwowano przypadki zespołu ostrego rozpadu guza; niektóre z nich prowadziły do zgonu. Czynniki ryzyka zespołu ostrego rozpadu guza obejmują przewlekłą niewydolność nerek w wywiadzie, skąpomocz, odwodnienie, niedociśnienie tętnicze i kwaśny odczyn moczu. Pacjentów należy ściśle obserwować i podjąć leczenie w razie wystąpienia wskazań klinicznych oraz rozważyć zastosowanie nawodnienia pacjenta jako profilaktyki.

Zakażenia. Zgłaszano ciężkie zakażenia, z neutropenią lub bez neutropenii, w tym niektóre zakończone zgonem. Najczęściej obserwowane infekcje związane z leczeniem sunitynibem to zakażenia typowe dla pacjentów z nowotworem, takie jak infekcje układu oddechowego, dróg moczowych, skóry oraz posocznica.

4.1.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Produkty lecznicze, które mogą zwiększać stężenie sunitynibu w osoczu

Równoczesne podanie jednorazowej dawki sunitynibu z silnym inhibitorem CYP3A4, ketokonazolem, powodowało u zdrowych ochotników wzrost wartości C_{max} i $AUC_{0-\infty}$ kompleksu (sunitynib + podstawowy metabolit) odpowiednio o 49% i 51%.

Podawanie sunitynibu jednocześnie z silnymi inhibitorami CYP3A4 (np. rytonawir, itrakonazol, erytromycyna, klarytromycyna, sok grejpfrutowy) może wiązać się ze zwiększeniem stężenia sunitynibu.

Z tego względu należy unikać jednoczesnego podawania sunitynibu z inhibitorami CYP3A4 lub należy rozważyć wybranie do leczenia skojarzonego alternatywnego produktu o minimalnym działaniu hamującym CYP3A4, lub bez takiego działania.

Jeżeli nie jest to możliwe, może zaistnieć konieczność zmniejszenia dawki produktu Sutent do minimum 37,5 mg na dobę w przypadku GIST i MRCC lub 25 mg na dobę w przypadku pNET, na podstawie dokładnie monitorowanej tolerancji.

Produkty lecznicze, które mogą zmniejszyć stężenie sunitynibu w osoczu

Równoczesne podanie jednorazowej dawki sunitynibu z induktorem CYP3A4, ryfampicyną, powodowało u zdrowych ochotników redukcję wartości C_{max} i $AUC_{0-\infty}$ kompleksu (sunitynib + podstawowy metabolit) odpowiednio o 23% i 46%.

Podawanie sunitynibu z silnymi induktorami CYP3A4 (np. deksametazon, fenytoina, karbamazepina, ryfampicyna, fenobarbital lub zioła zawierające ziele dziurawca *Hypericum perforatum*) może prowadzić do zmniejszenia stężenia sunitynibu. Z tego względu należy unikać jednoczesnego stosowania z induktorami CYP3A4, bądź też należy rozważyć wybranie do leczenia skojarzonego alternatywnego produktu leczniczego, o minimalnym działaniu indukującym CYP3A4 lub bez takiego działania. Jeżeli nie jest to możliwe, może zaistnieć konieczność stopniowego zwiększania dawek produktu Sutent, za każdym razem o 12,5 mg (do 87,5 mg na dobę w przypadku GIST i MRCC lub 62,5 mg na dobę w przypadku pNET) na podstawie dokładnie monitorowanej tolerancji.

4.1.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża. Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania sunitynibu u kobiet w ciąży. W badaniach na zwierzętach stwierdzono toksyczny wpływ leku na zdolność do rozrodu, objawiający się m.in. wadami wrodzonymi płodów. Produktu Sutent nie należy stosować w czasie ciąży lub u kobiet, które nie stosują skutecznej metody antykoncepcyjnej z wyjątkiem przypadku, gdy potencjalne korzyści z leczenia przeważają nad potencjalnym ryzykiem dla płodu. Jeżeli Sutent zostanie zastosowany w czasie ciąży, lub jeżeli pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie stosowania produktu Sutent, należy ją poinformować o potencjalnym zagrożeniu dla płodu.

Kobietom w wieku rozrodczym należy doradzić stosowanie skutecznej metody antykoncepcyjnej oraz odradzić zajście w ciążę podczas przyjmowania produktu Sutent.

Karmienie piersią. Sunitynib i (lub) jego metabolity przenikają do mleka szczurów. Nie wiadomo, czy sunitynib lub jego główny czynny metabolit przenikają do mleka kobiecego. Ze względu na to, że substancje czynne często przenikają do mleka kobiecego i ze względu na możliwe występowanie ciężkich działań niepożądanych u niemowląt karmionych piersią, kobiety nie powinny karmić piersią podczas stosowania produktu Sutent.

Płodność. Dane niekliniczne wskazują, że leczenie sunitynibem może wywierać niekorzystny wpływ na płodność kobiet i mężczyzn.

4.1.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjenci powinni być poinformowani o możliwości wystąpienia zawrotów głowy w trakcie leczenia sunitynibem.

4.1.8 Dopuszczenie do obrotu

Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu: EU/1/06/347/001, EU/1/06/347/004. Data wydania pierwszego zezwolenia: 19 lipca 2006 roku.

4.2 Opis komparatora – Interferon alfa (Intron A, Roferon-A, Alfaferon)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 15 grudnia 2011 roku (*ChPL Intron A 2012*).

Grupa farmakoterapeutyczna: interferon alfa-2b, kod ATC: L03AB05.

Substancją czynną jest rekombinowany interferon alfa-2b wytwarzany przez szczep *E.coli* z zastosowaniem techniki rekombinowanego DNA w 0,5 ml roztworu. Substancjami pomocniczymi są: sodu wodorofosforan bezwodny, sodu diwodorofosforan jednowodny, wersenian sodu, sodu chlorek, M-krezol, polisorbitat 80 i woda do wstrzykiwań.

Interferony są rodziną niskocząsteczkowych białek o masie cząsteczkowej wynoszącej około 15 000 do 21 000 daltonów. Są one wytwarzane i wydzielane przez komórki w odpowiedzi na zakażenia wirusem lub różne induktory syntetyczne i biologiczne. Zidentyfikowano trzy główne klasy interferonów: alfa, beta i gamma. Te trzy główne klasy nie są jednorodne i mogą zawierać kilka różniących się masą cząsteczkową rodzajów interferonów. Zidentyfikowano ponad 14 genetycznie różnych ludzkich interferonów alfa. IntronA został sklasyfikowany jako rekombinowany interferon alfa-2b.

Interferony oddziałują na komórkę przez wiązanie się ze swoistymi receptorami na powierzchni komórki. Ludzkie receptory interferonów, jakie wyizolowano z ludzkich komórek limfoblastoidalnych (komórek Daudiego), są białkami o bardzo asymetrycznej budowie. Są one selektywne dla interferonów ludzkich, ale nie mysich, co sugeruje swoistość gatunkową. Również badania z innymi interferonami wykazują, że związki te są swoiste gatunkowo. Mimo to, niektóre gatunki małp, np. rezusy, są wrażliwe na farmakodynamiczną stymulację w wyniku kontaktu z ludzkim interferonem typu 1.

4.2.1 Wskazania

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B

Leczenie dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B z potwierdzoną replikacją wirusa zapalenia wątroby typu B (wykrycie DNA wirusa HBV [HBV-DNA] i antygenu wirusowego zapalenia wątroby typu B [HBeAg]), ze zwiększoną aktywnością aminotransferazy alaninowej (AlAT) oraz z histologicznie potwierdzonym czynnym zapaleniem wątroby i (lub) zwłóknieniem.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C

Przed rozpoczęciem leczenia preparatem IntronA, należy uwzględnić wyniki badań klinicznych, w których porównywano leczenie preparatem IntronA z pegylowanym interferonem.

Dorośli. IntronA jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C, ze zwiększoną aktywnością aminotransferaz bez dekompensacji czynności wątroby, u których stwierdza się RNA wirusa HCV (HCV-RNA).

Najlepszym sposobem stosowania produktu IntronA w tym wskazaniu jest skojarzone podawanie z rybawiryną.

Dzieci w wieku 3 lat i starsze oraz młodzież. IntronA jest wskazany, w schemacie leczenia skojarzonego z rybawiryną, w leczeniu dzieci w wieku 3 lat lub powyżej i młodzieży, chorych na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C wcześniej nieleczonych, bez cech dekompensacji czynności wątroby i ze stwierdzonym HCV-RNA.

Podjęcie decyzji o nieodręczaniu leczenia do chwili osiągnięcia wieku dorosłego, należy wziąć pod uwagę, że leczenie skojarzone powodowało zahamowanie wzrostu. Nie ma pewności, czy zahamowanie wzrostu jest przemijające.

Decyzję o rozpoczęciu leczenia należy podejmować w każdym przypadku indywidualnie.

Białaczka włochatokomórkowa

Leczenie pacjentów z białaczką włochatokomórkową.

Przewlekła białaczka szpikowa

Monoterapia. Leczenie dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia lub translokacją bcr/abl.

Doświadczenie kliniczne wskazuje, że duża lub mała odpowiedź hematologiczna i cytogenetyczna uzyskiwana jest u większości leczonych pacjentów. Duża odpowiedź cytogenetyczna definiowana jest jako < 34% Ph+ komórek białaczkowych w szpiku kostnym, natomiast mała odpowiedź definiowana jest jako ≥ 34%, ale < 90% Ph+ komórek białaczkowych w szpiku.

Leczenie skojarzone. Skojarzone stosowanie interferonu alfa-2b i cytarabiny (Ara-C), podawanej w okresie pierwszych 12 miesięcy leczenia, istotnie zwiększało wskaźnik dużych odpowiedzi cytogenetycznych oraz znacząco zwiększało ogólną przeżywalność po trzech latach w porównaniu do stosowania interferonu alfa-2b w monoterapii.

Szpiczak mnogi

Jako leczenie podtrzymujące u pacjentów, którzy uzyskali obiektywną remisję (ponad 50% zmniejszenie stężenia białka szpiczaka) w wyniku chemioterapii indukcyjnej.

Obecne doświadczenie kliniczne wskazuje, że leczenie podtrzymujące interferonem alfa-2b wydłuża czas trwania fazy plateau; jednakże wpływ na ogólne przeżycie nie został ostatecznie wykazany.

Chłoniak grudkowy

Leczenie chłoniaka grudkowego o dużej masie nowotworu jako uzupełnienie właściwej, skojarzonej, chemioterapii indukcyjnej, takiej jak w schematach podobnych do CHOP. Duża masa nowotworu jest określana przez stwierdzenie co najmniej jednego z następujących objawów: jedno ognisko nowotworu o dużej masie (> 7 cm), zajęcie trzech lub więcej grup węzłów chłonnych (każdy > 3 cm), objawy ogólne (zmniejszenie masy ciała > 10%, gorączka > 38°C przez okres dłuższy niż 8 dni lub poty nocne), powiększenie śledziony poniżej pępka, niedrożność dużych narządów lub zespół ucisku, zajęcie oczodołu lub przestrzeni nadtwardówkowej, wysięk surowiczy lub białaczka.

Rakowiak

Leczenie rakowiaków z przerzutami do węzłów chłonnych lub do wątroby oraz z „zespołem rakowika”.

Czerniak złośliwy

Jako leczenie pomocnicze u pacjentów, którym usunięto nowotwór operacyjnie, ale którzy mają duże ryzyko uogólnionego nawrotu, np. pacjenci z pierwotnym lub nawrotowym (stwierdzonym klinicznie lub histologicznie) zajęciem węzłów chłonnych.

4.2.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie musi być rozpoczęte przez lekarza doświadczonego w leczeniu danej choroby.

Nie wszystkie postaci farmaceutyczne i moce są właściwe dla pewnych wskazań. Należy wybrać właściwą postać farmaceutyczną i moc.

Jeżeli w czasie stosowania produktu IntronA w którymkolwiek ze wskazań wystąpią działania niepożądane, należy zmodyfikować dawkę leku lub przerwać leczenie do czasu ustąpienia działań niepożądanych. Jeżeli wystąpi stała lub nawracająca nietolerancja leku pomimo dostosowania dawki lub dojdzie do postępu choroby, leczenie produktem IntronA należy przerwać. Lekarz decyduje, czy pacjent może samodzielnie stosować lek podskórnym w ramach schematów leczenia podtrzymującego.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B

Zalecana dawka mieści się w zakresie od 5 do 10 milionów j.m. podawanych podskórnie trzy razy w tygodniu (co drugi dzień) przez okres 4 do 6 miesięcy.

Podawaną dawkę należy zmniejszyć o 50% w przypadku wystąpienia zaburzeń hematologicznych (liczba białych krwinek $< 1500/\text{mm}^3$, granulocytów $< 1000/\text{mm}^3$, płytek krwi $< 100\ 000/\text{mm}^3$).

Leczenie należy przerwać w przypadku ciężkiej leukopenii ($< 1200/\text{mm}^3$), ciężkiej neutropenii ($< 750/\text{mm}^3$) lub ciężkiej małopłytkowości ($< 70\ 000/\text{mm}^3$).

Jeśli u pacjenta po 3-4 miesiącach leczenia (maksymalną tolerowaną dawką leku) nie ma poprawy dotyczącej HBV DNA w surowicy, leczenie produktem IntronA należy przerwać.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C

Dorośli. IntronA podawany jest dorosłym pacjentom podskórnie w dawce 3 milionów j.m. trzy razy w tygodniu (co drugi dzień), zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z rybawiryną.

Dzieci w wieku 3 lat lub starsze oraz młodzież. IntronA podawany jest podskórnie w dawce 3 milionów j.m./m² pc. trzy razy w tygodniu (co drugi dzień) w skojarzeniu z rybawiryną w postaci kapsułek lub roztworu doustnego w dwóch dawkach podzielonych podawanych z posiłkiem (rano i wieczorem).

Pacjenci z nawrotem choroby (dorośli). IntronA jest podawany w leczeniu skojarzonym z rybawiryną.

Na podstawie wyników badań klinicznych, z których dostępne dane dotyczą leczenia przez 6 miesięcy, zaleca się, aby pacjenci byli leczeni produktem IntronA w skojarzeniu z rybawiryną przez 6 miesięcy.

Pacjenci dotychczas nie leczeni (dorośli). Skuteczność produktu IntronA jest zwiększona, gdy stosuje się go w skojarzeniu z rybawiryną. IntronA należy podawać w monoterapii głównie w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do stosowania rybawiryny.

- **IntronA w leczeniu skojarzonym z rybawiryną.** Na podstawie wyników badań klinicznych, z których dostępne dane dotyczą leczenia przez 12 miesięcy, zaleca się, aby pacjenci byli leczeni produktem IntronA w skojarzeniu z rybawiryną przez co najmniej 6 miesięcy.

Leczenie należy kontynuować przez kolejne 6 miesięcy (tj. łącznie 12 miesięcy) u pacjentów, u których nie stwierdza się HCV-RNA w 6. miesiącu leczenia i u których przed leczeniem występowało duże miano wirusa o genotypie 1 (co określono w próbce pobranej przed leczeniem).

Aby wydłużyć leczenie do 12 miesięcy, należy brać pod uwagę inne negatywne czynniki prognostyczne (wiek > 40 lat, płeć męska, włóknienie wątroby z powstawaniem mostków).

W czasie badań klinicznych u pacjentów, u których nie stwierdzono odpowiedzi wirusologicznej po 6 miesiącach leczenia (HCV RNA poniżej dolnej granicy wykrywalności), nie wystąpiła trwała odpowiedź wirusologiczna (HCV RNA poniżej dolnej granicy wykrywalności w 6 miesięcy po zakończeniu badania).

- **IntronA w monoterapii.** Optymalny okres leczenia produktem IntronA w monoterapii nie jest jeszcze w pełni określony. Zaleca się stosowanie przez okres od 12 do 18 miesięcy. Zaleca się, aby stosować IntronA w monoterapii przez co najmniej 3-4 miesiące, a następnie oznaczyć HCV RNA. Leczenie należy kontynuować u pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia HCV RNA.

Pacjenci dotychczas nie leczeni (dzieci i młodzież). Skuteczność i bezpieczeństwo produktu IntronA w skojarzeniu z rybawiryną badano u dzieci i młodzieży, wcześniej nieleczonych z powodu przewlekłego zapalenia wątroby typu C.

Czas trwania leczenia u dzieci i młodzieży:

- **Genotyp 1:** Zalecany czas leczenia wynosi jeden rok. U pacjentów, u których nie stwierdzono odpowiedzi wirusologicznej po upływie 12 tygodni leczenia jest bardzo małe prawdopodobieństwo uzyskania stałej odpowiedzi wirusologicznej (negatywna wartość prognostyczna 96%). Zaleca się, aby u dzieci i młodzieży otrzymujących leczenie skojarzone produktem IntronA i rybawiryną przerwać terapię, jeżeli w 12. tygodniu wartość HCV-RNA spadnie $< 2 \log_{10}$ w porównaniu z wartością przed leczeniem, bądź w przypadku wykrycia HCV RNA w 24. tygodniu leczenia;
- **Genotyp 2/3:** Zalecany czas leczenia wynosi 24 tygodnie.

Białaczka włochatokomórkowa

Zalecaną dawką są 2 miliony j.m./m² pc., podawane podskórnie trzy razy w tygodniu (co drugi dzień) zarówno u pacjentów po splenektomii, jak i u tych, u których nie wykonywano splenektomii. U większości pacjentów z białaczką włochatokomórkową normalizacja jednej lub więcej zmiennych hematologicznych występuje w ciągu jednego do dwóch miesięcy leczenia produktem IntronA.

Poprawa w zakresie wszystkich trzech parametrów hematologicznych (liczba granulocytów, liczba płytek krwi i stężenie hemoglobiny) może wymagać sześciu lub więcej miesięcy. Schemat ten należy utrzymywać, chyba że choroba wykazuje szybki postęp lub pojawią się objawy ciężkiej nietolerancji.

Przewlekła białaczka szpikowa

Zalecaną dawką produktu IntronA jest 4 do 5 milionów j.m./m² pc., podawane podskórnie codziennie. U niektórych pacjentów nastąpiła poprawa po stosowaniu produktu IntronA w dawce 5 milionów j.m./m² pc., podawanym podskórnie codziennie, w leczeniu skojarzonym z cytarybiną (Ara-C) w dawce 20 mg/m² pc., podawaną podskórnie codziennie, przez 10 dni w miesiącu (do maksymalnej dawki dobowej 40 mg). Po uzyskaniu kontroli nad liczbą krwinek białych należy podawać maksymalną tolerowaną dawkę produktu IntronA (4 do 5 milionów j.m./m² pc. codziennie), aby utrzymać remisję hematologiczną.

Stosowanie produktu IntronA należy przerwać po 8 do 12 tygodniach, jeżeli nie uzyska się co najmniej częściowej remisji hematologicznej lub klinicznie istotnego zmniejszenia liczby komórek białaczkowych.

Szpiczak mnogi

Leczenie podtrzymujące. U pacjentów w fazie plateau (ponad 50% zmniejszenie stężenia białka monoklonalnego) po wstępnej chemioterapii indukcyjnej, interferon alfa-2b można podawać w monoterapii, podskórnie, w dawce 3 milionów j.m./m² pc. trzy razy w tygodniu (co drugi dzień).

Chłoniak grudkowy

Dodatkowo z chemioterapią można podawać interferon alfa-2b podskórnie w dawce 5 milionów j.m. trzy razy w tygodniu (co drugi dzień) przez okres 18 miesięcy. Zaleca się stosowanie schematów podobnych do CHOP, ale kliniczne doświadczenie dotyczy tylko schematu CHVP (cyklofosfamid, dokso-rubicyna, tenipozyd i prednizolon).

Rakowiak

Zwykle stosowaną dawką jest 5 milionów j.m. (3 do 9 milionów j.m.), podawane podskórnie trzy razy w tygodniu (co drugi dzień). Pacjenci z zaawansowaną chorobą mogą wymagać dawki dobowej 5 milionów j.m. Podawanie leku należy przerwać na czas operacji i okres pooperacyjny. Leczenie można kontynuować tak długo, jak długo pacjent reaguje na leczenie interferonem alfa-2b.

Czerniak złośliwy

Jako leczenie indukcyjne, interferon alfa-2b podawany jest dożylnie w dawce 20 milionów j.m./m² pc. codziennie przez 5 dni w tygodniu przez okres 4 tygodni; obliczona dawka interferonu alfa-2b jest dodawana do 0,9% (9 mg/ml) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań i podawana w 20-minutowym wlewie. W leczeniu podtrzymującym zaleca się dawkę 10 milionów j.m./m² pc. podawaną podskórnie przez 3 dni w tygodniu (co drugi dzień), przez 48 tygodni.

Jeżeli w czasie leczenia interferonem alfa-2b wystąpią ciężkie działania niepożądane, zwłaszcza jeśli liczba granulocytów zmniejszy się < 500/mm³ lub stosunek aktywności aminotransferazy alaninowej do aktywności aminotransferazy asparaginowej (AlAT/AspAT) zwiększy się > 5 razy powyżej górnej granicy normy, należy odstawić lek do czasu aż ustąpią działania niepożądane. Podawanie interferonu alfa-2b można ponownie rozpocząć, stosując 50% poprzedniej dawki. Jeśli po zmianie dawki utrzymuje się nietolerancja lub jeśli liczba granulocytów zmniejszy się < 250/mm³, lub stosunek AlAT/AspAT wzrośnie > 10 razy powyżej górnej granicy normy, leczenie interferonem alfa-2b należy przerwać.

Pomimo iż optymalna (minimalna) dawka konieczna do uzyskania pełnej poprawy klinicznej jest nieznana, należy podawać pacjentom zalecane dawki, a w przypadku wystąpienia toksyczności zmniejszać je jak opisano wyżej.

IntronA może być podawany zarówno za pomocą strzykawek szklanych, jak i jednorazowych plastikowych.

4.2.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- Wcześniej ujawniona ciężka choroba serca w wywiadzie, np. nieleczona zastoinowa niewydolność serca, przebyty niedawno zawał mięśnia serca, ciężkie zaburzenia rytmu serca;
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek lub wątroby, w tym wywołane przerezutami;
- Padaczka i (lub) zaburzenia czynności ośrodkowego układu nerwowego (OUN);
- Przewlekłe zapalenie wątroby ze zdekompensowaną marskością wątroby;
- Przewlekłe zapalenie wątroby u pacjentów leczonych obecnie lub niedawno lekami immunosupresyjnymi, z wyjątkiem krótkotrwałego leczenia kortykosteroidami;
- Autoimmunologiczne zapalenie wątroby; choroba autoimmunologiczna w wywiadzie; pacjenci po przeszczepach narządów, poddawani terapii immunosupresyjnej;
- Wcześniej ujawniona choroba tarczycy, chyba że może być opanowana konwencjonalnym leczeniem;

- Skojarzone stosowanie produktu leczniczego IntronA z telbivudyną.

Dzieci i młodzież. Występujące obecnie lub w wywiadzie ciężkie zaburzenia psychiczne, szczególnie ciężka depresja, myśli samobójcze lub próby samobójcze.

Leczenie skojarzone z rybawiryną. Patrz również ChPL rybawiryny, jeśli IntronA stosuje się w leczeniu skojarzonym z rybawiryną u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C.

4.2.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia psychiczne oraz objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (OUN)

U niektórych pacjentów w czasie leczenia produktem IntronA, a nawet po jego zakończeniu, przede wszystkim w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia, obserwowano ciężkie objawy ze strony OUN, w szczególności depresję, myśli samobójcze i próby samobójcze. Podczas leczenia produktem IntronA w skojarzeniu z rybawiryną i 6 miesięcy po jego zakończeniu myśli oraz próby samobójcze występowały częściej wśród dzieci i młodzieży niż wśród dorosłych (2,4% wobec 1%). Tak jak u dorosłych, u dzieci i młodzieży stwierdzano inne psychiczne zdarzenia niepożądane (np. depresja, labilność emocjonalna i senność). Podczas leczenia interferonami alfa obserwowano inne objawy ze strony OUN, w tym agresywne zachowanie (czasami skierowane wobec innych, takie jak wyobrażenia zachowań zagrażających życiu ludzi), zaburzenia afektywne dwubiegunowe, mania, splątanie i zaburzenia stanu psychicznego. Zaleca się uważnie obserwować, czy u pacjenta nie występują jakiegokolwiek objawy podmiotowe lub przedmiotowe zaburzeń psychicznych. Jeżeli wystąpią takie objawy niepożądane, lekarz prowadzący musi wziąć pod uwagę zagrożenie, jakie mogą one stanowić i rozważyć konieczność odpowiedniego postępowania leczniczego. Jeżeli objawy zaburzeń psychicznych utrzymują się lub nasilają lub stwierdzi się myśli samobójcze, zaleca się przerwanie leczenia produktem IntronA. Pacjenta należy poddać leczeniu psychiatrycznemu, jeśli jest to konieczne.

Pacjenci z ciężkimi stanami psychicznymi występującymi aktualnie lub w wywiadzie. Jeśli stwierdzono konieczność leczenia interferonem alfa-2b u dorosłych pacjentów z ciężkimi stanami psychicznymi, występującymi aktualnie lub w wywiadzie, leczenie należy rozpocząć tylko po upewnieniu się, że wykonano właściwą indywidualną diagnostykę i wdrożono odpowiednie postępowanie medyczne tego stanu psychicznego.

Stosowanie interferonu alfa-2b u dzieci i młodzieży z występującymi aktualnie lub w wywiadzie ciężkimi stanami psychicznymi jest przeciwwskazane.

Pacjenci używający lub nadużywający substancji psychoaktywnych. U pacjentów zakażonych HCV, u których występują zaburzenia związane z nadużywaniem substancji psychoaktywnych (alkoholu, pochodnych konopi indyjskich itp.), jest podwyższone ryzyko rozwoju nowych lub zaostrzenie już istniejących zaburzeń psychicznych podczas leczenia interferonem alfa. Jeśli u tych pacjentów zastosowanie interferonu alfa uzna się za konieczne, przed rozpoczęciem terapii należy określić, czy u pacjenta nie występują choroby psychiczne i uważnie ocenić możliwość używania innych substancji psychoaktywnych oraz wdrożyć odpowiednie postępowanie. W razie konieczności należy rozważyć wielodyscyplinarne podejście do problemu, uwzględniając w procesie oceny, leczenia i dalszej obserwacji pacjenta udział specjalisty z dziedziny zdrowia psychicznego lub specjalisty od uzależnień. W trakcie leczenia, a nawet po jego zakończeniu, pacjenta należy ściśle kontrolować. Jeśli wystąpią lub powrócą zaburzenia psychiczne lub związane z używaniem substancji psychoaktywnych, zaleca się wczesną interwencję.

Populacja dzieci i młodzieży: wzrost i rozwój (przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C)

W trakcie leczenia skojarzonego interferonem (standardowym i pegylowanym) z rybawiryną, trwającego do 48 tygodni u pacjentów w wieku od 3 do 17 lat, często stwierdzano zmniejszenie masy ciała i zahamowanie wzrostu. Dostępne dane z dłuższego okresu, dotyczące dzieci otrzymujących leczenie skojarzone standardowym interferonem z rybawiryną, także wskazują na znaczne spowolnienie wzrostu (zmniejszenie wzrostu > 15 percentyli, w porównaniu do wartości początkowych) u 21% dzieci, pomimo niestosowania leczenia od ponad 5 lat.

Indywidualna ocena stosunku korzyści do ryzyka u dzieci. Należy dokładnie rozważyć spodziewane korzyści z leczenia w świetle wyników dotyczących bezpieczeństwa, zaobserwowanych w badaniach klinicznych u dzieci i młodzieży.

Ważne jest, aby wziąć pod uwagę, że leczenie skojarzone indukowało zahamowanie wzrostu, nie jest pewne, czy przemijające.

Zagrożenie to należy rozważyć w świetle cech choroby występującej u dziecka, takich jak objawy progresji choroby (szczególnie włóknienie), choroby współistniejące, które mogą mieć niekorzystny wpływ na postęp choroby (takie jak równoczesne zakażenie wirusem HIV), a także czynniki prognostyczne odpowiedzi (genotyp HCV i miano wirusa).

Jeśli jest to tylko możliwe, dziecko należy leczyć po zakończeniu okresu pokwitania, aby zmniejszyć ryzyko zahamowania wzrostu. Brak danych na temat długotrwałego wpływu na dojrzewanie płciowe.

Reakcje nadwrażliwości

W czasie leczenia produktem IntronA rzadko obserwowano ostre reakcje nadwrażliwości (np. pokrzywkę, obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli, anafilaksję). Jeżeli reakcje takie wystąpią, podawanie leku należy przerwać i zastosować odpowiednie leczenie. Przemijająca wysypka nie wymaga przerwania leczenia.

Działania niepożądane, w tym wydłużenie wskaźników krzepnięcia i zaburzenia czynności wątroby

Jeśli wystąpią umiarkowane lub ciężkie działania niepożądane, może być konieczna modyfikacja schematu dawkowania, a w niektórych przypadkach przerwanie leczenia produktem IntronA. Należy przerwać leczenie produktem IntronA u pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby, u których stwierdzi się wydłużenie czasów będących wskaźnikami krzepnięcia, co może wskazywać na dekomensację czynności wątroby.

Każdego pacjenta, u którego wystąpią nieprawidłowości w czynności wątroby w czasie leczenia produktem IntronA, należy ściśle monitorować, a leczenie należy przerwać w przypadku nasilenia się objawów.

Obniżone ciśnienie krwi

W czasie leczenia produktem IntronA lub do dwóch dni po zakończeniu leczenia może wystąpić obniżenie ciśnienia krwi, które może wymagać leczenia wspomagającego.

Odpowiednie nawodnienie

U pacjentów leczonych produktem IntronA należy utrzymać odpowiednie nawodnienie, ponieważ u niektórych chorych obserwowano spadki ciśnienia krwi związane ze zmniejszeniem objętości płynów. Uzupelnienie płynów może być niezbędne.

Gorączka

Gorączka może być związana z zespołem grypopodobnym, często obserwowanym w czasie leczenia interferonem. Należy wykluczyć inne przyczyny utrzymywania się gorączki.

Pacjenci ze schorzeniami prowadzącymi do wyniszczenia

IntronA należy ostrożnie stosować u pacjentów w ciężkim stanie ogólnym, np. z chorobą płuc w wywiadzie (np. przewlekłą obturacyjną chorobą płuc) lub cukrzycą, w której występuje skłonność do

kwasicy ketonowej. Ostrożność należy również zachować u pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia (np. z zakrzepowym zapaleniem żył, zatorowością płucną) oraz z ciężkim zahamowaniem czynności szpiku kostnego.

Choroby płuc

Nacieki w płucach, śródmiąższowe zapalenie płuc oraz zapalenie płuc, czasami prowadzące do zgonu pacjenta, obserwowano rzadko u pacjentów leczonych interferonem alfa, w tym u leczonych produktem IntronA. Etiologia nie została określona. Objawy te były zgłaszane częściej, gdy jednocześnie z interferonem alfa stosowano shosaikoto, chiński lek ziołowy. Każdemu pacjentowi, u którego stwierdza się gorączkę, kaszel, duszność czy inne zaburzenia czynności układu oddechowego należy wykonać badanie radiologiczne klatki piersiowej. Jeżeli na zdjęciu klatki piersiowej uwidocznia się nacieki płucne lub wystąpią objawy zaburzenia czynności układu oddechowego, pacjenta należy ściśle monitorować i, jeśli konieczne, przerwać leczenie interferonem alfa. Chociaż powikłanie to częściej obserwowano u leczonych interferonem alfa pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C, notowano je również u pacjentów z chorobami nowotworowymi leczonych interferonem alfa. Szybkie zaprzestanie podawania interferonu alfa i leczenie kortykosteroidami wydaje się powodować ustąpienie działań niepożądanych ze strony układu oddechowego.

Działania niepożądane ze strony narządu wzroku

Działania niepożądane ze strony narządu wzroku (patrz punkt 4.8), w tym krwotoki do siatkówki, kłębki waty i zamknięcie tętnicy lub żyły środkowej siatkówki rzadko obserwowano po leczeniu interferonami alfa. Każdemu pacjentowi należy wykonać wstępne badanie okulistyczne. Każdy pacjent, skarżący się na zmiany ostrości wzroku lub pola widzenia lub zgłaszający inne objawy okulistyczne w czasie leczenia produktem IntronA, musi być szybko poddany pełnemu badaniu okulistycznemu. Okresowe badania wzroku w czasie leczenia produktem IntronA zaleca się szczególnie u pacjentów z chorobami związanymi z retinopatią, takimi jak cukrzyca czy nadciśnienie tętnicze. Przerwanie leczenia produktem IntronA należy rozważyć u pacjentów, u których rozwinię się nowa lub nastąpi pogorszenie istniejącej choroby oczu.

Zaburzenia świadomości, śpiączka i encefalopatia

Dosyć istotne otępienie i śpiączkę, w tym przypadki encefalopatii, obserwowano u niektórych pacjentów, zazwyczaj w podeszłym wieku, otrzymujących duże dawki. Chociaż te objawy są zwykle przemijające, u niektórych pacjentów pełne ich ustąpienie nastąpiło w okresie do trzech tygodni. Bardzo rzadko, po podaniu dużych dawek produktu IntronA, występowały napady padaczkowe.

Pacjenci z chorobą serca w wywiadzie

Należy ściśle monitorować dorosłych pacjentów z zastoinową niewydolnością serca w wywiadzie, po przebytych zawałach mięśnia serca i (lub) z występującymi wcześniej lub obecnie zaburzeniami rytmu serca, wymagających leczenia produktem IntronA. Zaleca się, aby u pacjentów z chorobą serca i (lub) z zaawansowanym stadium nowotworu wykonywać badanie EKG przed rozpoczęciem oraz w czasie leczenia. Zaburzenia rytmu serca (głównie nadkomorowe) zwykle reagują na konwencjonalne metody leczenia, ale mogą wymagać przerwania leczenia produktem IntronA. Brak danych o dzieciach i młodzieży z chorobą serca w wywiadzie.

Hipertrójglicerydemia

Obserwowano wystąpienie lub zwiększenie hipertrójglicerydemii, czasami ciężkie. Z tego względu zaleca się monitorowanie stężenia lipidów we krwi.

Pacjenci z łuszczycą i sarkoidozą

Z powodu doniesień, że interferon alfa nasila łuszczycę i sarkoidozę, stosowanie produktu IntronA u pacjentów z łuszczycą lub sarkoidozą zaleca się tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści przeważają nad ryzykiem.

Odrzucenie przeszczepu nerki i wątroby

Wstępne dane wskazują, że leczenie interferonem alfa może być związane ze wzrostem częstości odrzucania przeszczepu nerki. Notowano także odrzucanie przeszczepu wątroby.

Autoprzeciwciała i choroby autoimmunologiczne

Donoszono o powstawaniu autoprzeciwciał i rozwoju chorób autoimmunologicznych w czasie leczenia interferonami alfa. Zwiększone ryzyko może występować u pacjentów predysponowanych do rozwoju chorób autoimmunologicznych. Pacjentów z objawami odpowiadającymi chorobom autoimmunologicznym należy poddać dokładnej ocenie i ponownie określić stosunek ryzyka do potencjalnych korzyści wynikających z dalszego leczenia interferonem alfa

U pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C leczonych interferonem donoszono o wystąpieniu przypadków zespołu Vogt-Koyanagi-Harada (VKH). Zespół ten jest ziarniniakową chorobą o podłożu zapalnym, z objawami dotyczącymi oczu, słuchu, opon mózgowych i skóry. Jeśli istnieje podejrzenie wystąpienia zespołu VKH, należy odstawić leczenie przeciwwirusowe i rozważyć dalszą terapię kortykosteroidami.

Równoczesna chemioterapia

Podawanie produktu IntronA w skojarzeniu z chemioterapeutykami (np. z Ara-C, cyklofosfamidem, doksorubicyną, tenipozydem) może prowadzić do zwiększenia ryzyka toksyczności (nasilenie i czas trwania), która może zagrażać życiu lub spowodować śmierć. Do najczęściej zgłaszanych, potencjalnie zagrażających życiu lub powodujących zgon działań niepożądanych należą: zapalenie błon śluzowych, biegunka, neutropenia, uszkodzenie nerek i zaburzenia elektrolitowe. Ze względu na ryzyko zwiększenia toksyczności, konieczne jest dokładne dostosowanie dawek, zarówno produktu IntronA, jak i jednocześnie podawanych chemioterapeutyków. Podczas jednoczesnego stosowania produktu leczniczego IntronA i hydroksymocznika, częstość i nasilenie objawów związanych z podskórnym guzkowatym zapaleniem naczyń może wzrastać.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C

Leczenie skojarzone z rybawiryną. Patrz również ChPL rybawiryny, jeśli IntronA jest stosowany w skojarzeniu z rybawiryną u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C.

Wszyscy pacjenci podczas diagnozowania przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C mieli wykonaną biopsję wątroby przed zakwalifikowaniem do leczenia, ale w pewnych przypadkach (np. pacjenci z genotypem 2 i 3) rozpoczęcie leczenia może być możliwe bez potwierdzenia histologicznego. W aktualnych wytycznych dotyczących leczenia należy uściślić, czy przed rozpoczęciem leczenia konieczne jest wykonanie biopsji wątroby.

Monoterapia. Niezbyt często u dorosłych pacjentów leczonych produktem IntronA z powodu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C rozwijają się zaburzenia czynności tarczycy, albo nadczynność, albo niedoczynność. W badaniach klinicznych, z zastosowaniem leczenia produktem IntronA, zaburzenia czynności tarczycy występowały u 2,8% pacjentów. Zaburzenia opanowywano konwencjonalnymi metodami leczenia zaburzeń tarczycy. Mechanizm zaburzenia czynności tarczycy przez IntronA jest nieznan. Przed rozpoczęciem podawania produktu IntronA w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C należy oznaczyć stężenie TSH w surowicy. Jakikolwiek zaburzenia czynności tarczycy wykryte w tym okresie należy leczyć konwencjonalnymi metodami. Leczenie produktem IntronA można rozpocząć, jeśli stężenie TSH udaje się utrzymać w zakresie normy za pomocą leków. Stężenie TSH należy oznaczyć, jeśli w czasie leczenia produktem IntronA u pacjenta wystąpią objawy świadczące o zaburzeniach czynności tarczycy. W przypadku wystąpienia zaburzeń czynności tarczycy leczenie produktem IntronA można kontynuować, jeśli stężenia TSH udaje się

utrzymać w zakresie normy za pomocą leków. Przerwanie podawania produktu IntronA nie powodowało ustąpienia zaburzeń czynności tarczycy powstałych w czasie leczenia.

Dodatkowe monitorowanie czynności tarczycy właściwe u dzieci i młodzieży. U około 12% dzieci, którym podawano interferon alfa-2b i rybawirynę w leczeniu skojarzonym, stwierdzono zwiększenie stężenia hormonu stymulującego tarczycę – tyreotropiny (TSH, z ang. *thyroid stimulating hormone*). U kolejnych 4% stwierdzono przemijające zmniejszenie wartości stężenia poniżej dolnej granicy normy. Stężenie TSH należy oznaczać przed rozpoczęciem leczenia produktem IntronA i każdą wykrytą w tym czasie nieprawidłowość czynności tarczycy należy poddać standardowemu leczeniu. Podawanie produktu IntronA można rozpocząć, jeśli możliwe jest utrzymanie stężenia TSH w granicach normy za pomocą stosowanego leczenia. Obserwowano zaburzenia czynności tarczycy w czasie leczenia interferonem alfa 2-b i rybawiryną. Jeśli stwierdzi się zaburzenie czynności tarczycy, należy oceniać stan tarczycy pacjenta i wdrożyć odpowiednie leczenie. Dzieci i młodzież należy badać co 3 miesiące w celu wykrycia zaburzeń czynności tarczycy (np. TSH).

Współistniejące zakażenie HCV i HIV. U pacjentów zakażonych jednocześnie wirusem HIV i poddawanych intensywnej terapii przeciwretrowirusowej (HAART, z ang. *Highly Active Anti-Retroviral Therapy*) występuje zwiększone ryzyko rozwoju kwasicy mleczanowej. Należy zachować szczególną ostrożność dołączając IntronA i rybawirynę do terapii HAART. U pacjentów leczonych produktem IntronA i rybawiryną w skojarzeniu z zydowudyną może istnieć zwiększone ryzyko wystąpienia niedokrwistości.

U pacjentów zakażonych jednocześnie HCV i HIV, z zaawansowaną marskością wątroby, poddawanych terapii HAART może występować zwiększone ryzyko dekompensacji czynności wątroby i zgonu. Dołączenie samego interferonu alfa lub w skojarzeniu z rybawiryną może zwiększać to ryzyko w tej podgrupie pacjentów.

Zaburzenia zębów i przyzębia. U pacjentów otrzymujących produkt IntronA w skojarzeniu z rybawiryną obserwowano zaburzenia zębów i przyzębia. Mogą one prowadzić do utraty zębów. Ponadto, suchość w jamie ustnej może powodować uszkodzenie zębów i błony śluzowej jamy ustnej w czasie długotrwałego leczenia produktem IntronA w skojarzeniu z rybawiryną. Pacjenci powinni dokładnie myć zęby dwa razy na dobę i poddawać się regularnym badaniom stomatologicznym. Ponadto u niektórych pacjentów mogą wystąpić wymioty. Jeśli wystąpi taka reakcja, należy zalecić pacjentowi dokładne wypłukanie jamy ustnej po wymiotach.

Badania laboratoryjne

Przed rozpoczęciem leczenia oraz okresowo podczas leczenia produktem IntronA należy u każdego pacjenta wykonać standardowe badania hematologiczne i biochemiczne (morfologia z rozmazem, liczba płytek, elektrolity, enzymy wątrobowe, białko w surowicy, bilirubina i kreatynina w surowicy).

Podczas leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu B lub C zalecany jest następujący schemat wykonywania badań: w 1., 2., 4., 8., 12., 16. tygodniu i następnie co drugi miesiąc do zakończenia leczenia. Jeśli w trakcie leczenia produktem IntronA aktywność AlAT zwiększy się co najmniej dwukrotnie w stosunku do wartości początkowej, leczenie produktem IntronA można kontynuować dopóki nie wystąpią podmiotowe i przedmiotowe objawy niewydolności wątroby. W okresie występowania zwiększonej aktywności AlAT, co dwa tygodnie należy wykonywać następujące badania, oceniające czynność wątroby: AlAT, czas protrombinowy, fosfataza zasadowa, albuminy i bilirubina.

U pacjentów leczonych z powodu czerniaka złośliwego, ocena czynności wątroby oraz leukocytoza z rozmazem musi być wykonana co tydzień w fazie indukcyjnej leczenia i co miesiąc w fazie podtrzymującej.

Wpływ na płodność

Interferon może zmniejszać płodność.

Ważne informacje dotyczące niektórych składników produktu IntronA

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w 0,5 ml, to znaczy jest zasadniczo wolny od sodu.

4.2.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Musi być zachowana ostrożność podczas stosowania leków narkotycznych, nasennych i uspokajających równocześnie z produktem IntronA.

Interakcje między produktem IntronA i innymi produktami leczniczymi nie zostały w pełni ocenione. Stosując produkt IntronA w skojarzeniu z innymi lekami o potencjalnym działaniu mielosupresyjnym należy zachować ostrożność.

Interferony mogą wpływać na metaboliczne procesy utleniania. Należy o tym pamiętać w czasie jednoczesnego stosowania innych produktów leczniczych, które są metabolizowane tą drogą, jak pochodne ksantyny – teofilina lub aminofilina. W czasie jednoczesnego stosowania pochodnych ksantynowych, należy monitorować poziom teofiliny w osoczu i w razie konieczności zmodyfikować dawki leków.

Nacieki w płucach, śródmiąższowe zapalenie płuc oraz zapalenie płuc, czasami prowadzące do zgonu, obserwowano rzadko u pacjentów leczonych interferonem alfa, w tym leczonych produktem IntronA. Etiologia nie została określona. Objawy te były zgłaszane częściej, gdy jednocześnie z interferonem alfa stosowano shosaikoto, chiński lek ziołowy.

Podawanie produktu IntronA jednocześnie z chemioterapeutykami (np. z Ara-C, cyklofosfamidem, doksorubicyną, tenipozidem) może prowadzić do zwiększenia ryzyka toksyczności (nasilenie i czas trwania).

Patrz również ChPL rybawiryny, jeśli IntronA jest stosowany w skojarzeniu z rybawiryną u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C.

Wyniki badania klinicznego, w którym oceniano leczenie skojarzone telbivudyną w dawce wynoszącej 600 mg na dobę i pegylowanym interferonem alfa-2a, podawanym raz w tygodniu we wstrzyknięciach podskórnych, w dawce wynoszącej 180 mikrogramów, wskazują na to, że takie leczenie skojarzone wiąże się ze zwiększeniem ryzyka rozwoju neuropatii obwodowej. Mechanizm leżący u podłoża tego zjawiska jest nieznany. Ponadto nie wykazano bezpieczeństwa ani skuteczności skojarzonego leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu B telbivudyną i interferonami. Z tego względu stosowanie produktu leczniczego IntronA w skojarzeniu z telbivudyną jest przeciwwskazane.

4.2.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym, antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia. U kobiet leczonych ludzkim interferonem leukocytarnym stwierdzano zmniejszenie stężenia estradiolu i progesteronu.

IntronA należy ostrożnie stosować u płodnych mężczyzn.

Leczenie skojarzone z rybawiryną. Rybawiryna stosowana w okresie ciąży wywołuje ciężkie wady wrodzone. Pacjentki oraz partnerki pacjentów leczonych produktem IntronA w skojarzeniu z rybawiryną powinny zachować szczególne środki ostrożności, aby uniknąć zajścia w ciążę. Pacjentki w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne środki zapobiegania ciąży w czasie leczenia i przez 4 miesiące po jego zakończeniu.

Pacjenci lub ich partnerki powinni stosować skuteczne środki zapobiegania ciąży w czasie leczenia i przez 7 miesięcy po jego zakończeniu.

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania interferonu alfa-2b u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję. Zagrożenie dla człowieka nie jest znane. IntronA można stosować w okresie ciąży tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem dla płodu.

Leczenie skojarzone z rybawiryną. U kobiet w ciąży leczenie rybawiryną jest przeciwwskazane.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy składniki produktu przenikają do mleka u ludzi. Z uwagi na możliwość wystąpienia objawów niepożądanych u karmionych niemowląt, należy zaprzestać karmienia piersią przed rozpoczęciem leczenia.

4.2.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Należy pacjenta poinformować, że w czasie leczenia produktem IntronA może odczuwać zmęczenie, senność lub splątanie. Dlatego zaleca się, aby nie prowadził samochodu ani nie obsługiwał maszyn w ruchu.

4.2.8 Dopuszczenie do obrotu

Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu: EU/1/99/127/011, EU/1/99/012, EU/1/99/013, EU/1/99/014. Data pierwszego pozwolenia: 9 marzec 2000 roku.

4.3 Opis komparatora – Roferon-A®

Opis interwencji przedstawiono na podstawie charakterystyki produktu leczniczego Roferon-A z dnia 15 grudnia 2011 (ChPI Roferon-A 2011).

Roferon-A dostępny jest w ampułkostrzykawkach jako gotowy do użycia roztwór do wstrzykiwań. Każda ampułkostrzykawka zawiera 3, 6 lub 9 mln jednostek międzynarodowych interferonu alfa-2a (*interferonum alfa-2a*) w 0,5 ml (zawiera nadmiar objętości).

Grupa farmakoterapeutyczna: Cytokiny i czynniki immunomodulujące, Interferony, kod ATC: L03A B04.

Substancją czynną jest rekombinowany interferon alfa-2a wytwarzany metodą inżynierii genetycznej z *Escherichia coli*. Substancjami pomocniczymi są: sodu chlorek, amonu octan, alkohol benzylowy, polisorbata 80, kwas octowy lodowaty, sodu wodorotlenek i woda do wstrzykiwać.

Wykazano, że Roferon-A posiada wiele właściwości naturalnego, ludzkiego alfa-interferonu. Produkt Roferon-A wywiera działanie przeciwwirusowe poprzez wywoływanie w komórkach stanu oporności na zakażenie wirusami oraz modulowanie efektorowej części układu immunologicznego, odpowiedzialnej za neutralizację wirusów lub eliminację zakażonych wirusami komórek. Mechanizm przeciwnowotworowego działania produktu Roferon-A nie został dotąd poznany. Jednakże, różnorodne zmiany opisywano w ludzkich komórkach nowotworowych pod wpływem produktu Roferon-A: w komórkach HT 29 stwierdzono wyraźne zmniejszenie syntezy DNA, RNA i białek. Stwierdzono, że Roferon-A wywiera działanie przeciwaproliferacyjne *in vitro* w stosunku do komórek wielu ludzkich nowotworów i hamuje wzrost niektórych ludzkich nowotworów przeszczepionych na nagie myszy.

4.3.1 Wskazania do stosowania

Roferon-A jest wskazany w leczeniu:

- białaczki włochatokomórkowej;
- pacjentów z AIDS z postępującym mięsakiem Kaposi'ego, bez objawów uogólnionych, u których liczba limfocytów CD4 wynosi > 250 komórek/mm³;
- przewlekłej fazy białaczki szpikowej przewlekłej z obecnością chromosomu Filadelfia. Leczenie produktem Roferon-A przewlekłej białaczki szpikowej nie jest alternatywną metodą leczenia u pacjentów posiadających dawców spokrewnionych zgodnych w układzie HLA i u któ-

rych jest planowane lub możliwe w bliskiej przyszłości wykonanie allogenicznego przeszczepienia szpiku kostnego. Jak dotąd nadal nie wiadomo, czy zastosowanie produktu Roferon-A może być uważane za metodę leczenia umożliwiającą uzyskanie wyleczenia w tym wskazaniu;

- chłoniaków skórnych z limfocytów T. Interferon alfa-2a (Roferon-A) może wykazywać aktywność u pacjentów z postępującym procesem chorobowym, u których istnieje oporność na leczenie lub którzy nie kwalifikują się do leczenia konwencjonalnego;
- dorosłych pacjentów z potwierdzonym histologicznie wirusowym zapaleniem wątroby typu B, u których są obecne markery replikacji wirusa, tzn. tych, u których wyniki oznaczeń HBV DNA lub HbeAg są dodatnie;
- dorosłych pacjentów z potwierdzonym histologicznie wirusowym zapaleniem wątroby typu C, u których wyniki oznaczeń przeciwciał przeciwko HCV lub HCV RNA są dodatnie i u których stwierdza się podwyższoną aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT) w surowicy bez dekompensacji czynności wątroby. Skuteczność interferonu alfa-2a w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C zwiększa się, jeśli stosuje się go w skojarzeniu z rybawiryną. Roferon-A w monoterapii powinno się stosować głównie w przypadku nietolerancji rybawiryny lub przeciwwskazań do jej stosowania;
- chłoniaków nieziarnicznych typu grudkowego;
- zaawansowanego stadium raka nerki;
- pacjentów z czerniakiem złośliwym w II stopniu zaawansowania wg AJCC (grubość nacieku wg Breslowa > 1,5 mm, bez zajęcia węzłów chłonnych i bez rozprzestrzeniania się w skórze), u których po leczeniu chirurgicznym nie stwierdza się oznak choroby.

4.3.2 Dawkowanie i sposób podawania

Nie wszystkie dostępne dawki produktu Roferon-A mogą być stosowane we wszystkich wskazaniach wymienionych powyżej. Przepisana dawka produktu powinna odpowiadać zalecanej dawce produktu dla każdego indywidualnego wskazania.

Białaczka włochatokomórkowa

Dawka początkowa. 3 miliony j.m. na dobę, podawane we wstrzyknięciach podskórnych przez okres 16-24 tygodni. W przypadku wystąpienia nietolerancji produktu, należy zmniejszyć jego dawkę do 1,5 miliona j.m. lub (i) zmniejszyć częstość podawania do trzech razy w tygodniu.

Dawka podtrzymująca. 3 miliony j.m., podawane trzy razy w tygodniu we wstrzyknięciach podskórnych. W przypadku nietolerancji, dawkę produktu należy zmniejszyć do 1,5 miliona j.m. trzy razy w tygodniu.

Czas trwania leczenia. Pacjenci powinni być leczeni przez około 6 miesięcy, zanim lekarz podejmie decyzję, czy kontynuować leczenie u chorych, u których uzyskano odpowiedź na leczenie, czy przerwać u tych, u których nie obserwuje się odpowiedzi na leczenie. Leczenie produktem Roferon-A prowadzono maksymalnie przez 20 kolejnych miesięcy. Nie określono optymalnego czasu stosowania produktu Roferon-A u chorych na białaczkę włochatokomórkową. Nie ustalono minimalnej skutecznej dawki produktu Roferon-A w leczeniu białaczki włochatokomórkowej.

Mięsaki Kaposi'ego w przebiegu AIDS

Produkt Roferon-A jest wskazany w leczeniu pacjentów z AIDS z postępującym mięsakiem Kaposi'ego, bez objawów uogólnionych, u których liczba limfocytów CD4 wynosi > 250 komórek/mm³. Jest mało prawdopodobne, aby u pacjentów z AIDS, u których liczba limfocytów CD4 wynosi < 250 komórek/mm³, lub u pacjentów z zakażeniami oportunistycznymi w wywiadzie lub z objawami uogólnionymi, uzyskać odpowiedź na leczenie produktem Roferon-A, dlatego też nie należy u nich stosować takiego leczenia. Optymalne dawkowanie nie zostało jeszcze dokładnie ustalone.

Produkt Roferon-A nie powinien być stosowany w skojarzeniu z inhibitorami proteazy. Za wyjątkiem zydowudyny, nie ma danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu Roferon-A w skojarzeniu z inhibitorami odwrotnej transkryptazy.

Dawka początkowa. Roferon-A powinien być podawany we wstrzyknięciach podskórnych w dawce wzrastającej do co najmniej 18 milionów j.m. na dobę, a jeśli to możliwe do 36 milionów j.m. na dobę przez 10-12 tygodni u chorych w wieku 18 lat lub starszych. Zalecany jest następujący schemat zwiększania dawki:

- Dni 1-3: 3 miliony j.m. na dobę;
- Dni 4-6: 9 milionów j.m. na dobę;
- Dni 7-9: 18 milionów j.m. na dobę – oraz, jeżeli chory toleruje tę dawkę, zwiększyć do:
 - dni 10-84: 36 milionów j.m. na dobę.

Dawka podtrzymująca. Roferon-A powinien być podawany we wstrzyknięciach podskórnych trzy razy w tygodniu w maksymalnej tolerowanej przez pacjenta dawce, ale nie większej niż 36 milionów j.m.

U pacjentów z mięśniakiem Kaposi'ego w przebiegu AIDS leczonych produktem Roferon-A w dawce 3 mln j.m. na dobę uzyskiwano mniejszy odsetek odpowiedzi niż u pacjentów otrzymujących produkt w zalecanych dawkach.

Czas trwania leczenia. W celu określenia odpowiedzi na leczenie, należy dokumentować ewolucję zmian chorobowych. Pacjenci powinni być leczeni przez co najmniej 10, a najlepiej 12 tygodni, aby lekarz mógł ocenić, czy kontynuować leczenie u chorych, u których uzyskano odpowiedź na leczenie, czy zakończyć je u chorych, u których nie uzyskano odpowiedzi na leczenie. Na ogół, odpowiedź na leczenie obserwowano po około 3 miesiącach stosowania produktu. Leczenie produktem Roferon-A prowadzono przez okres do 20 kolejnych miesięcy. Po uzyskaniu odpowiedzi, leczenie powinno być kontynuowane, aż do czasu ustąpienia cech nowotworu. Nie określono optymalnego czasu stosowania produktu Roferon-A w leczeniu pacjentów z mięśniakiem Kaposi'ego w przebiegu AIDS.

Po zakończeniu leczenia produktem Roferon-A często dochodzi do wznowy mięśniaka Kaposi'ego.

Przewlekła białaczka szpikowa

Produkt Roferon-A wskazany jest w leczeniu pacjentów w przewlekłej fazie białaczki szpikowej przewlekłej z dodatnim chromosomem Filadelfia. Leczenie produktem Roferon-A pacjentów chorych na przewlekłą białaczkę szpikową nie jest alternatywną metodą leczenia u osób posiadających dawców spokrewnionych zgodnych w układzie HLA i u których jest planowane lub możliwe w bliskiej przyszłości wykonanie allogenicznego przeszczepienia szpiku kostnego.

Zastosowanie produktu Roferon-A pozwala na uzyskanie remisji hematologicznej u 60% pacjentów w przewlekłej fazie CML, niezależnie od uprzedniego leczenia. U dwóch trzecich z tych pacjentów obserwuje się całkowitą odpowiedź hematologiczną, która może wystąpić nawet po 18 miesiącach od rozpoczęcia leczenia.

Dawkowanie. Zaleca się, aby Roferon-A podawać we wstrzyknięciach podskórnych przez 8 do 12 tygodni u pacjentów w wieku 18 lat i starszych. Zalecany jest następujący schemat dawkowania:

- dni 1-3: 3 miliony j.m. na dobę;
- dni 4-6: 6 milionów j.m. na dobę;
- dni 7-84: 9 milionów j.m. na dobę.

Czas trwania leczenia. Pacjenci powinni być leczeni przez minimalny okres 8 tygodni, a najlepiej przez co najmniej 12 tygodni, zanim lekarz podejmie decyzję, czy kontynuować leczenie u chorych, u których uzyskano odpowiedź na leczenie, czy przerwać je u tych, u których nie obserwuje się żadnych

zmian parametrów hematologicznych. U pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie, należy je kontynuować do czasu uzyskania całkowitej remisji hematologicznej lub przez maksymalnie 18 miesięcy. U wszystkich pacjentów, u których uzyskano całkowitą odpowiedź hematologiczną, należy kontynuować leczenie w dawce 9 mln j.m. na dobę (dawka optymalna) lub 9 mln. j.m. trzy razy w tygodniu (dawka minimalna), aby uzyskać remisję cytogenetyczną w najkrótszym możliwym czasie. Optymalny czas trwania leczenia produktem Roferon-A pacjentów chorych na przewlekłą białaczkę szpikową nie został jeszcze określony, chociaż wystąpienie remisji cytogenetycznej obserwowano po dwóch latach od rozpoczęcia leczenia.

Stopień bezpieczeństwa, skuteczność i optymalna dawka produktu Roferon-A u dzieci z przewlekłą białaczką szpikową nie zostały jeszcze ustalone.

Chłoniak skórny z limfocytów T (CTCL)

Interferon alfa-2a (Roferon-A) może wykazywać aktywność u pacjentów z postępującym chłoniakiem skórnym z limfocytów T, u których istnieje oporność na leczenie lub którzy nie kwalifikują się do leczenia konwencjonalnego.

Nie ustalono optymalnego dawkowania w tym wskazaniu.

Dawka początkowa. Roferon-A powinien być podawany we wstrzyknięciach podskórnych w dawce wzrastającej do 18 milionów j.m. na dobę przez 12 tygodni u pacjentów w wieku 18 lat i starszych. Zalecany jest następujący schemat zwiększania dawki:

dni 1-3: 3 miliony j.m. na dobę;

dni 4-6: 9 milionów j.m. na dobę;

dni 7-84: 18 milionów j.m. na dobę.

Dawka podtrzymująca. Roferon-A powinien być podawany we wstrzyknięciach podskórnych trzy razy w tygodniu w maksymalnej tolerowanej przez chorego dawce, ale nie większej niż 18 milionów j.m.

Czas trwania leczenia. Pacjent powinien być leczony przez minimum 8, a najlepiej 12 tygodni, zanim lekarz podejmie decyzję, czy kontynuować leczenie u pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie, czy przerwać je u tych, u których nie uzyskano odpowiedzi. Minimalny czas leczenia pacjentów, u których uzyskano odpowiedź, powinien wynosić 12 miesięcy, aby zmaksymalizować szansę na

uzyskanie odpowiedzi całkowitej i zwiększyć szansę na wydłużenie czasu trwania odpowiedzi. Leczenie produktem Roferon-A prowadzono przez okres do 40 kolejnych miesięcy. Nie określono optymalnego czasu stosowania produktu Roferon-A w leczeniu pacjentów chorych na chłoniaki skórne z limfocytów T.

U około 40% pacjentów z CTCL nie obserwuje się obiektywnej odpowiedzi ze strony guza na leczenie. Częściowe odpowiedzi obserwuje się zazwyczaj w ciągu 3 miesięcy, a całkowite w ciągu 6 miesięcy, chociaż czasami może upłynąć ponad rok do czasu uzyskania maksymalnej odpowiedzi.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B

Produkt Roferon-A jest wskazany do leczenia dorosłych chorych na potwierdzone histologicznie przewlekłe zapalenie wątroby typu B, u których stwierdza się obecność markerów replikacji wirusa, tj. u chorych z dodatnimi wynikami oznaczeń HBV DNA lub HbeAg.

Zalecane dawkowanie. Nie ustalono dotąd optymalnego schematu dawkowania. Stosowana jest zazwyczaj dawka w zakresie od 2,5 milionów j.m. do 5,0 milionów j.m./m² powierzchni ciała, podawana podskórnie trzy razy w tygodniu przez okres od 4 do 6 miesięcy.

Wielkość dawki dostosowuje się w zależności od tolerancji pacjenta na produkt. W przypadku braku poprawy po 3-4 miesiącach leczenia, należy rozważyć możliwość zaprzestania leczenia.

Dzieci. dzieciom z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B podawano produkt w dawce do 10 milionów j.m./m²/pc. z dobrą tolerancją. Jednakże nie wykazano skuteczności terapii.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C

Produkt Roferon-A w skojarzeniu z rybawiryną

Pacjenci z nawrotem choroby

Produkt Roferon-A jest stosowany w skojarzeniu z rybawiryną u dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C, u których uprzednio uzyskano odpowiedź na leczenie interferonem alfa w monoterapii, ale u których doszło do nawrotu choroby po zaprzestaniu podawania produktu.

Dawkowanie. Roferon-A: 4,5 milionów j.m. trzy razy w tygodniu we wstrzyknięciu podskórnym przez okres 6 miesięcy.

Dawkowanie rybawiryny. Dawka rybawiryny: 1000 mg do 1200 mg na dobę w dwóch dawkach podzielonych (jedna rano ze śniadaniem i jedna z kolacją). W celu uzyskania dalszych informacji dotyczących dawkowania i sposobu podawania rybawiryny należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego zawierającego rybawirynę.

Pacjenci dotychczas nieleczeni

Skuteczność interferonu alfa-2a w leczeniu pacjentów chorych na wirusowe zapalenie wątroby typu C jest zwiększona, gdy stosowany jest w skojarzeniu rybawiryną. Roferon-A w monoterapii powinien być stosowany głównie w przypadku nietolerancji rybawiryny lub przeciwwskazań do jej stosowania.

Dawkowanie. Roferon-A: 3 do 4,5 milionów j.m. trzy razy w tygodniu we wstrzyknięciu podskórnym przez okres co najmniej 6 miesięcy. Leczenie powinno być kontynuowane przez następne 6 miesięcy u tych pacjentów, u których uzyskano ujemny wynik badania na HCV RNA w szóstym miesiącu terapii oraz u tych, którzy są zakażeni genotypem 1 i stwierdzono u nich wysoką wiremę przed rozpoczęciem leczenia.

Dawkowanie rybawiryny. jak wyżej.

Inne niekorzystne czynniki prognostyczne (wiek > 40 lat, płeć męska, włóknienie mostkowe wątroby) należy wziąć pod uwagę przy podejmowaniu decyzji o przedłużeniu leczenia do 12 miesięcy.

Pacjenci, u których nie uzyskano odpowiedzi wirusologicznej po 6 miesiącach leczenia (HCV-RNA poniżej dolnej granicy wykrywalności), zwykle nie uzyskują utrwalonej odpowiedzi wirusologicznej (HCV-RNA poniżej granicy wykrywalności w 6 miesięcy po zakończeniu leczenia).

Roferon-A w monoterapii

Roferon-A w monoterapii powinien być stosowany głównie w przypadku nietolerancji rybawiryny lub przeciwwskazań do jej stosowania.

Dawka początkowa. Roferon-A powinien być podawany w dawce 3 do 6 milionów j.m. we wstrzyknięciu podskórnym trzy razy w tygodniu przez okres 6 miesięcy jako leczenie indukcyjne, jeśli produkt jest dobrze tolerowany. U pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedzi po 3-4 miesiącach leczenia, należy rozważyć zakończenie leczenia produktem Roferon-A.

Dawka podtrzymująca. Pacjenci, u których uzyskano normalizację aktywności AlAT w surowicy i (lub) HCV-RNA jest niewykrywalny, wymagają leczenia podtrzymującego produktem Roferon-A w dawce 3 miliony j.m. trzy razy w tygodniu przez następne sześć miesięcy lub dłużej w celu konsolidacji od-

powiedzi całkowitej. Optymalny czas trwania leczenia nie został jeszcze ustalony, ale zaleca się prowadzenie leczenia przez co najmniej 12 miesięcy.

U większości pacjentów nawrót choroby, przy prawidłowym leczeniu produktem Roferon-A w monoterapii, nastąpił w ciągu czterech miesięcy od zakończenia leczenia.

Chłoniaki nieziarnicze typu grudkowego

Zastosowanie produktu Roferon-A w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu CHOP lub podobnego u pacjentów z zaawansowanym chłoniakiem nieziarniczym typu grudkowego (duża masa nowotworu) powoduje wydłużenie czasu wolnego od choroby i czasu wolnego od progresji choroby. Jednakże, nie ustalono dotąd wpływu dodatkowego zastosowania interferonu alfa-2a na długoterminowe przeżycie tych pacjentów.

Zalecane dawkowanie. Produkt Roferon-A powinien być podawany jednocześnie z chemioterapią konwencjonalną (taką jak skojarzone podawanie cyklofosfamidu, prednizonu, winkrystyny i doksorubicyny) w dawce 6 milionów j.m./m² pc. podawanej podskórnie od dnia 22. do dnia 26. każdego 28 - dniowego cyklu leczenia.

Zaawansowane stadium raka nerki

Produkt Roferon-A w skojarzeniu z winblastyną

Leczenie produktem Roferon-A w skojarzeniu z winblastyną pozwala na uzyskanie całkowitego odsetka odpowiedzi wynoszącego około 17-26%, powoduje opóźnienie progresji choroby i wydłużenie czasu przeżycia całkowitego u pacjentów z zaawansowanym rakiem nerki.

Zalecane dawkowanie. Roferon-A powinien być podawany we wstrzyknięciu podskórnym w dawce 3 miliony j.m. trzy razy w tygodniu przez pierwszy tydzień, 9 mln j.m. trzy razy w tygodniu w drugim tygodniu i 18 milionów j.m. trzy razy w tygodniu w kolejnych tygodniach. Stosowana jednocześnie winblastyna powinna być podawana dożylnie, zgodnie z zaleceniami producenta w dawce 0,1 mg/kg masy ciała raz na trzy tygodnie.

Jeżeli produkt Roferon-A w dawce 18 mln j.m. trzy razy w tygodniu nie jest przez pacjenta tolerowany, dawkę produktu można zmniejszyć do 9 mln j.m. 3 razy w tygodniu.

Leczenie powinno trwać co najmniej trzy miesiące, a maksymalnie 12 miesięcy, lub do momentu progresji choroby. U pacjentów, u których uzyskano odpowiedź całkowitą, leczenie można zakończyć w 3 miesiące po uzyskaniu trwałej odpowiedzi.

Produkt Roferon-A w skojarzeniu z bewacyzumabem (produktem Avastin)

Zalecane dawkowanie. Roferon-A powinien być podawany podskórnie w dawce 9 milionów j.m. trzy razy w tygodniu do czasu progresji choroby lub przez okres do 12 miesięcy. Nie oceniano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Roferon-A podawanego dłużej niż 12 miesięcy.

Leczenie produktem Roferon-A może być rozpoczęte od mniejszej dawki (3 lub 6 milionów j.m.), jednakże zalecana dawka 9 milionów j.m. powinna zostać osiągnięta w ciągu pierwszych dwóch tygodni leczenia.

Jeśli dojdzie do wystąpienia nietolerancji leczenia produktem Roferon-A w dawce 9 milionów j.m. trzy razy w tygodniu, dawkę należy zmniejszyć do dawki minimalnej wynoszącej 3 miliony j.m. trzy razy w tygodniu.

Wstrzyknięcia produktu Roferon-A należy podać po zakończeniu wlewu produktu Avastin.

Czerniak złośliwy po leczeniu chirurgicznym

Leczenie uzupełniające z zastosowaniem małych dawek produktu Roferon-A powoduje wydłużenie okresu wolnego od choroby u pacjentów, u których po chirurgicznym usunięciu czerniaka złośliwego (grubość guza > 1,5 mm) nie stwierdza się zajęcia węzłów chłonnych ani przerzutów odległych.

Zalecane dawkowanie. Roferon-A powinien być podawany podskórnie w dawce 3 miliony j.m. trzy razy w tygodniu przez 18 miesięcy, a leczenie należy rozpocząć nie później niż sześć tygodni po leczeniu chirurgicznym. Jeśli dojdzie do wystąpienia nietolerancji leczenia, dawkę należy zmniejszyć do 1,5 miliona j.m. trzy razy w tygodniu.

4.3.3 Przeciwwskazania

Roferon-A jest przeciwwskazany u pacjentów z:

- wcześniej występującą nadwrażliwością na rekombinowany interferon alfa-2a, lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- ciężkimi chorobami serca obecnie lub w przeszłości. Nie wykazano bezpośredniego kardiotoksycznego działania produktu Roferon-A, lecz jest prawdopodobne, że ostre samoograniczające objawy toksyczności (tj. gorączka, dreszcze), często związane z podawaniem produktu, mogą spowodować zaostrzenie wcześniej występujących dolegliwości ze strony serca;
- ciężką niewydolnością nerek, wątroby lub szpiku;

- napadami drgawek nie poddającymi się leczeniu i (lub) zaburzeniami czynności ośrodkowego układu nerwowego;
- przewlekłym zapaleniem wątroby z zaawansowaną, niewyrównaną niewydolnością lub marskością wątroby;
- przewlekłym zapaleniem wątroby, które jest aktualnie, lub było niedawno leczone produktami immunosupresyjnymi;
- alkohol benzylowy, który jest składnikiem produktu Roferon-A w postaci roztworu do wstrzykiwań, w rzadkich przypadkach może być związany z zagrażającą życiu toksycznością i reakcjami anafilaktoidalnymi u dzieci do lat trzech. Dlatego też, produktu Roferon-A w postaci roztworu do wstrzykiwań nie wolno stosować u noworodków i małych dzieci. Roferon-A w postaci roztworu zawiera 10 mg/ml alkoholu benzylowego.

Leczenie w skojarzeniu z rybawiryną: jeśli interferon alfa-2a ma być stosowany w skojarzeniu z rybawiryną u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C, należy zapoznać się z drukami informacyjnymi rybawiryny.

4.3.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podawanie produktu Roferon-A powinno być prowadzone pod kontrolą lekarza mającego doświadczenie w leczeniu chorób będących wskazaniem do stosowania tego produktu. Prawidłowe prowadzenie leczenia oraz postępowanie w przypadku wystąpienia jego powikłań wymaga dostępu do odpowiedniego zaplecza diagnostycznego i terapeutycznego.

Pacjenci powinni być poinformowani nie tylko o korzyściach płynących z leczenia, ale również o prawdopodobieństwie wystąpienia działań niepożądanych.

Nadwrażliwość. Jeżeli podczas podawania produktu Roferon-A w monoterapii, lub w skojarzeniu z rybawiryną dojdzie do wystąpienia reakcji nadwrażliwości, wówczas terapię należy przerwać i natychmiast zastosować odpowiednie leczenie. Przemijające wysypki nie stanowią wskazania do przerwania terapii.

Skuteczność leków immunosupresyjnych u osób po przeszczepieniach (np. nerek lub szpiku kostnego) może być mniejsza, ponieważ interferony wywierają również działanie immunostymulujące.

Gorączka/Zakażenia. Chociaż gorączka może być związana z zespołem objawów grypopodobnych często zgłaszanym w przebiegu leczenia interferonem, należy wykluczyć inne przyczyny utrzymującej się gorączki, w szczególności ciężkie zakażenia (bakteryjne, wirusowe, grzybicze), zwłaszcza u chorych

z neutropenią. Podczas leczenia alfa-interferonami, w tym produktem Roferon-A, donoszono o ciężkich infekcjach (bakteryjnych, wirusowych, grzybiczych). W takim przypadku należy natychmiast wdrożyć odpowiednie leczenie zakażenia i rozważyć zakończenie terapii.

Psychiatria. U chorych otrzymujących interferony, w tym również Roferon-A, mogą wystąpić działania niepożądane w postaci ciężkich zaburzeń psychicznych. Niezależnie od tego, czy w przeszłości rozpoznawano chorobę psychiczną czy nie, mogą wystąpić: depresja, myśli i próby samobójcze oraz samobójstwa. Lekarze powinni monitorować wszystkich pacjentów otrzymujących Roferon-A pod kątem wystąpienia objawów depresji. Przed rozpoczęciem terapii należy informować pacjentów o możliwości wystąpienia depresji. Jakiegokolwiek oznaki czy objawy depresji powinny być natychmiast zgłaszane lekarzowi. W takich przypadkach należy rozważyć interwencję psychiatryczną i (lub) odstawienie produktu.

Okulistyka. Podobnie jak w przypadku innych interferonów, również po leczeniu produktem Roferon-A zgłaszano przypadki retinopatii włącznie z krwotokiem do siatkówki i wysiękami w siatkówce podobnymi do waty, tarczę zastoinową, zakrzepicę tętnicy lub żyły siatkówki i neuropatię oczną, mogące prowadzić do utraty wzroku. Każdy pacjent, który zgłasza pogorszenie lub utratę wzroku, musi zostać poddany badaniu okulistycznemu. Ponieważ powikłania okulistyczne mogą być związane z innymi stanami chorobowymi, przed rozpoczęciem podawania produktu Roferon-A w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną u pacjentów z cukrzycą i nadciśnieniem tętniczym zaleca się wykonanie badania okulistycznego. Podawanie produktu Roferon-A w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną należy przerwać w przypadku wystąpienia nowych lub nasilenia się już istniejących zaburzeń okulistycznych.

Endokrynologia. U pacjentów leczonych produktem Roferon-A rzadko obserwowano hiperglikemię. U pacjentów z objawami hiperglikemii należy oznaczyć i odpowiednio monitorować stężenie glukozy we krwi. Pacjenci chorzy na cukrzycę mogą wymagać zmian dotychczasowego leczenia przeciwcukrzycowego.

W razie wystąpienia nieznacznych lub umiarkowanych zaburzeń czynności nerek, wątroby lub szpiku, należy ściśle kontrolować parametry określające czynność tych narządów.

Czynność wątroby. Podejrzewano, że w rzadkich przypadkach interferon-alfa może powodować zaostrzenie zasadniczej choroby autoimmunologicznej u pacjentów z zapaleniem wątroby. Dlatego też należy zachować ostrożność stosując produkt u pacjentów z chorobą autoimmunologiczną w wywia-

dzie. Jeśli dojdzie do poważnego zaburzenia czynności wątroby, zaleca się oznaczenie poziomu przeciwciał autoimmunologicznych. Jeśli zajdzie taka konieczność, leczenie należy przerwać.

Supresja szpiku. Szczególną ostrożność należy zachować podczas stosowania produktu Roferon-A u pacjentów z ciężkim upośledzeniem czynności szpiku, ponieważ ma on działanie mielosupresyjne, prowadzące do zmniejszenia liczby leukocytów, a zwłaszcza granulocytów, zmniejszenia liczby płytek krwi oraz (rzadziej) do zmniejszenia stężenia hemoglobiny. Może to powodować zwiększenie ryzyka wystąpienia infekcji lub krwotoku. Ważne jest ścisłe monitorowanie takich objawów; zaleca się okresowe kontrolowanie morfologii krwi obwodowej zarówno przed podaniem produktu Roferon-A, jak i w określonych odstępach czasu w trakcie leczenia.

Autoimmunologia. U osób leczonych interferonami alfa donoszono o powstawaniu różnych auto-przeciwciał. Objawy kliniczne związane z chorobą autoimmunologiczną w trakcie leczenia interferonem występują częściej u tych osób, które mają skłonność do chorób o podłożu autoimmunologicznym. U pacjentów ze współistniejącymi, lub stwierdzanymi w przeszłości zaburzeniami autoimmunologicznymi, zaleca się monitorowanie objawów mogących sugerować wystąpienie takich zaburzeń, jak również wykonywanie pomiarów stężenia autoprzeciwciał i stężenia TSH.

Nie zaleca się stosowania produktu Roferon-A u dzieci, ponieważ bezpieczeństwo i skuteczność produktu w tej grupie wiekowej nie zostały ustalone.

Nie wykazywano skuteczności produktu u tych pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C, którzy są poddawani hemodializie, mają hemofilię lub współistniejące zakażenie wirusem HIV.

Produkt zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na 0,5 ml roztworu w ampułkostrzykawce. Produkt jest określany jako „wolny od sodu”.

Leczenie w skojarzeniu z rybawiryną. Jeśli interferon alfa-2a ma być stosowany w skojarzeniu z rybawiryną u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C, wówczas należy zapoznać się z drukami informacyjnymi dotyczącymi rybawiryny.

U pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV, u których stosuje się intensywne leczenie przeciwretrowirusowe (HAART, z ang. *Highly Active Anti-Retroviral Therapy*), może wystąpić zwiększone ryzyko rozwoju kwasicy mleczanowej. Dlatego też w tej grupie pacjentów, w przypadku wprowadzania terapii produktem Roferon-A i rybawiryną, należy zachować szczególną ostrożność (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla rybawiryny).

Pacjenci z zakażeniem HIV i zaawansowaną marskością wątroby, u których stosuje się jednocześnie HAART mogą wykazywać zwiększone ryzyko rozwoju niewyrównanej niewydolności wątroby i zgonu. Dodanie do leczenia interferonów alfa w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną może zwiększać to ryzyko w tej grupie pacjentów.

4.3.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ponieważ interferony alfa zmieniają metabolizm komórkowy, istnieje możliwość, że będą one modyfikować działanie innych leków. W niewielkim badaniu wykazano, że produkt Roferon-A wpływa na specyficzny mikrosomalny układ enzymatyczny. Kliniczne znaczenie tego odkrycia nie jest znane.

Interferony alfa mogą wpływać niekorzystnie na metaboliczne procesy utleniania; należy mieć to na uwadze przepisując jednocześnie terapię lekami metabolizowanymi w ten sposób. Jednakże, jak dotąd, szczegółowe informacje na ten temat nie są dostępne.

Doniesiono o zmniejszeniu klirensu teofiliny przez produkt Roferon-A.

Ponieważ produkt Roferon-A może wpływać niekorzystnie na czynności ośrodkowego układu nerwowego, może dochodzić do interakcji ze stosowanymi równocześnie lekami działającymi na ośrodkowy układ nerwowy. Objawy neurotoksyczności, hematotoksyczności lub kardiotoxyczności leków podawanych jednocześnie lub przed zastosowaniem interferonów mogą się zwiększać.

Leczenie w skojarzeniu z rybawiryną: jeśli interferon alfa-2a ma być stosowany w skojarzeniu z rybawiryną u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C, należy zapoznać się z drukami informacyjnymi produktu zawierającego rybawirynę.

W kontrolowanym badaniu klinicznym z udziałem pacjentów chorych na raka nerki wykazano, że bewacyzumab (Avastin) nie wywiera znaczącego wpływu na farmakokinetykę interferonu alfa-2a (Roferon-A).

4.3.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Mężczyźni i kobiety leczeni produktem Roferon-A powinni stosować skuteczną antykoncepcję. Nie ma wystarczających danych dotyczących stosowania produktu Roferon-A u kobiet w ciąży. Podczas stosowania dawek wielokrotnie większych niż dawki zalecane klinicznie, u ciężarnych małp Rhesus we wczesnym do środkowego okresie ciąży, obserwowano przypadki poronienia (patrz punkt 5.3). Pomimo iż w badaniach przeprowadzanych na zwierzętach nie wykazano, aby produkt Roferon-A miał właściwości teratogenne, nie można wykluczyć ryzyka uszkodzenia płodu w czasie ciąży. W okresie

cięży, produkt Roferon-A powinien być stosowany wyłącznie, jeśli korzyści z jego stosowania dla kobiety równoważą potencjalne ryzyko dla płodu.

Nie wiadomo, czy produkt jest wydzielany z mlekiem matki. Biorąc pod uwagę potencjalne korzyści ze stosowania produktu dla matki należy podjąć decyzję, czy zaprzestać karmienia piersią, czy też odstawić produkt.

Stosowanie z rybawiryną u pacjentów chorych na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C.

Wykazano istotne działanie teratogenne i (lub) embriotoksyczne u zwierząt poddanych działaniu rybawiryny. Rybawiryna jest przeciwwskazana u kobiet w ciąży. W celu uniknięcia ciąży u pacjentek lub partnerek mężczyzn leczonych produktem Roferon-A w skojarzeniu z rybawiryną, należy podjąć wszelkie środki ostrożności. Pacjentki mogące potencjalnie zajść w ciążę oraz ich partnerzy muszą stosować skuteczną antykoncepcję podczas leczenia i przez 4 miesiące po jego zakończeniu. Pacjenci i ich partnerki muszą stosować skuteczną antykoncepcję podczas leczenia i przez 7 miesięcy po jego zakończeniu. Należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla rybawiryny.

4.3.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże, w zależności od dawki produktu, schematu dawkowania, jak również wrażliwości osobniczej, Roferon-A może mieć wpływ na szybkość reakcji, co może niekorzystnie wpływać na wykonywanie pewnych czynności, np. prowadzenie pojazdów mechanicznych, obsługę urządzeń mechanicznych, itp.

4.3.8 Dopuszczeni do obrotu

Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu: pozwolenie nr 4651 (interferon alfa-2a w dawce 3 mln j.m.), nr 4653 (dawka 6 mln j.m.) i nr 4654 (dawka 9 mln j.m.). Daty wydania pierwszego pozwolenia: 15 grudzień 1999.

4.4 Interferon vs placebo (I linia) – porównanie bezpośrednie

4.4.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeglądu systematycznego nie udało się zidentyfikować publikacji, które bezpośrednio porównywałyby interferon z placebo. Wykonano zatem wyszukiwanie badań RCT w których kontrolę stanowiło leczenie nieimmunologiczne oraz niechemioterapeutyczne, o nieudowodnionej skuteczności w terapii raka nerki. Wśród odnalezionych publikacji taką kontrolę stanowiły doustne leki hormonalne (medroksyprogesteron) oraz winblastyna, które można potraktować jak placebo ze względu na prawdopodobny brak efektu leczenia tymi związkami. Podobne wnioski i postępowanie zawarto w przeglądzie systematycznym Cochrane’a, oceniającym skuteczność immunoterapii w leczeniu raka nerki (Coppin 2008). Ponieważ wykazano (Coppin 2008), że dodatek winblastyny do interferonu nie wpływa istotnie na zwiększenie efektu leczenia, włączono również badania w których interwencję stanowił interferon wraz z winblastyną (kontrolę w dalszym ciągu musiały stanowić winblastyna lub medroksyprogesteron).

W wyniku przeglądu odnalezionych publikacji, zidentyfikowano pięć badań spełniających kryteria włączenia, tzn. oceniających skuteczność oraz bezpieczeństwo interferonu- α w porównaniu do medroksyprogesteronu lub winblastyny u pacjentów z rakiem nerki w pierwszej linii leczenia. Odnalezione badania zostały również włączone w przeglądzie Coppin 2008, i są to: badanie MRC RE-01 (opisane w publikacji Ritchie 1999, oraz doniesieniu konferencyjnym Hancock 2000), badanie PERCY (publikacja Negrier 2007 – spośród 4 ramion można uzyskać częściowe wyniki dla porównania interferon vs medroksyprogesteron), badanie Pyrhönen 1999, Kriegmair 1995 oraz badanie Steineck 1990. Charakterystykę metodyki badań włączonych do analizy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 98. Charakterystyka metodyki badań włączonych do oceny efektywności interferonu.

Badanie	RCT	Cel badania	Zaślepienie	Okres obserwacji	Grupa kontrolna	Punktacja Jadad	Klasyfikacja AOTM	Liczba ośrodków	Sponsor
Steineck 1990	Tak	wykazanie wyższości interferonu nad octanem medroksyprogesteronu	brak	27.01.1983 – 9.09.1985 (włączenie pacjentów) do 1.02.1986	Octan medroksyprogesteronu	1	IIA	b.d.	b.d.
Kriegmair 1995	Tak	wykazanie wyższości interferonu nad octanem medroksyprogesteronu	brak	Średni okres obserwacji: 9 miesięcy (grupa IFN- α + VBL); 6,3 miesiąca (grupa kontrolna)	Octan medroksyprogesteronu	3	IIA	b.d.	b.d.
Pyrhönen 1999	Tak	wykazanie wyższości inter-	brak	12 miesięcy (lub do momentu	winblastyna	2	IIA	3	częściowo spon-

Badanie	RCT	Cel badania	Zaślepienie	Okres obserwacji	Grupa kontrolna	Punktacja Jadad	Klasyfikacja AOTM	Liczba ośrodków	Sponsor
		feronu nadwinblastyną		wystąpienia progresji choroby)					sorowane w ramach grantu Hoffman-La Roche i grantu Finnish Cancer Society
<i>MRC RE-01 (Ritchie 1999, Hancock 2000)</i>	Tak	wykazanie wyższości interferonu nad octanem medroksyprogesteronu	brak	Od lutego 1992 do 30 listopada 1997	Octan medroksyprogesteronu	3	IIA	31	b.d.
<i>PERCY (Negrier 2007)</i>	Tak	wykazanie wyższości interferonu nad octanem medroksyprogesteronu	brak	Od stycznia 2000 do lipca 2004	Octan medroksyprogesteronu	2	IIA	44	Francuskie ministerstwo zdrowia, Association for Reaserch Against Cancer, Roche

Wszystkie pięć badań było próbami klinicznymi z randomizacją, bez zaślepienia. Największym badaniem było badanie *MRC*, w którym włączono 335 pacjentów (167 w grupie interferonu oraz 168 w grupie placebo; w przypadku doniesienia *Hancock 2000* prezentującego ostateczne dane dla przeżycia populacja wynosiła 174 pacjentów grupie interferonu oraz 176 w grupie placebo). W badaniu *PERCY* do ramion interferonu oraz medroksyprogesteronu włączono odpowiednio 122 oraz 123 pacjentów, natomiast w badaniach *Pyrhönen 1999*, *Kriegmair 1995*, oraz *Steineck 1990* włączono odpowiednio 79, 44 oraz 30 pacjentów po stronie interferonu, oraz 81, 45 oraz 30 w grupie kontrolnej.

W przypadku publikacji *Negrier 2007* przedstawiono wyniki głównie dla porównania interferon vs brak interferonu oraz interleukina vs brak interleukiny, dlatego porównanie bezpośrednio interferonu z medroksyprogesteronem było możliwie jedynie dla niektórych punktów końcowych.

Włączone badania charakteryzowały się średnią jakością – w poniższej tabeli przedstawiono szczegółową ocenę analizowanych badań według skali Jadad.

Tabela 99. Wynik oceny jakości badań analizowanych badań według skali Jadad.

Badanie	Poprawny sposób randomizacji	Opis randomizacji	Zaślepienie	Opis zaślepienia	Informacja o utracie pacjentów z badania
<i>Steineck 1990</i>	Tak	Brak	Brak	-	Nie
<i>Kriegmair 1995</i>	Tak	Randomizacja blokowa (rozmiar bloku wynosił 5) wykonana z uwzględnieniem możliwości wykonania analizy wstępnej	Brak	-	Tak
<i>Pyrhönen 1999</i>	Tak	Brak	Brak	-	Tak
<i>MRC RE-01 (Ritchie 1999, Hancock 2000)</i>	Tak	Randomizacja za pomocą systemu telefonicznego, metodą minimalizacji, w warstwach ze względu na ośrodek, wcześniejszą nefrektomię, oraz na ilość przerzutów (pojedyncze vs wielokrotne)	Brak	-	Tak
<i>PERCY (Negrier 2007)</i>	Tak	Randomizacja centralna za pomocą strony internetowej, metoda blokowa (rozmiar bloku wynosił 5) ze stratyfikacją względem ośrodka badania. Randomizację wykonano w schemacie czynnikowym 2×2, co umożliwiło porównanie ramion interferon – brak interferonu, oraz interleukina – brak interleukiny	Brak	-	Nie

Opis metody randomizacji przedstawiono w trzech publikacjach: *Kriegmair 1995*, *Ritchie 1999* oraz *Negrier 2007*. W przypadku badania *PERCY (Negrier 2007)* oraz badania *Kriegmair 1995* do randomizacji wykorzystano metodę blokową z rozmiarem bloku wynoszącym odpowiednio dla tych dwóch badań 4 oraz 5 pacjentów. Dodatkowo w badaniu *PERCY* wykonano stratyfikację ze względu na ośrodek badania, a całą procedurę przeprowadzono centralnie z wykorzystaniem specjalnej strony internetowej. Randomizację w tym badaniu wykonano w schemacie czynnikowym 2×2, co umożliwiło porównanie ramion interferon – brak interferonu, oraz interleukina – brak interleukiny. W badaniu *MRC RE-01 (Ritchie 1999)* randomizację przeprowadzono z wykorzystaniem systemu telefonicznego, metodą minimalizacji, w warstwach ze względu na ośrodek, wcześniejszą nefrektomię, oraz na liczbę przerzutów (pojedyncze vs wielokrotne). W żadnym z odnalezionych badań nie zastosowano zaślepienia, natomiast informacje o przepływie chorych w badaniu (utrata chorych wraz z przyczyną) podano jedynie w trzech publikacjach: *Kriegmair 1995*, *Pyrhönen 1999* oraz *Ritchie 1999*. Badania otrzymywały więc maksymalnie 3 punkty w skali Jadad, co świadczy o średniej jakości tych prób klinicznych.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe informacje o utracie pacjentów z analizowanych badań wraz z przyczynami.

Tabela 100. Utrata chorych w analizowanych badaniach wraz z przyczyną; interferon vs placebo.

Przyczyna przedwczesnego zakończenia leczenia	Interferon	Placebo
Kriegmair 1995		
<u>Całkowita liczba chorych</u>	44	45
Wycofanie zgody na udział w badaniu	3 (7%)	10 (22%)
Pyrhönen 1999		
<u>Całkowita liczba chorych</u>	79	81
Utrata chorych z obserwacji	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Progresja choroby	50 (63%)	69 (85%)
Zgon z powodu progresywnego RCC	2 (2,5%)	6 (7,4%)
Działania niepożądane	5 (6,3%)	0 (0,0%)
Inne powody	4 (5,1%)	2 (2,5%)
MRC RE-01 (Ritchie 1999, Hancock 2000)		
<u>Całkowita liczba chorych</u>	167	168
Progresja choroby	17 (10,2%*)	13 (7,7%*)
Działania niepożądane	17 (10,2%*)	0 (0,0%)
Inne powody	8 (4,8%*)	8 (4,8%*)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

4.4.2 Charakterystyka populacji

4.4.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badań

We wszystkich badaniach (*Steineck 1990, Kriegmair 1995, Pyrhönen 1999, MRC RE-01 i PERCY*) włączonych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa interferonu populację stanowili chorzy z potwierdzonym zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym. Obecność raka w dwóch badaniach musiała zostać potwierdzona histologicznie (*Kriegmair 1995 i PERCY*), natomiast w trzech pozostałych próbach klinicznych mogła być potwierdzona histologicznie lub cytologicznie. W trzech badaniach wymagano by guz był zmianą mierzalną lub możliwą do oceny (*Kriegmair 1995, Pyrhönen 1999, MRC RE-01*). W badaniu *Steineck 1990 i PERCY* pacjenci musieli mieć więcej niż 18 lat, dodatkowo w badaniu *Steineck 1990* określono kryterium odnośnie wieku fizjologicznego – mniej niż 70 lat. W pozostałych badaniach wiek pacjentów określono jako mniej niż 70 lat (*Pyrhönen 1999*) lub nie zdefiniowano zakresu wieku chorych włączanych do badania (*Kriegmair 1995 i MRC RE-01*). W czterech badaniach podano wymogi dotyczące stopnia sprawności pacjentów: *Kriegmair 1995, Pyrhönen*

1999 i MRC RE-01 – od 0 do 2 punktów w skali ECOG; PERCY – $\geq 80\%$ w skali Karnofsky'ego (od 0 do 1 punktów w skali ECOG) w przypadku przerzutów do więcej niż jednego organu lub 80% w skali Karnofsky'ego w przypadku 1 organu objętego przerzutem; w badaniu *Steineck 1990* nie podano ograniczeń co do stopnia sprawności rekrutowanych chorych. W dwóch analizowanych badaniach jako kryterium włączenia do badania uwzględniono oczekiwane przeżycie dłuższe niż 3 miesiące (*Steineck 1990* i *Pyrhönen 1999*). W dwóch badaniach podano informację na temat wcześniejszego leczenia guza: w badaniu *Steineck 1990* pacjenci mogli zostać poddani nefrektomii, naświetlaniu bądź usunięciu guza przerzutowego, natomiast w badaniu *Kriegmair 1995* wykonana nefrektomia guza była warunkiem koniecznym do udziału w badaniu. W dwóch badaniach w kryteriach włączenia pojawiają się informacje na temat parametrów biochemicznych: w badaniu *Pyrhönen 1999* pacjenci nie mogli wykazywać zaburzeń (z wyjątkiem łagodnych) w liczbie leukocytów, granulocytów i płytek krwi oraz stężenia kreatyniny i mocznika, a w badaniu *PERCY* ustalono prawidłowe stężenie kreatyniny na poziomie $\leq 160 \mu\text{mol/l}$. Dodatkowo w badaniu *PERCY* u chorych musiała występować prawidłowa funkcja wątroby i układu hematologicznego. Istotny jest również fakt, iż jedynie w tym badaniu rekrutacja pacjentów była ograniczona poprzez włączanie chorych tylko z pośrednią wartością prognozy powodzenia leczenia (charakterystykę poszczególnych rodzajów prognoz leczenia – korzystna, pośrednia, niekorzystna – opisano we wcześniejszym badaniu: *Negrier 1998*).

Kryterium wykluczenia występującym w 3 badaniach włączonych do oceny efektywności interferonu była obecność innych nowotworów (*Kriegmair 1995*, *Pyrhönen 1999* i *PERCY*). W badaniach *Steineck 1990* i *Kriegmair 1995* chorych wykluczano z powodu stwierdzenia obecności innej poważnej jednostki chorobowej. Pozostałe jednostki chorobowe, które uniemożliwiały chorym udział w badaniach to: niewydolność krążenia (*Kriegmair 1995*), niekontrolowane upośledzenia czynności serca, aktywne zakażenia oraz napady padaczkowe (*PERCY*). Stwierdzenie przerzutów do mózgu stanowiło kryterium wyłączenia w dwóch opisywanych badaniach: *Pyrhönen 1999* i *PERCY*. W obu tych badaniach wykluczano pacjentki w ciąży, a dodatkowo w badaniu *PERCY* karmiące piersią. Wcześniejsze terapie, które nie były dozwolone w poszczególnych badaniach obejmowały: *Steineck 1990* – jakkolwiek inna terapia medyczna raka nerki niż nefrektomia, naświetlania lub usunięcie guza; *Kriegmair 1995* – leczenie systemowe lub radioterapia; *Pyrhönen 1999* – radioterapia obejmująca $> 25\%$ rezerw szpiku kostnego; *PERCY* – leczenie systemowe lub radioterapia w ciągu 6 tygodni randomizacji. Dodatkowo w badaniu *PERCY* wykluczano chorych na podstawie stwierdzenie aktualnego leczenia kortykosteroidami. W dwóch badaniach kryteriami wykluczenia chorych były nieprawidłowe wartości parametrów biochemicznych: w badaniu *Steineck 1990* zdefiniowano je w sposób następujący: kreatynina $> 200 \text{ mmol/l}$, bilirubina całkowita $> 30 \text{ mmol/l}$, wapń w surowicy $> 3 \text{ mmol/l}$, liczba białych krwinek $< 30 \times 10^9/\text{l}$, granulocytów $< 1 \times 10^9/\text{l}$, płytek krwi $< 100 \times 10^9/\text{l}$; a w badaniu *Kriegmair 1995* określono je w

ten sposób: liczba płytek krwi $< 100000/\text{mm}^3$, liczba leukocytów $< 3000/\text{mm}^3$, poziom kreatyniny w surowicy $> 1,5 \text{ mg/ml}$, bilirubina całkowita $> 2 \text{ mg/dl}$, transaminaza glutaminowo-szczawiooctowa lub transaminaza glutaminowo-pirogronianowa $> 50 \text{ U/l}$. Dodatkowym kryterium wykluczającym w badaniu *Kriegmair 1995* była obecność guza, który mógł być całkowicie usunięty lub bilateralna zmiana nowotworowa, a w badaniu *PERCY* wykonanie przeszczepu u chorego.

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

4.4.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie wyjściowych charakterystyk pacjentów włączonych do pięciu analizowanych prób klinicznych.

Tabela 101. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych włączonych do analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa interferonu – Steineck 1990, Kriegmair 1995, Pyrhönen 1999, MRC RE-01 i PERCY.

Badana grupa	Steineck 1990	Kriegmair 1995	Pyrhönen 1999	MRC RE-01	PERCY
Liczba pacjentów (N)					
Interferon*	30	44	79	167 (174)***	244
Komparator**	30	45	81	168 (176)***	248
Liczba mężczyzn (%)					
Interferon*	21 (70%)	28 (64%)	51 (65%)	120 (72%)	187 (77%)
Komparator**	24 (80%)	31 (69%)	51 (63%)	110 (65%)	182 (73%)
Mediana wieku (zakres)					
Interferon*	63,0 (39,0-73,0)	62,4*** (44,0-78,0)	60,0 (30,0-74,0)	< 55 lat – 52 osoby (31%) 55-65 lat – 65 osób (39%) > 65 lat – 50 osób (30%)	60,0 (33,0 – 80,0)
Komparator**	62,0 (40,0-77,0)	65,9*** (47,0-79,0)	62,0 (39,0-77,0)	< 55 lat – 60 osób (36%) 55-65 lat – 61 osób (36%) > 65 lat – 47 osób (28%)	61,0 (37,0 – 79,0)
Stopień sprawności – pacjenci z punkcją 0 w skali ECOG (%)					
Interferon*	b.d.	b.d.	12 (15%)	44 (26%)	91 (38%)
Komparator**	b.d.	b.d.	15 (19%)	43 (26%)	80 (33%)
Stopień sprawności – pacjenci z punkcją 1 w skali ECOG (%)					
Interferon*	b.d.	b.d.	53 (67%)	83 (50%)	149 (62%)
Komparator**	b.d.	b.d.	49 (60%)	80 (47%)	165 (67%)

Badana grupa	<i>Steineck 1990</i>	<i>Kriegmair 1995</i>	<i>Pyrhönen 1999</i>	<i>MRC RE-01</i>	<i>PERCY</i>
Stopień sprawności – pacjenci z punktacją 2 w skali ECOG (%)					
Interferon*	b.d.	14 (32,0%)	14 (18,0%)	39 (23,0%)	1 (0,4%)
Komparator**	b.d.	14 (36,0%)	17 (21,0%)	45 (27,0%)	1 (0,4%)
Wcześniejsza nefrektomia (%)					
Interferon*	b.d.	b.d.	71 (90%)	b.d.	234 (96%)
Komparator**	b.d.	b.d.	71 (88%)	b.d.	239 (96%)
Przerzuty obejmujące jeden organ (%)					
Interferon*	b.d.	b.d.	b.d.	28 (17%)	27 (11%)
Komparator**	b.d.	b.d.	b.d.	26 (15%)	23 (9%)
Przerzuty do wielu organów (%)					
Interferon*	b.d.	b.d.	b.d.	138 (83%)	216 (89%)
Komparator**	b.d.	b.d.	b.d.	142 (85%)	224 (91%)

* W badaniu *Kriegmair 1995* i *Pyrhönen 1999* w grupie interferonu pacjentom podawano również winblastynę;

** W badaniu *Steineck 1990*, *Kriegmair 1995* i *MRC RE-01* komparator stanowił medroksyprogesteron, w badaniu *Pyrhönen 1999* winblastyna, a w badaniu *PERCY* wykorzystano przeprowadzony przez autorów podział pacjentów na grupy: z interferonem i bez niego;

*** W badaniu *MRC RE-01* przedstawione liczebności grup (interferon 167 chorych, komparator 168 pacjentów) dotyczą wykonanej analizy pośredniej, natomiast analiza przedstawiona w dodatkowo odnalezionym doniesieniu konferencyjnym *Hancock 2000* uwzględnia chorych włączonych do badania już po przeprowadzeniu analizy pośredniej (interferon 174 chorych, komparator 176 pacjentów);

**** Średnia.

W większości analizowanych badań charakterystyki kliniczne oraz demograficzne były dobrze zbalansowane pomiędzy badanymi grupami. Wyjątek stanowi badanie *PERCY*, w którym w wyniku porównania ramion bez interferonu oraz z interferonem odnotowano istotne różnice w przypadku liczby zajętych węzłów chłonnych w okolicy brzusznej (odpowiednio: 31,2% vs 21,8%; $p = 0,02$) oraz podwyższonego poziomu LDH w surowicy (odpowiednio: 16,2% vs 25,1%; $p = 0,03$).

Łączna liczba pacjentów włączonych do opisywanych badaniach wyniosła 1151 osób. Dane zawarte w próbach klinicznych odzwierciedlają ekspozycję 571 pacjentów na interferon i 580 na stosowany w poszczególnych badaniach komparator. Najmniej pacjentów oceniono w badaniu *Steineck 1990* – populacja chorych włączonych do tej próby wynosiła zaledwie 60 osób. Natomiast najwięcej pacjentów uwzględniono w próbie klinicznej *PERCY*, w której randomizacji poddano 492 chorych.

W badaniach włączonych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa interferonu mediana lub średnia wieku pacjentów była w większości przypadków podobna i oscylowała w okolicach sześćdziesięciu kilku lat. W badaniu *MRC RE-01* nie podano co prawda wartości mediany i średniej, ale na podstawie przedstawionych odsetków pacjentów w poszczególnych przedziałach wiekowych (< 55 lat, 55-65 lat, > 65 lat) można wnioskować, że rozkład wieku był podobny jak w pozostałych badaniach. Zakres wieku pacjentów z uwzględnieniem 4 badań prezentujących te dane (*Steineck 1990*, *Kriegmair 1995*, *Pyrhönen 1999* i *PERCY*) w obu analizowanych grupach (interferon i komparator) był szeroki i wyniósł odpowiednio od 30 do 80 lat i od 37 do 79 lat. Większość chorych włączonych do analizowanych badań (*Pyrhönen 1999*, *MRC RE-01* i *PERCY*) posiadała stopień sprawności 1 według skali ECOG. Odsetki chorych ze stopniem 0 i 2 były podobne w badaniach *Pyrhönen 1999* i *MRC RE-01*, natomiast w badaniu *PERCY* odnotowano tylko po jednym pacjencie ze stopniem 2 w badanych grupach (w obu 0,4% chorych) w porównaniu do 38% chorych w grupie interferonu i 33% pacjentów w grupie komparatora z 0 stopniem sprawności ECOG. Informacje na temat wcześniej przeprowadzonych nefrektomii podano jedynie w badaniach *Pyrhönen 1999* i *PERCY* – przeprowadzono ją u około 90% chorych. Na podstawie badań przedstawiających dane dotyczące liczby organów objętych przerzutami (*MRC RE-01* i *PERCY*) można stwierdzić, że około 90% chorych włączonych do analizowanych badań posiada przerzuty w więcej niż 1 organie.

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

We wszystkich rozpatrywanych badaniach uczestnikom podawano interferon, w formie monoterapii (*Steineck 1990* i *MRC RE-01*) lub w kombinacji z innymi lekami (w badaniach *Kriegmair 1995* i *Pyrhönen 1999* w połączeniu z winblastyną, a w badaniu *PERCY* oprócz ramienia z samym interferonem, było również ramię zawierające interferon w połączeniu z interleukiną-2). Uczestnicy badań

Steineck 1990 oraz *Pyrhönen 1999* otrzymywali interferon α -2a, zaś pacjenci z pozostałych wymienionych badań przyjmowali interferon α . W badaniu *Pyrhönen 1999* kontrolę stanowiła winblastyna (podawana dożylnie co 3 tygodnie w dawce 0,1 mg/kg masy ciała), w badaniach *Steineck 1990*, *Kriegmair 1995* i *MRC RE-01* kontrolę stanowił octan medroksyprogesteronu, ale podawany w różny sposób: domięśniowo w dawce 1 g 3 razy w tygodniu przez 5 tygodni, a później raz w tygodniu (*Steineck 1990*) lub 500 mg tygodniowo (*Kriegmair 1995*) lub doustnie, 300 mg codziennie rano przez 12 tygodni (*MRC RE-01*). Z kolei w badaniu *PERCY* pacjenci byli podzieleni na cztery grupy: z medroksyprogesteronem (doustnie, 200 mg dziennie), interferonem (podskórnym, w dawce 9 mln IU 3 razy w tygodniu), interleukiną-2 (podskórnym, w dawce 9 mln IU w 4-tygodniowym schemacie: 9 mln IU 2 razy dziennie przez 5 dni, 2 dni przerwy i potem 9 mln IU raz dziennie przez 3 dni) oraz interferonem i interleukiną-2 (w dawkach takich jak w poprzednich ramionach). Każde z badań miało na celu porównanie skuteczności interferonu z innymi lekami. Tylko w badaniu *PERCY* zastosowano schemat czynnikiowy 2x2, co umożliwiło porównanie ramion z interferonem oraz bez. W pozostałych badaniach porównywano interferon (w *Kriegmair 1995* i *Pyrhönen 1999* w połączeniu z winblastyną) bezpośrednio z kontrolą.

W tabeli poniżej zestawiono informacje odnośnie interwencji w każdym z ramion ocenianych badań.

Tabela 102. Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane; interferon vs placebo.

Badanie	Interwencja	Kontrola	Dodatkowe leczenie
<i>Steineck 1990</i>	Interferon α -2a: dawka początkowa, (10 pierwszych pacjentów) 50 MU/m ² podawana domięśniowo 3 razy w tygodniu. Po zmianie dawkowania: 10 MU/m ² 3 razy w tygodniu. Dawkę zwiększano o 2,5 MU/m ² tygodniowo, aż do osiągnięcia maksymalnie 20 MU/m ² , jeśli to było możliwe. Jeśli występowały zbyt dokuczliwe działania uboczne, dawkę zmniejszano, bądź czasowo wstrzymywano terapię. Pierwszym 18 pacjentom podawano interferon w formie oligomerycznej, a pozostałym w formie monomeru.	1 g octanu medroksyprogesteronu podawany domięśniowo 3 razy w tygodniu przez 5 tygodni, a następnie 1 g raz w tygodniu.	Zabronione: kortykosteroidy; Niewskazane: leki przeciwzapalne* (np. kwas acetylosalicylowy).
<i>Kriegmair 1995</i>	Interferon α 8 MU/doba podskórnym 3 razy w tygodniu oraz winblastyna 0,1 mg/kg masy ciała dożylnie co 3 tygodnie.	Medroksyprogesteron podawany domięśniowo 500 mg na tydzień.	Nie sprecyzowano.
<i>Pyrhönen 1999</i>	Winblastyna 0,1 mg/kg masy ciała podawana dożylnie co 3 tygodnie oraz interferon α -2a 3 MU podskórnym lub domięśniowo 3 razy w tygodniu przez 1 tydzień i później 18 MU podskórnym 3 razy	Winblastyna 0,1 mg/kg masy ciała podawana dożylnie co 3 tygodnie.	Nie sprecyzowano.

Badanie	Interwencja	Kontrola	Dodatkowe leczenie
	w tygodniu.		
<i>MRC RE-01</i>	Interferon α podawany podskórnie w dawce 10 MU 3x/tydzień, przez 12 tygodni.	Medroksyprogesteron 300 mg podawany doustnie raz dziennie (rano) przez 12 tygodni.	Nie sprecyzowano.
<i>PERCY</i>	Interferon α podskórnie 9 mln IU 3 razy/tydzień.	Medroksyprogesteron doustnie 200 mg raz dziennie.	Część chorych w obu grupach otrzymywała interleukinę-2 podskórną w 4 tygodniowym schemacie: 9 mln IU/2 × dziennie przez 5 dni, 2 dni przerwy, przez następne 3 tygodnie - 9 mln IU/2 × dziennie przez 2 dni, potem 9 mln IU raz dziennie przez 3 dni. Pomiędzy 4 tygodniowymi cyklami leczenia interleukiną-2 następował tydzień przerwy.

* prawie wszyscy chorzy w grupie interferonu przed lub czasem po wstrzyknięciu leku stosowali 1 g paracetamolu w celu złagodzenia ostrych (*acute*) działań niepożądanych, takich jak gorączka lub dreszcze.

Tylko w *Steineck 1990* oraz *Pyrhönen 1999* opisano, czy i w jaki sposób dawki podawanych leków podlegały modyfikacji. U pacjentów z badania *Steineck 1990* okazało się, że podawana dawka interferonu (50 MU/m^2 , 3 razy w tygodniu) była za duża i powodowała poważne działania niepożądane. W związku z tym dawkę zmniejszono do 10 MU/m^2 (3 razy w tygodniu), a następnie zwiększano ją co tydzień o $2,5 \text{ MU/m}^2$. Maksymalna dawka została ustalona na 20 MU/m^2 (o ile było to możliwe). Podobnie było w badaniu *Pyrhönen 1999*, u pacjentów, którzy nie byli w stanie tolerować dawki 18 MU 3 razy w tygodniu, zmniejszono ją do 9 MU 3 razy w tygodniu. Pozostali autorzy publikacji nie wspominają, czy w trakcie trwania badań dawki podlegały modyfikacjom i, jeśli tak, to na podstawie jakich czynników klasyfikowano pacjentów do zmiany dawkowania leków.

Czasy trwania leczenia różniły się w każdym z badań. Pacjenci z badania *MRC RE-01* otrzymywali leki przez 12 tygodni. Uczestnicy badania *PERCY* również otrzymywali leczenie przez 12 tygodni i po tym czasie poddano ich ocenie, jeśli nie wystąpiła u nich progresja choroby, to poddawano ich kolejnemu cyklowi terapii. Badanie to zaplanowano w taki sposób, aby czas trwania terapii u każdego pacjenta był taki sam (6 miesięcy). Czas trwania terapii uczestników badania opisanego przez *Pyrhönen 1999* wynosił 12 miesięcy, aż do wystąpienia progresji choroby. W przypadku zaobserwowania całkowitej odpowiedzi, leczenie kontynuowano jeszcze przez 3 miesiące. Z kolei u pacjentów z częściową odpowiedzią lub chorobą stabilną, terapia mogła zostać przedłużona powyżej 12 miesięcy. Autorzy publikacji *Kriegmair 1995* oraz *Steineck 1990* nie precyzują jak długo pacjenci otrzymywali leki. *Kriegmair 1995* podaje tylko, że zaprzestawano terapii u pacjentów z guzem w progresji oraz u takich, u których

po 3 miesiącach leczenia nie zaobserwowano żadnych zmian. Z kolei w publikacji *Steineck 1990* odnajdujemy tylko informację, że terapię kontynuowano do momentu, w którym u pacjentów wystąpiły bardzo poważne działania niepożądane, uniemożliwiające dalsze przyjmowanie leków. Terapia była również zakańczana u pacjentów z szybko postępującą progresją choroby. Okres obserwacji w tym badaniu trwał do zgonu pacjenta lub do momentu zakończenia badania (1 luty 1986). W badaniu *Kriegmair 1995* pacjentów obserwowano przez 12 miesięcy, a dalsze prognozy przeżycia odbywały się w oparciu o metody statystyczne. W badaniu *MRC RE-01* pacjentów obserwowano aż do zgonu. Z kolei *Pyrhönen 1999* podaje informację, że w momencie publikacji obserwacja pacjentów nie została jeszcze zakończona. Natomiast badanie *PERCY* trwało do lipca 2004.

Jedynie autorzy prób *Steineck 1990* i *PERCY* podali informację dotyczące dodatkowego leczenia. Choczy włączeni do pierwszego z wymienionych badań nie mogli otrzymywać kortykosteroidów, a także nie było wskazane (*not advisable*) przyjmowanie leków przeciwzapalnych, zawierających m.in. kwas acetylosalicylowy. Jednakże zaznaczono, że większość chorych w grupie interferonu $\alpha 2a$ przed lub po wstrzyknięciu leku przyjmowało 1 g paracetamolu w celu złagodzenia ostrych (*acute*) działań niepożądanych, takich jak gorączka czy dreszcze. Natomiast w próbie *PERCY* części chorym z obu grup podawano interleukinę-2 w 4-tygodniowych schematach terapeutycznych, pomiędzy którymi następowały 2-tygodniowe przerwy (szczegóły dotyczące sposobu dawkowania tego leku przedstawiono w powyższej tabeli).

4.4.4 Skuteczność kliniczna

W analizie skuteczności klinicznej interferonu w porównaniu do placebo uwzględniono dane z 5 badań klinicznych z randomizacją opisanych w publikacjach *Steineck 1990*, *Kriegmair 1995*, *Pyrhönen 1999*, *Ritchie 1999* (badanie *MRC RE-01*) oraz *Negrier 2007* (badanie *PERCY*).

W wyniku dodatkowego przeszukiwania doniesień konferencyjnych odnaleziono uaktualnione wyniki do badania *MRC RE-01* przedstawione na 36th dorocznym spotkaniu ASCO (z ang. *American Society of Clinical Oncology*) przez *Hancock 2000*. Po dwóch latach od analizy opublikowanej w *Ritchie 1999* okazało się, że 89% (312/350) pacjentów uczestniczących w tym badaniu zmarło. Dlatego w *Hancock 2000* zamieszczono wyniki dodatkowej analizy, która miała na celu sprawdzenie, czy aktualna różnica w przeżywaniu jest nadal istotna. W ocenie tej uwzględniono większą liczbę pacjentów (174 w grupie interferonu, 176 w grupie kontrolnej), gdyż obejmowała ona również pacjentów włączonych do badania po przeprowadzeniu analizy wstępnej (*interim*).

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

4.4.4.1 Przeżycie całkowite

We wszystkich badaniach włączonych do analizy skuteczności klinicznej interferonu w porównaniu do placebo przeżycie całkowite rozpatrywane było jako jeden z punktów końcowych. Przeżycie całkowite stanowiło główny punkt końcowy w badaniach: *Kriegmair 1995*, *Pyrhönen 1999*, *MRC RE-01* i *PERCY*. W większości opisywanych badań podano definicję przeżycia całkowitego jako czasu od randomizacji do momentu zgonu lub daty ostatniego badania pacjenta. Jedynie *Kriegmair 1995* nie podaje, jak definiuje ten punkt końcowy. Całkowite przeżycie obliczano za pomocą metody Kaplana-Meiera, a różnice w przeżywaniu pomiędzy grupami testem log-rank (*Pyrhönen 1999*, *MRC RE-01* oraz *PERCY*). W publikacji *Steineck 1990* nie podano w jaki sposób liczono przeżycie całkowite.

Dane dotyczące hazardu względnego podano bezpośrednio w publikacjach *Ritchie 1999* oraz *Hancock 2000*. W publikacji *Negrier 2007* podano jedynie wartość hazardu względnego dla grupy osób leczonych interferonem w porównaniu do grupy osób nie leczonych interferonem (u części chorych z obu tych grup stosowano również interleukinę-2). W przypadku pozostałych badań, dane te obliczono według metodyki opisanej w publikacji *Parmar 1998*. Obliczenia wykonano na podstawie danych prawdopodobieństwa przeżycia odczytanych z krzywych przeżywania Kaplana-Meiera w następujących punktach czasowych: 3, 6, 9, 12, 18, 24 miesiąc. Następnie wykorzystano te dane do obliczenia hazardu względnego wykorzystując wzory podane w *Parmar 1998*. Takie samo podejście zastosowano w przeglądzie systematycznym Cochrane (*Coppin 2008*), gdzie uzyskano zgodne wyniki. W przypadku badania *PERCY* nie było możliwe obliczenie hazardu względnego w sposób opisany powyżej, ponieważ w publikacji nie przedstawiono wykresu krzywej przeżycia całkowitego dla ramion: interferon vs kontrola (medroksyprogesteron), a jedynie dla grup: interferon vs brak interferonu. W związku z tym hazard względny oszacowano w oparciu o podane w publikacji *Negrier 2007* mediany przeżycia całkowitego dla grupy kontrolnej (14,9 mies.) i grupy interferonu (15,2 mies.) jako iloraz median w grupie kontrolnej i w grupie interferonu. Metoda ta daje wynik nieobciążony przy założeniu, że hazard wystąpienia danego zdarzenia jest względnie stały w czasie (co odpowiada w przybliżeniu wykładniczemu rozkładowi czasu do wystąpienia zdarzenia; *Michiels 2005*). W przypadku analizy przeżycia dla zaawansowanych nowotworów o relatywnie krótkim czasie oczekiwanego przeżycia, założenie to jest generalnie akceptowalne.

Obliczony hazard względny OS dla porównania interferonu z grupą kontrolną wynosi:

$$HR_{IFN \text{ vs kontrola}} = \frac{14,9 \text{ mies.}}{15,2 \text{ mies.}} = 0,98.$$

Wariancję (logarytmu) hazardu względnego z badania *Negrier 2007* obliczono przyjmując, że jest ona równa średniej z wariancji logarytmów HR z dwóch badań o największej liczbie spośród włączonych do metaanalizy OS (*Pyrhönen 1999, MRC RE-01*).

Ponieważ liczebność populacji badania *Negrier 2007* (N = 245 łącznie w ramionach interferonu i kontroli) jest pośrednia w stosunku do badań *Pyrhönen 1999* i *MRC RE-01* (odpowiednio 180 i 335 pacjentów), a precyzja oszacowania HR w znacznym stopniu zależy od wielkości próby, przyjęty sposób wyznaczenia wariancji wydaje się uzasadniony. Uwzględnienie pozostałych badań (*Steineck 1990, Kriegmair 1995*) w kalkulacji średniej wariancji mogłoby z kolei spowodować przeszacowanie błędu standardowego dla hazardu względnego w badaniu *PERCY* z uwagi na niewielką liczebność (i w konsekwencji dużą wariancję HR) tych badań (odpowiednio 60 i 89 pacjentów łącznie w obu ramionach).

Obliczony w oparciu o powyższe założenia HR zgonu z badania *PERCY* wraz z 95% przedziałem ufności wynosi 0,98 (95% CI: 0,73; 1,32).

Średnią medianę dla obu grup obliczono na podstawie wartości z badań *Pyrhönen 1999, MRC RE-01* oraz *PERCY*, ważąc liczebnością pacjentów. Dla badania *PERCY* użyto liczebności pacjentów otrzymujących wyłącznie interferon lub terapię kontrolną (bez dodatkowego przyjmowania interleukiny-2) oraz mediany całkowitego przeżycia dla tych grup.

W odnalezionym przeglądzie systematycznym *GSK 2010* autorzy przeprowadzali metaanalizę hazardu względnego wystąpienia zgonu na podstawie tych samych badań, co włączone do niniejszego raportu. Autorzy tego przeglądu stwierdzili, że przedział ufności hazardu względnego przedstawionego w doniesieniu konferencyjnym *Hancock 2000* jest błędny (HR = 0,75 [95% CI: 0,53; 0,82]), gdyż asymetria przedziału wskazuje na lewostronną skośność, podczas gdy powinna być prawostronna z uwagi na logarytmiczno-normalny rozkład HR. Dlatego przedział ufności obliczono ponownie na podstawie liczby zdarzeń oraz wartości p, wykorzystując metodę opisaną w publikacji *Parmar 1998*, ostatecznie uzyskując HR = 0,75 (95% CI: 0,60; 0,94). Obliczenia te zostały potwierdzone przez autorów niniejszej analizy i wykorzystane w dalszych obliczeniach.

Dane dotyczące opisywanego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej; istotne statystycznie wartości hazardu względnego dla porównania interferonu z placebo przedstawiono pogrubioną czcionką.

Tabela 103. Całkowite przeżycie; interferon vs kontrola; badania Steineck 1990, Kriegmair 1995, Pyrhönen 1999, MRC RE-01, oraz PERCY.

Publikacja	Interferon	Kontrola
Liczba pacjentów w obserwacji		
Steineck 1990	30	30
Kriegmair 1995	44	45
Pyrhönen 1999	79	81
Ritchie 1999 (MRC RE-01)	167	168
Hancock 2000 (MRC RE-01)*	174	176
Negrier 2007 (PERCY)†	122	123
Negrier 2007 (PERCY)††	244	248
Mediana całkowitego przeżycia, w miesiącach		
Steineck 1990	b.d.	b.d.
Kriegmair 1995	b.d.	b.d.
Pyrhönen 1999	16,9**	9,45**
Ritchie 1999 (MRC RE-01)	8,5	6
Hancock 2000 (MRC RE-01)*	9	6
Negrier 2007 (PERCY)†	15,2	14,9
Negrier 2007 (PERCY)††	15,4	15,1
Przeżycie 1-roczone		
Steineck 1990	29,89%***	26,61%***
Kriegmair 1995	60,03%***	29,44%***
Pyrhönen 1999	55,7%	38,3%
Ritchie 1999 (MRC RE-01)	43%	31%
Hancock 2000 (MRC RE-01)*	b.d.	b.d.
Negrier 2007 (PERCY)††	63,43%***	61,19%***
Hazard względny HR (95% CI); p		
Steineck 1990	HR = 1,05^^ (0,64; 1,72)	
Kriegmair 1995	HR = 0,67^^ (0,37; 1,22)	
Pyrhönen 1999	HR = 0,65^^ (0,47; 0,91)	

Publikacja	Interferon	Kontrola
<i>Ritchie 1999 (MRC RE-01)</i>	0,72 (0,55; 0,94); p = 0,017	
<i>Hancock 2000 (MRC RE-01)*</i>	0,75 (0,60; 0,94); p = 0,013	
<i>Negrier 2007 (PERCY)†</i>	0,98 ^{^^} (0,73; 1,32)	
<i>Negrier 2007 (PERCY)††</i>	1,00 (0,81; 1,24); p = 0,99	

* Doniesienie konferencyjne zawierające uaktualnione dane do badania *MRC RE-01*;

** Mediany w miesiącach obliczono z wartości median podanych w tygodniach: 67,6 i 37,8, odpowiednio dla grupy z interferonem i placebo;

*** Dane odczytano z krzywych przeżycia Kaplana-Meiera zamieszczonych w publikacjach;

^ Średnie ważone mediany ważone liczebnością pacjentów w badaniu (obliczenia własne na podstawie danych z publikacji);

^^ Dane obliczone według metody opisanej w publikacji *Parmar 1998*;

^^^ Dane obliczone z median przeżycia całkowitego grup otrzymujących wyłącznie interferon lub kontrolę (bez interleukiny-2);

† Dane grup otrzymujących wyłącznie interferon lub kontrolę (bez interleukiny-2);

†† Dane łącznych grup interferon i brak interferonu (u części chorych z grupy interferonu i kontroli stosowano interleukinę-2);

b.d. – brak danych.

Bezpośrednie dane na temat różnic w przeżyciu całkowitym pomiędzy interferonem a kontrolą przedstawiono w badaniu *MRC RE-01*, w którym zaobserwowano istotnie dłuższe przeżycie w grupie interferonu: HR = 0,72 (95% CI: 0,55; 0,94); p = 0,017. Końcowe wyniki analizy przeżycia dla próby klinicznej *MRC RE-01* przedstawiono w doniesieniu konferencyjnym *Hancock 2000*, które potwierdziły wcześniejsze wyniki: HR = 0,75 (95% CI: 0,60; 0,94); p = 0,013. Również w próbie klinicznej *PERCY* przedstawiono szczegółowe dane dotyczące przeżycia całkowitego: HR = 1,00 (95% CI: 0,81; 1,24); nie wykazujące znamiennej różnicy pomiędzy interwencjami (p = 0,99) – należy jednak mieć na uwadze, że wyniki te przedstawiono jedynie dla łącznych grup interferonu i braku interferonu (zatem u części chorych z grupy interferonu i kontrolnej stosowano interleukinę-2). Natomiast obliczony hazard względny zgonu pomiędzy ramionami interferonu i kontroli (pacjenci bez interleukiny-2) również nie wykazał istotnych statystycznie różnic przeżycia: HR = 0,98 (95% CI: 0,73; 1,32). W przypadku pozostałych prób klinicznych (*Steineck 1990*, *Kriegmair 1995* i *Pyrhönen 1999*), dla których hazard względny oszacowano na podstawie opublikowanych krzywych Kaplana-Meiera zgodnie z metodą opisaną w *Parmar 1998*, jedynie w *Pyrhönen 1999* obserwowane wyniki różnic wskazywały na dłuższe przeżycie w grupie interferonu w porównaniu do kontroli: HR = 0,65 (95% CI: 0,47; 0,91). Dla pozostałych dwóch badań (*Steineck 1990* i *Kriegmair 1995*) obliczone wyniki nie wykazały istotnych różnic w przeżyciu całkowitym pomiędzy grupami, odpowiednio HR = 1,05 (95% CI: 0,64; 1,72) i HR = 0,67 (95% CI: 0,37; 1,22).

Mediany czasu całkowitego przeżycia podane zostały w trzech publikacjach (*Pyrhönen 1999*, *Ritchie 1999* [*MRC RE-01*] i *Negrier 2007* [*PERCY*]) oraz w doniesieniu konferencyjnym *Hancock 2000*. We

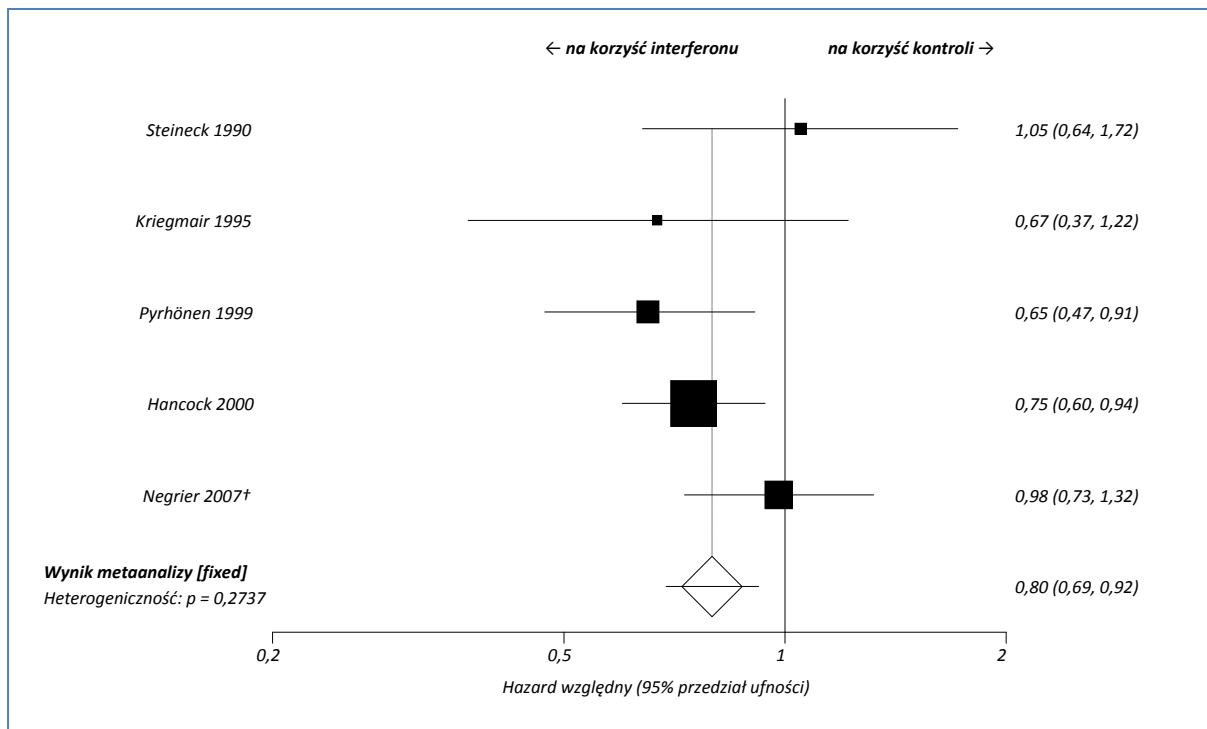
wszystkich tych próbach klinicznych wartość mediany przeżycia była wyższa w grupie interferonu w porównaniu do kontroli.

Dane na temat przeżycia jednorocznego podano tylko w dwóch badaniach (*Pyrhönen 1999* i *MRC RE-01*), dla pozostałych badań wartości te odczytano z krzywych przeżycia Kaplana-Meiera zamieszczonych w publikacjach (*Steineck 1990*, *Kriegmair 1995* i *PERCY*). We wszystkich próbach klinicznych prawdopodobieństwo przeżycia roku było wyższe w grupie interferonu w porównaniu do kontroli. W trzech badaniach (*Kriegmair 1995*, *Pyrhönen 1999*, *MRC RE-01*) różnice między grupami były wyraźne (odpowiednio interferon vs kontrola): 60,03% vs 29,44%; 55,7% vs 38,3%; 43% vs 31%. Natomiast w badaniach *Steineck 1990* i *PERCY* obserwowane wyniki były zbliżone w grupach, odpowiednio: 29,89% vs 26,61% i 63,43% vs 61,19%.

W badaniu *Pyrhönen 1999* oprócz przeżycia jednorocznego pacjentów z grupy interferonu i kontroli, które wyniosło odpowiednio 55,7% i 38,3%, podano również dane dotyczące przeżycia po 3, 4 i 5 latach w obu grupach, które wyniosły odpowiednio (interferon vs kontrola): 11,7% vs 5,1%; 8,1% vs 1,3%; 4,1% vs 0%. Natomiast w badaniu *Kriegmair 1995* oszacowano, że przeżywalność 2-letnią osiągnie około 20% w obu grupach.

W celu oszacowania wypadkowego efektu stosowania interferonu na przeżycie całkowite, przeprowadzono metaanalizę wszystkich włączonych badań (*Steineck 1990*, *Kriegmair 1995*, *Pyrhönen 1999*, *Hancock 2000* (badanie *MRC RE-01*) oraz *PERCY*) posługując się metodą odwrotnych wariacji, wykorzystując podane w tabeli powyżej wartości hazardu względnego. Z badania *PERCY* do metaanalizy wykorzystano wartość oraz przedziały ufności hazardu względnego obliczonego dla osób z grup przyjmujących wyłącznie interferon lub grupy kontrolnej (chorzy nie stosujący interleukiny-2).

Wykres 33. Metaanaliza hazardu względnego zgonu; interferon vs kontrola; badania: Steineck 1990, Kriegmair 1995, Pyrhönen 1999, Hancock 2000 (MRC RE-01) oraz PERCY (Negrier 2007).

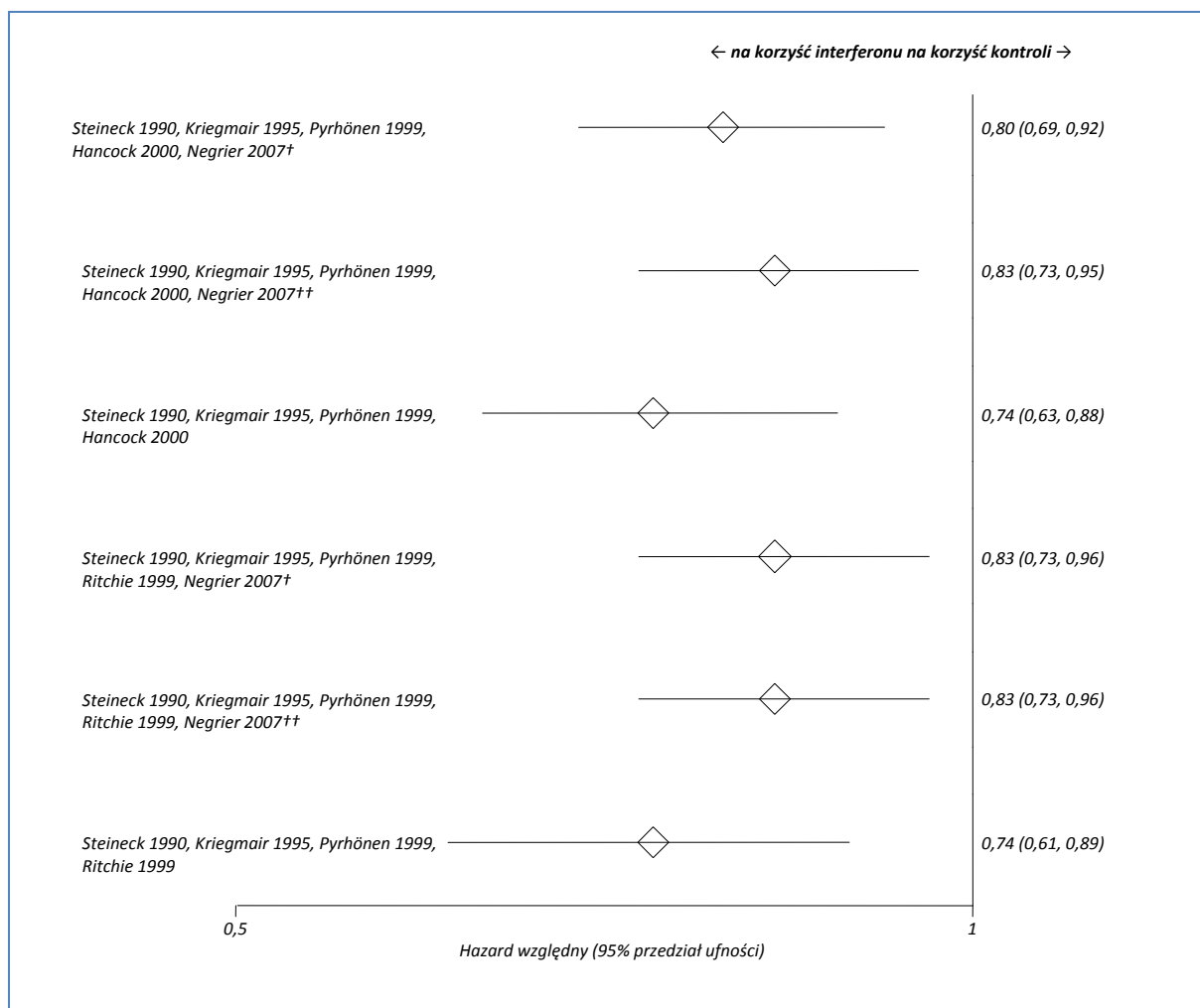


† Dane grup otrzymujących wyłącznie interferon lub kontrolę (bez interleukiny-2).

Przeprowadzona metaanaliza badań Steineck 1990, Kriegmair 1995, Pyrhönen 1999, Hancock 2000 (MRC RE-01) oraz PERCY wskazuje na znamienne dłuższe przeżycie w grupie interferonu w porównaniu do kontroli. Obserwowane wyniki są statystycznie istotne: HR = 0,80 (95% CI: 0,69; 0,92); p = 0,0021. Stosowanie interferonu, zamiast terapii kontrolnej, zmniejsza o 20% ryzyko zgonu. Do metaanalizy użyto modelu efektów stałych, gdyż heterogeniczność danych z poszczególnych badań nie była statystycznie istotna (p = 0,2737).

W celu oceny wpływu doboru danych wyjściowych na istotność końcowego wyniku metaanalizy przeprowadzono kilka analiz wrażliwości. W analizach tych zbadano, jak na wyniki końcowe wpływa uwzględnienie danych z publikacji Ritchie 1999 lub uaktualnionych wyników z doniesienia konferencyjnego Hancock 2000 (badanie MRC RE-01) oraz uwzględnienie ogólnych wyników badania PERCY (porównanie ramion interferon vs brak interferonu; część pacjentów w obu ramionach otrzymywała również Interleukinę-2) lub danych z bezpośredniego porównania ramion interferonu i kontroli (medroksyprogesteron); przeanalizowano też zachowanie się wyniku metaanalizy przy całkowitym pominięciu danych z badania PERCY (włączeni chorzy o pośrednim rokowaniu).

Wykres 104. Analiza wrażliwości oszacowanego hazardu względnego zgonu; interferon vs kontrola .



† Dane grup otrzymujących wyłącznie interferon lub kontrolę (bez interleukiny-2);

†† Dane łącznych grup interferon i brak interferonu (u części chorych z grupy interferonu i kontroli stosowano interleukinę-2).

Analiza wrażliwości nie wykazała wpływu wymienionych powyżej czynników na wnioskowanie odnośnie skuteczności interferonu w wydłużaniu przeżycia całkowitego leczonych nim pacjentów. Wszystkie wyniki dodatkowych analiz wskazywały na istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka zgonu w grupie interferonu w porównaniu do grupy kontrolnej.

4.4.4.2 Przeżycie wolne od progresji choroby

Przeżycie wolne od progresji choroby zostało opisane jako dodatkowy punkt końcowy w badaniach *Pyrhönen 1999*, *MRC RE-01* oraz *PERCY*. We wszystkich analizowanych artykułach definiowano go jako czas od momentu randomizacji do daty wystąpienia progresji choroby lub zgonu (*MRC RE-01* i *PERCY*). W badaniu opisanym przez *Pyrhönen 1999* czas ten obliczany był do momentu, w którym zaobserwowano wystąpienie progresji. Przeżycie bez progresji obliczano za pomocą metody Kaplana-Meiera, a różnice pomiędzy grupami testem log-rank (*Pyrhönen 1999* i *MRC RE-01*). W badaniu *PERCY* nie podano w jaki sposób liczone przeżycie bez progresji.

Dane dotyczące hazardu względnego dla tego punktu końcowego dla badania *MRC RE-01* podano bezpośrednio tylko w publikacji *Ritchie 1999* oraz doniesieniu konferencyjnym *Hancock 2000*. Wartości hazardu względnego dla ryzyka wystąpienia progresji lub zgonu na podstawie danych z badania *Pyrhönen 1999* obliczono według metodyki opisanej w publikacji *Parmar 1998* (w taki sam sposób, jak obliczano HR dla przeżycia całkowitego, który opisany został powyżej). Obliczenie w ten sposób hazardu względnego dla przeżycia wolnego od progresji choroby dla danych z badania *PERCY* nie było możliwe, ponieważ w publikacji nie zamieszczono wykresu krzywej PFS dla porównywanych ramion leczenia (interferon vs kontrola). Hazard względny oszacowano zatem w oparciu o publikowane mediany PFS dla grupy kontrolnej (medroksyprogesteron; 3,0 mies.) i grupy interferonu (z wyłączeniem interleukin; 3,4 mies.) jako iloraz median w grupie kontrolnej i w grupie interferonu. Metoda ta daje wynik nieobciążony przy założeniu, że hazard wystąpienia zdarzenia jest względnie stały w czasie (co odpowiada w przybliżeniu wykładniczemu rozkładowi czasu do wystąpienia zdarzenia; *Michiels 2005*). W przypadku analizy przeżycia dla zaawansowanych nowotworów o relatywnie krótkim czasie oczekiwanego przeżycia, założenie to jest generalnie akceptowalne.

Obliczony hazard względny PFS dla porównania interferonu z ramieniem kontrolnym wynosi zatem

$$HR_{IFN \text{ vs kontrola}} = \frac{3,0 \text{ mies.}}{3,4 \text{ mies.}} = 0,88.$$

Wariancję (logarytmu) hazardu względnego z badania *PERCY* obliczono przyjmując, że jest ona równa średniej z wariancji logarytmów hazardów względnych dla pozostałych badań (*Pyrhönen 1999*, *MRC RE-01*). Ponieważ liczebność populacji badania *PERCY* (N = 245 łącznie w ramionach interferonu i kontroli) jest pośrednia w stosunku do pozostałych badań (odpowiednio 180 pacjentów w *Pyrhönen 1999* i 335 pacjentów w *MRC RE-01*), a precyzja oszacowania HR jest w dużym stopniu zależna od wielkości próby, przyjęty sposób kalkulacji wariancji wydaje się racjonalny.

Wyznaczony w oparciu o opisane założenia HR wraz z 95% przedziałem ufności dla przeżycia wolnego od progresji z badania *PERCY* wynosi 0,88 (95% CI: 0,63; 1,24).

W publikacjach *Ritchie 1999* oraz *Negrier 2007* podano wyniki z różnych okresów obserwacji, dla danych uzyskanych po 12 tygodniach obserwacji oraz po upływie 6 miesięcy. W przeprowadzonych metaanalizach wykorzystywano dane z dłuższego okresu obserwacji.

Tabela 105. Przeżycie wolne od progresji choroby; interferon vs kontrola; badania Pyrhönen 1999, MRC RE-01 oraz PERCY.

Badanie		Interferon			Kontrola		
Liczba pacjentów (n, N, %)							
Pyrhönen 1999		33	79	41,8%	42	81	51,9%
Ritchie 1999 (MRC RE-01)	12 tydz.	52	167 [^]	31,1%	65	168 [^]	38,7%
	6 mies.	48	167 [^]	28,7%	37	168 [^]	22,0%
Hancock 2000 (MRC RE-01)*		-	174	-	-	176	-
Negrier 2007 (PERCY)†	12 tydz.	61	122	50,0%	74	123	60,2%
	6 mies.	82	122	67,2%	100	123	81,3%
Mediana czasu przeżycia bez progresji, w miesiącach							
Pyrhönen 1999		3,25**			2,25**		
Ritchie 1999 (MRC RE-01)		4			3		
Hancock 2000 (MRC RE-01)*		-			-		
Negrier 2007 (PERCY)†		3,4			3,0		
Negrier 2007 (PERCY)††		3,5			3,2		
Hazard względny HR (95% CI); p							
Pyrhönen 1999		HR = 0,61 ^{^^} (0,41; 0,93)					
Ritchie 1999 (MRC RE-01)		HR = 0,72 (0,56; 0,92); p = 0,009					
Hancock 2000 (MRC RE-01)*		HR = 0,66 (0,53; 0,82); p < 0,001					
Negrier 2007 (PERCY)†		HR = 0,88 ^{^^^} (0,63; 1,24)					

* Doniesienie konferencyjne zawierające uaktualnione dane do badania MRC RE-01;

** Mediany w miesiącach obliczono z wartości median podanych w tygodniach: 13 i 9, odpowiednio dla grupy z interferonem i placebo;

[^] Populacja ITT;

^{^^} Dane obliczone według metody opisanej w publikacji Parmar 1998;

^{^^^} Dane obliczone z median przeżycia bez progresji grup otrzymujących wyłącznie interferon lub kontrolę (bez interleukiny-2);

† Dane grup otrzymujących tylko interferon lub kontrolę (bez interleukiny-2);

†† Dane łącznych grup interferon i brak interferonu (u części chorych z grupy interferonu i kontroli stosowano interleukinę-2).

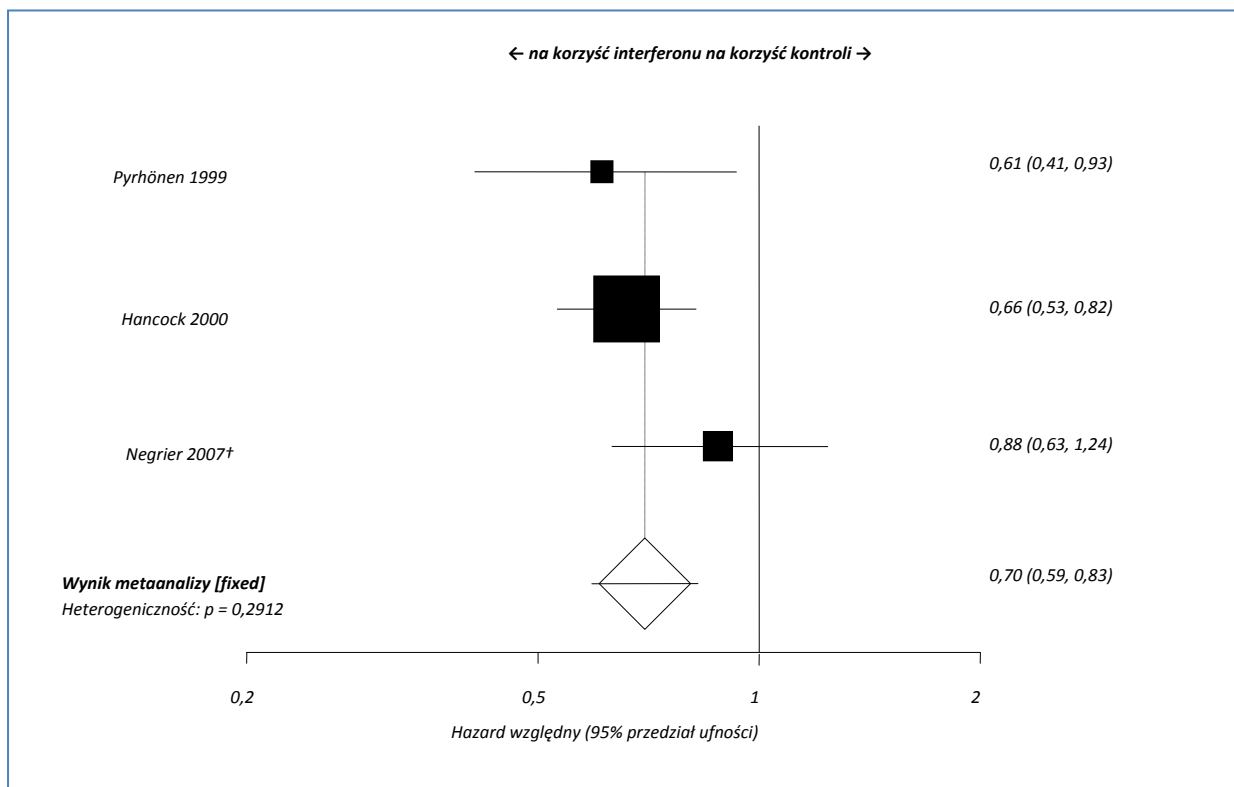
Jedynie w publikacji Ritchie 1999 podano bezpośrednie dane dotyczące różnic w przeżyciu bez progresji choroby pomiędzy interferonem a kontrolą. W badaniu tym wykazano istotnie dłuższe przeżycie bez progresji w grupie stosującej interferon: HR = 0,72 (95% CI: 0,56; 0,92); p = 0,009. Końcowe wyniki tej próby klinicznej, przedstawione w doniesieniu konferencyjnym Hancock 2000, potwierdzają istotną skuteczność interferonu w wydłużaniu przeżycia wolnego od progresji choroby: HR = 0,66 (95% CI: 0,53; 0,82); p < 0,001. Obliczone hazardy względne dla ryzyka wystąpienia progresji choroby lub zgonu w pozostałych dwóch badaniach (Pyrhönen 1999 i PERCY), tylko w przypadku próby klinicznej opisanej w Pyrhönen 1999 wykazały istotne różnice w przeżyciu bez progresji (na korzyść interfe-

ronu): HR = 0,61 (95% CI: 0,41; 0,93). Wyniki otrzymane dla próby klinicznej PERCY (na podstawie danych z ramion z interferonem i medroksyprogesteronem – bez interleukiny-2) nie wykazały statystycznie istotnej różnicy w przeżyciu bez progresji pomiędzy grupami: HR = 0,88 (95% CI: 0,63; 1,24).

We wszystkich trzech badaniach podano mediany czasu przeżycia bez progresji. W każdej próbie klinicznej wartości te były niewiele większe dla grupy interferonu w porównaniu do kontroli i wynosiły odpowiednio: 3,25 i 2,25 miesiąca (Pyrhönen 1999), 4 i 3 miesiące (MRC RE-01) oraz 3,4 i 3,0 (PERCY – dane z podgrup z interferonem i medroksyprogesteronem).

Aby obliczyć wypadkowy efekt stosowania interferonu na przeżycie wolne od progresji choroby, przeprowadzono metaanalizę ze wszystkich badań uwzględniających ten punkt końcowy (Pyrhönen 1999, Hancock 2000 [badanie MRC RE-01] oraz PERCY) posługując się metodą odwrotnych wariancji, wykorzystując podane w tabeli powyżej wartości hazardu względnego. W przypadku badania Negrier 2007 wykorzystano dane dla pacjentów z grup otrzymujących wyłącznie interferon lub terapię kontrolną (bez interleukiny-2).

Wykres 34. Metaanaliza hazardu względnego progresji choroby; interferon vs kontrola; badania: Pyrhönen 1999, Hancock 2000 (MRC RE-01) oraz PERCY (Negrier 2007).



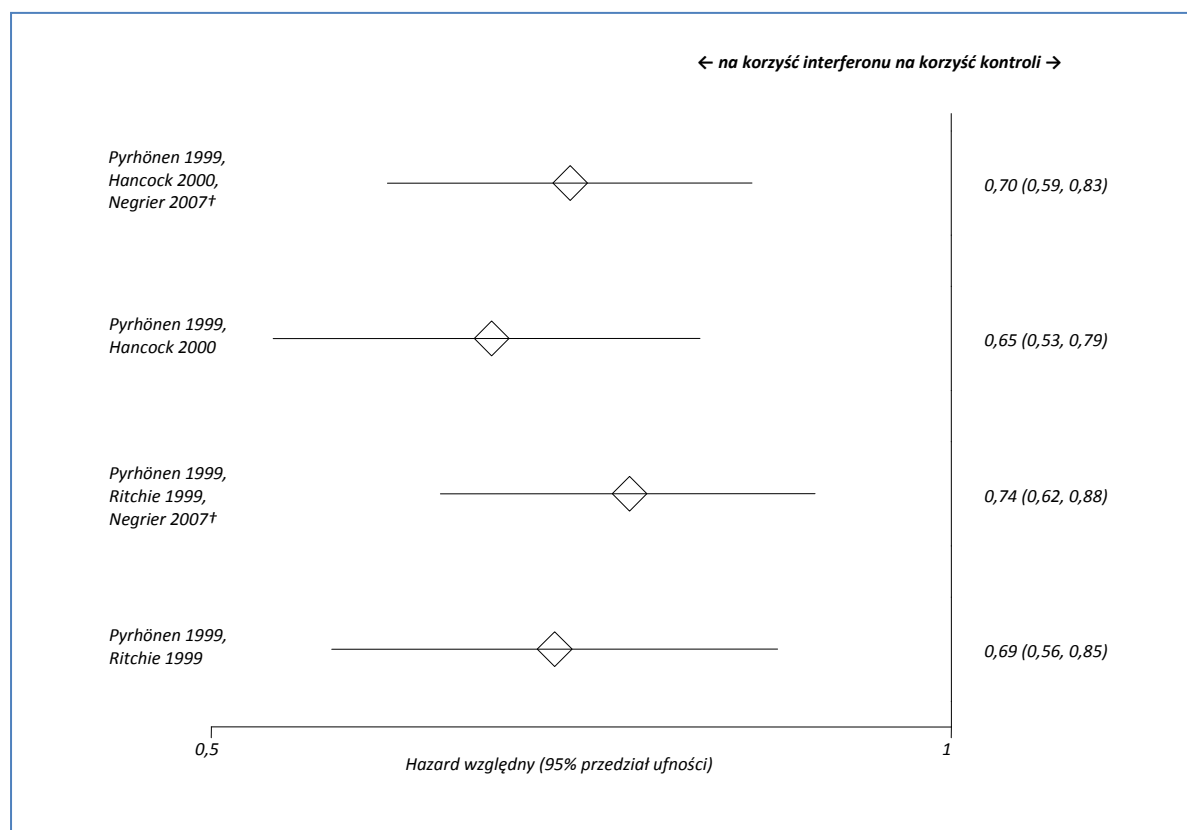
† Dane grup otrzymujących wyłącznie interferon lub kontrolę (bez interleukiny-2).

Przeprowadzona metaanaliza badań Pyrhönen 1999, Hancock 2000 (MRC RE-01) oraz PERCY wskazuje na znamienne dłuższe przeżycie bez wystąpienia progresji choroby w grupie interferonu w porów-

naniu do kontroli. Podawanie interferonu zmniejsza o 30% ryzyko wystąpienia progresji w porównaniu do kontroli: HR = 0,70 (95% CI: 0,59; 0,83); wynik jest istotny statystycznie ($p < 0,0001$). W metaanalizie użyto modelu efektów stałych, ze względu na brak istotności heterogeniczności danych z poszczególnych badań ($p = 0,2912$).

Aby ocenić wpływ doboru wyjściowych danych na stopień istotności końcowego wyniku metaanalizy przeprowadzono kilka analiz wrażliwości. W analizach tych zbadano, jak na wyniki końcowe wpływa uwzględnienie danych z publikacji *Ritchie 1999* lub uaktualnionych wyników z doniesienia konferencyjnego *Hancock 2000* (badanie *MRC RE-01*) oraz uwzględnienie wyników badania *PERCY* (dla danych z bezpośredniego porównania ramion interferonu i kontroli – bez interleukiny-2) lub całkowite pominięcie danych z tego badania.

Wykres 106. Porównanie przeprowadzonych metaanaliz hazardu względnego wystąpienia progresji choroby; interferon vs kontrola .



† Dane z grup otrzymujących wyłącznie interferon lub kontrolę (bez interleukiny-2).

Analiza wrażliwości nie wykazała wpływu wymienionych powyżej czynników na wnioskowanie odnośnie skuteczności interferonu w wydłużaniu przeżycia bez progresji leczonych nim pacjentów. Wszystkie wyniki dodatkowych analiz wskazywały na istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia progresji choroby lub zgonu w grupie interferonu w porównaniu do grupy kontrolnej.

4.4.4.3 Odpowiedź na leczenie

Odpowiedź na leczenie była oceniana za pomocą badań radiologicznych wykonywanych po włączeniu do badania, a następnie przebieg choroby kontrolowany był co kilka tygodni, a po zakończeniu terapii co kilka miesięcy. We wszystkich badaniach (oprócz *MRC RE-01*) podano, że odpowiedź na leczenie oceniana była według kryteriów WHO (z ang. *World Health Organization*). Natomiast w badaniach *Steineck 1990* i *Kriegmair 1995* dodatkowo sprecyzowano definicję odpowiedzi całkowitej, częściowej lub choroby stabilnej. *Kriegmair 1995* podaje, że całkowity zanik zmiany nowotworowej uznawany był za odpowiedź całkowitą, wykazanie częściowej odpowiedzi wymagało zmniejszenia zmian patologicznych o 50% lub więcej. Choroba była uznawana za stabilną, jeśli wielkość guza zmniejszyła się o mniej niż 50% lub zwiększyła o mniej niż 25%. Natomiast powiększenie guza o więcej niż 25% wskazywało na wystąpienie progresji choroby. Z kolei w badaniu *Steineck 1990* całkowita odpowiedź wymagała całkowitej regresji wszystkich znanych zmian patologicznych na okres minimum jednego miesiąca. Częściową odpowiedź wykazywał pacjent, u którego rozmiar guza zmniejszył się o połowę. Kiedy kryteria dla powyższych odpowiedzi nie były spełnione, a pacjenta poddano co najmniej jednej kontroli, chorobę uznawano za stabilną. Jeśli nie przeprowadzono żadnych badań po rozpoczęciu leczenia, chorobę klasyfikowano jako niemożliwą do oszacowania. Z kolei za progresję uznawano pojawienie się nowych zmian patologicznych lub powiększenie guza. Z kolei w badaniu *MRC RE-01* nie podano informacji jakie były kryteria oceny zmiany nowotworowej i jakie warunki musiały zostać spełnione, aby odpowiedź zaklasyfikować do jednego w wyżej wymienionych rodzajów.

4.4.4.3.1 Całkowita odpowiedź na leczenie

Dane dotyczące liczby i odsetka pacjentów wykazujących odpowiedź całkowitą w każdym z badań przedstawiono w tabeli poniżej. W badaniu *PERCY* napotkano niejasności – nie zgadzające się liczby odsetków z podanymi liczbami pacjentów. W związku z tym za prawdziwe przyjęto liczebności pacjentów i na ich podstawie obliczono od nowa odsetki pacjentów w każdej grupie.

W badaniu *MRC RE-01* przedstawiono wyniki całkowitej odpowiedzi na leczenie dla liczby pacjentów, od których dane były dostępne – w 12 tygodniu były to dane od 117 i 97 liczby pacjentów (odpowiednio dla grupy interferonu i kontroli); a w 6 miesiącu liczebności te wyniosły odpowiednio 81 i 56 chorych. W niniejszym raporcie przy obliczaniu ilorazu szansy wystąpienia całkowitej odpowiedzi na leczenie w grupie interferonu w stosunku do grupy kontrolnej wykorzystano podejście ITT, przeliczając odsetek pacjentów na tą populację (167 i 168 pacjentów, odpowiednio w grupie interferonu i kontroli).

Tabela 107. Całkowita odpowiedź na leczenie; interferon vs kontrola; badania: Steineck 1990, Kriegmair 1995, Pyrhönen 1999, MRC RE-01 oraz PERCY.

Parametr	Interferon			Kontrola			
	n	N	%	n	N	%	
<i>Steineck 1990</i>	1	30	3%	1	30	3%	
<i>Kriegmair 1995</i>	4	44	9,1%^	0	45	0%^	
<i>Pyrhönen 1999</i>	7	79	8,9%	1	81	1,2%	
<i>MRC RE-01</i>	12 tydz.	2	167^^	2%	0	168^^	0%
	6 mies.	2	167^^	2%	0	168^^	0%
<i>PERCY</i>	12 tydz	1	122	0,8%	1	123	0,8%
	6 mies.	3	122	2,5%	1	123	0,8%

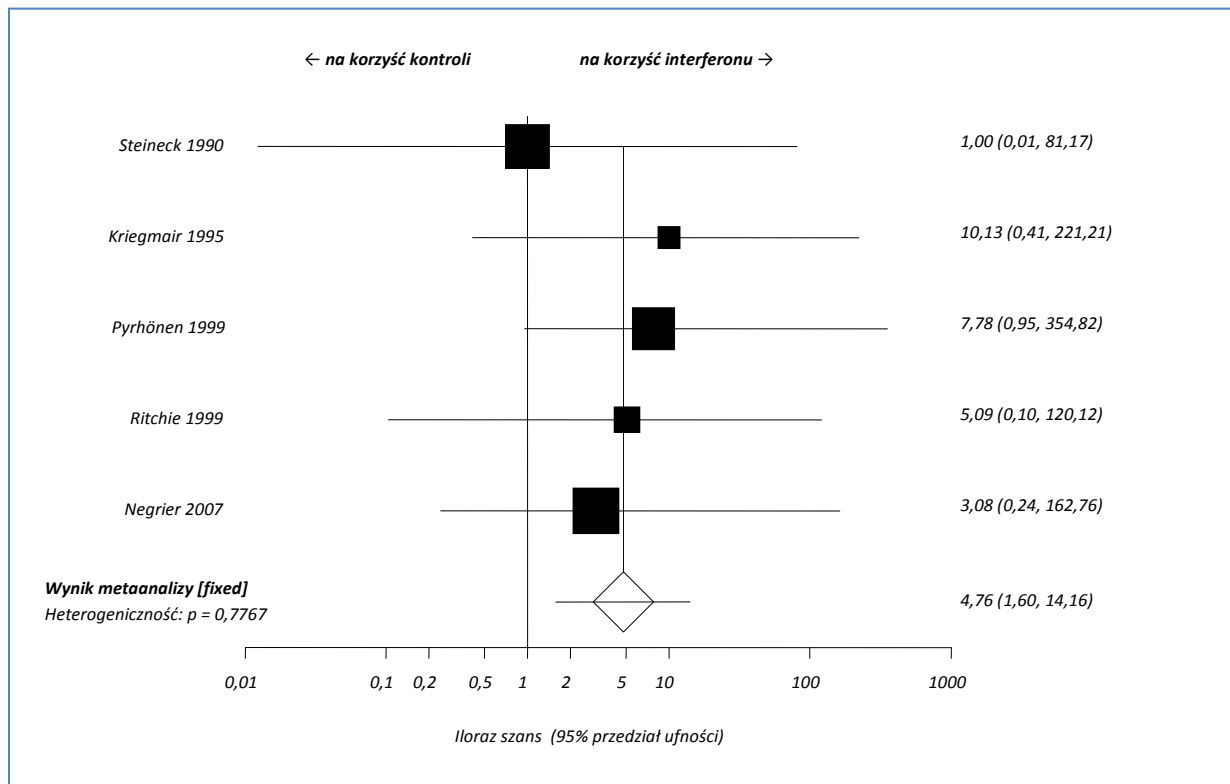
^ Obliczone na podstawie dostępnych danych;

^^ Populacja ITT.

Z wyjątkiem badania *Steineck 1990*, w ocenianych próbach klinicznych częstość całkowitej odpowiedzi na leczenie była wyższa w grupie interferonu w porównaniu do kontroli. W żadnym jednak z badań obserwowane różnice nie osiągnęły progu istotności statystycznej.

Celem oszacowania wypadkowego wpływu stosowania interferonu na wystąpienie całkowitej odpowiedzi przeprowadzono metaanalizę wszystkich analizowanych badań, wykorzystując podane przez autorów liczebności pacjentów w grupach oraz liczby pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź całkowita. Ze względu na brak wystąpienia odpowiedzi w grupach kontrolnych z badań *Kriegmair 1995* oraz *MRC RE-01* w metaanalizie wykorzystano korektę Haldane'a. W przypadku istotnego wyniku ilorazu szansy wystąpienia całkowitej odpowiedzi, obliczono wskaźnik NNT.

Wykres 35. Metaanaliza całkowitej odpowiedzi na leczenie; interferon vs kontrola; badania: Steineck 1990, Kriegmair 1995, Pyrhönen 1999, MRC RE-01 (Ritchie 1999) oraz PERCY (Negrier 2007).



Wynik metaanalizy danych z włączonych badań wskazuje blisko 5-krotnie większą szansę uzyskania całkowitej odpowiedzi w grupie stosującej interferon w porównaniu do kontroli: OR = 4,76 (95% CI: 1,60; 14,16); wynik jest istotny statystycznie ($p = 0,0043$). Należy leczyć interferonem zamiast kontrolą 32 pacjentów, aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek całkowitej odpowiedzi: NNT = 32 (95% CI: 20; 83). W przeprowadzonej metaanalizie użyto modelu efektów stałych, gdyż heterogeniczność danych z poszczególnych badań nie była statystycznie znamienne ($p = 0,7767$).

4.4.4.3.2 Częściowa odpowiedź na leczenie

Tabela poniżej zawiera dane dotyczące liczby oraz odsetka pacjentów, u których wystąpiła częściowa odpowiedź. W badaniu PERCY (z powodów opisanych powyżej) na podstawie liczebności osób, policzono odsetki.

Tabela 108. Częściowa odpowiedź na leczenie; interferon vs kontrola; badania: Steineck 1990, Kriegmair 1995, Pyrhönen 1999, MRC RE-01 oraz PERCY.

Parametr	Interferon			Kontrola		
	n	N	%	n	N	%
<i>Steineck 1990</i>	1	30	3%	0	30	0%
<i>Kriegmair 1995</i>	5	44	6,3%^	0	45	0%^
<i>Pyrhönen 1999</i>	6	79	7,6%	1	81	1,2%
<i>MRC RE-01</i>	12 tydz.	14	167^^	2	168^^	2%
	6 mies.	9	167^^	4	168^^	7%
<i>PERCY</i>	12 tydz	4	122	2	123	1,6%
	6 mies.	7	122	1	123	0,8%

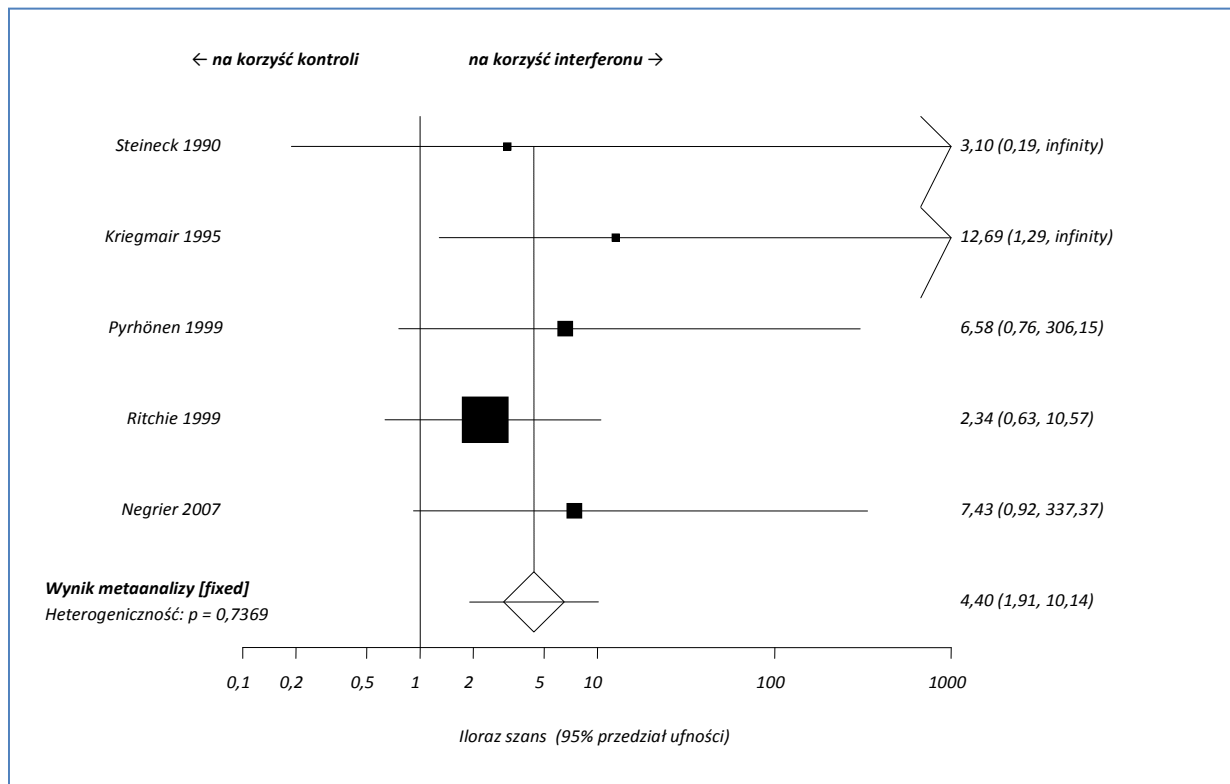
^ Obliczone na podstawie dostępnych danych;

^^ Populacja ITT.

Również w przypadku oceny odpowiedzi częściowej, obserwowano wyższe odsetki chorych z tym punktem końcowym w grupie interferonu w porównaniu do kontroli we wszystkich włączonych badaniach. Jedynie w badaniu *Kriegmair 1995* wynik osiągnął próg istotności statystycznej.

Poniżej przedstawiono wyniki metaanalizy wszystkich analizowanych badań, szacującej wypadkowy efekt stosowania interferonu na wystąpienie częściowej odpowiedzi. Wykorzystano dane (liczebności w grupach oraz liczby pacjentów wykazujących częściową odpowiedź) zamieszczone w publikacjach. W przypadku, gdy wynik ilorazu szans wystąpienia częściowej odpowiedzi był istotny statystycznie, obliczono również wskaźnik NNT.

Wykres 36. Metaanaliza częściowej odpowiedzi na leczenie; interferon vs kontrola; badania: Steineck 1990, Kriegmair 1995, Pyrhönen 1999, MRC RE-01 (Ritchie 1999) oraz PERCY (Negrier 2007).



Na podstawie metaanalizy danych z włączonych badań można wnioskować, że pacjenci z grupy otrzymującej interferon mają 4,4 razy większą szansę uzyskania częściowej odpowiedzi w porównaniu do kontroli: OR = 4,40 (95% CI: 1,91; 10,14); wynik jest statystycznie znamienne (p = 0,0003). Aby uzyskać jeden dodatkowy przypadek częściowej odpowiedzi na leczenie, należy u 20 pacjentów stosować interferon zamiast kontroli: NNT = 20 (95% CI: 14; 42). W przeprowadzonej metaanalizie użyto modelu efektów stałych, ze względu na brak istotności statystycznej heterogeniczności danych z poszczególnych badań (p = 0,7369).

4.4.4.3.3 Choroba stabilna

W tabeli poniżej zamieszczono dane (liczebność oraz odsetki) dotyczące pacjentów ze stabilną chorobą. W badaniu PERCY odsetki policzono z liczebności pacjentów (powód podany powyżej).

Tabela 109. Choroba stabilna; interferon vs kontrola; badania: Steineck 1990, Kriegmair 1995, Pyrhönen 1999, MRC RE-01 oraz PERCY.

Parametr	Interferon			Kontrola		
	n	N	%	n	N	%
<i>Steineck 1990*</i>	4	30	13%	3	30	10%
<i>Kriegmair 1995</i>	11	44	13,9%^	b.d.	45	-
<i>Pyrhönen 1999**</i>	31	79	39,2%	35	81	43,2%
<i>MRC RE-01</i>	12 tydz.	49	167^^	30	168^^	31%
	6 mies.	22	167^^	15	168^^	27%
<i>PERCY***</i>	12 tydz	49	122	43	123	35,0%
	6 mies.	23	122	18	123	14,6%

* Stan części pacjentów był niemożliwy do określenia: 5 (17%) i 4 (13%) odpowiednio z grupy interferonu i kontroli;

** Stan części pacjentów był niemożliwy do określenia: 2 (2,5%) i 2 (2,5%) odpowiednio z grupy interferonu i kontroli;

*** Stan części pacjentów był niemożliwy do określenia: 7 (5,7%) i 3 (2,4%) odpowiednio z grupy interferonu i kontroli;

^ Obliczone na podstawie dostępnych danych;

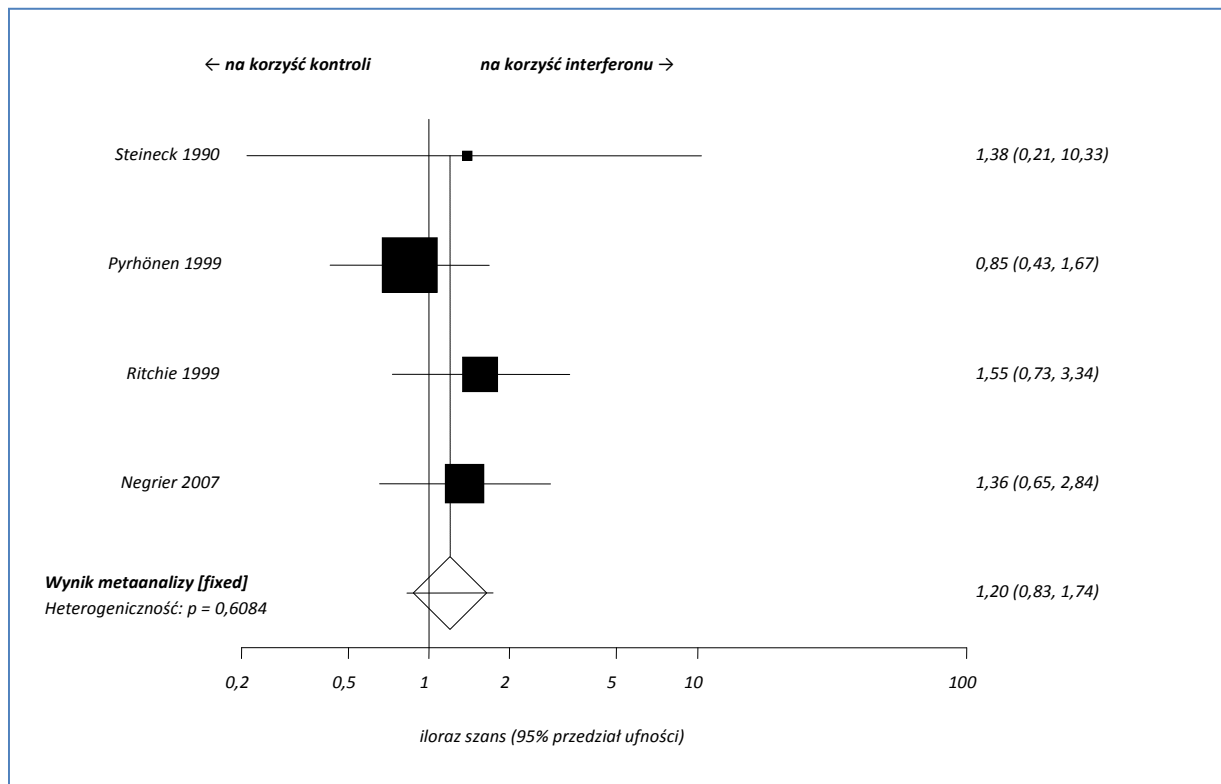
^^ Populacja ITT;

b.d. – brak danych.

W większości włączonych badań prawdopodobieństwo wystąpienia choroby stabilnej było wyższe w grupie interferonu w porównaniu do kontroli, jedynie w badaniu *Pyrhönen 1999* częstość choroby stabilnej była wyższa w grupie kontrolnej, a w próbie klinicznej *MRC RE-01* po 6 miesiącach obserwacji stwierdzono równe odsetki w obu grupach.

W celu oszacowania wypadkowego związku pomiędzy przyjmowaniem interferonu i wystąpieniem stabilnej choroby przeprowadzono metaanalizę z badań: *Steineck 1990*, *Pyrhönen 1999*, *MRC RE-01* oraz *PERCY*, wykorzystując dane zamieszczone w publikacjach (liczebność w grupach oraz liczby osób z chorobą stabilną). Badania *Kriegmair 1995* nie uwzględniono w analizie, ponieważ w publikacji nie podano informacji o liczbie osób z chorobą stabilną w grupie kontrolnej.

Wykres 37. Metaanaliza choroby stabilnej; interferon vs kontrola; badania: Steineck 1990, Kriegmair 1995, Pyrhönen 1999, MRC RE-01 (Ritchie 1999) oraz PERCY (Negrier 2007).



Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w częstości występowania choroby stabilnej między grupą interferonu a kontrolą ($p = 0,391$). Obliczona heterogeniczność danych z poszczególnych badań nie była istotna statystycznie ($p = 0,6084$), dlatego do wykonania metaanalizy użyto modelu efektów stałych.

4.4.4.3.4 Czas trwania odpowiedzi

Czas trwania odpowiedzi został uwzględniony jako jeden z punktów końcowych w badaniach Kriegmair 1995 i Pyrhönen 1999. W tabeli poniżej podano czasy trwania odpowiedzi w grupie otrzymującej interferon, oddzielnie u pacjentów z całkowitą i częściową odpowiedzią. Nie podano wartości dla grupy kontrolnej, ponieważ żaden pacjent z tej grupy nie wykazał remisji choroby.

Tabela 110. Czas trwania odpowiedzi całkowitej i częściowej, grupa z interferonem, badania Kriegmair 1995 i Pyrhönen 1999.

Parametr	Badanie	Średni czas trwania (zakres)
Czas trwania odpowiedzi całkowitej	Kriegmair 1995	10,8 (4; 16) miesięcy
	Pyrhönen 1999	Interferon: mediana 27 (12; 281) tygodni Kontrola: mediana 1001 tygodni
Czas trwania odpowiedzi częściowej	Kriegmair 1995	11,6 (7; 20) miesięcy
	Pyrhönen 1999	Interferon: mediana 24 (18; 63) tygodnie Kontrola: mediana 24 tygodnie

Średni czas trwania całkowitej odpowiedzi wśród pacjentów z badania *Kriegmair 1995* przyjmujących interferon wyniósł 10,8 (zakres, 4 do 16) miesięcy, natomiast w przypadku odpowiedzi częściowej był on niewiele dłuższy: 11,6 (zakres, 7 do 20) miesięcy. Z kolei w badaniu *Pyrhönen 1999* w grupie interferonu mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 27 tygodni (zakres: 12; 281 tygodni) u siedmiu pacjentów, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź i 24 tygodnie (zakres: 18; 63 tygodnie) u sześciu pacjentów z odpowiedzią częściową. W grupie kontrolnej czas trwania odpowiedzi u pacjenta z całkowitą odpowiedzią wyniósł 1001 tygodni, a u chorego z odpowiedzią częściową 24 tygodnie.

4.4.4.3.5 Obiektywna odpowiedź na leczenie

Częstość obiektywnej odpowiedzi, zwanej także odpowiedzią ogólną, definiuje się jako odsetek pacjentów wykazujących odpowiedź całkowitą oraz częściową. Wartości tego parametru uzyskane w analizowanych badaniach (*Steineck 1990, Kriegmair 1995, Pyrhönen 1999, MRC RE-01 i PERCY*) obliczono na podstawie podanych liczebności pacjentów z odpowiedzią całkowitą i częściową. Dane na temat liczebności oraz odsetka pacjentów uzyskujących ogólną odpowiedź na leczenie w poszczególnych grupach i badaniach przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 111. Obiektywna odpowiedź na leczenie; interferon vs kontrola; badania: *Steineck 1990, Kriegmair 1995, Pyrhönen 1999, MRC RE-01 (Ritchie 1999) i PERCY (Negrier 2007)*.

Badanie	Interferon			Kontrola		
	n	N	%	n	N	%
<i>Steineck 1990</i>	2	30	6,7%	1	30	3,3%
<i>Kriegmair 1995</i>	9	44	20,4%	0	45	0%
<i>Pyrhönen 1999</i>	13	79	16,5%	2	81	2,5%
<i>MRC RE-01</i>	12 tydz.	16	167 [^]	2	168 [^]	1,2%
	6 mies.	11	167 [^]	4	168 [^]	2,4%

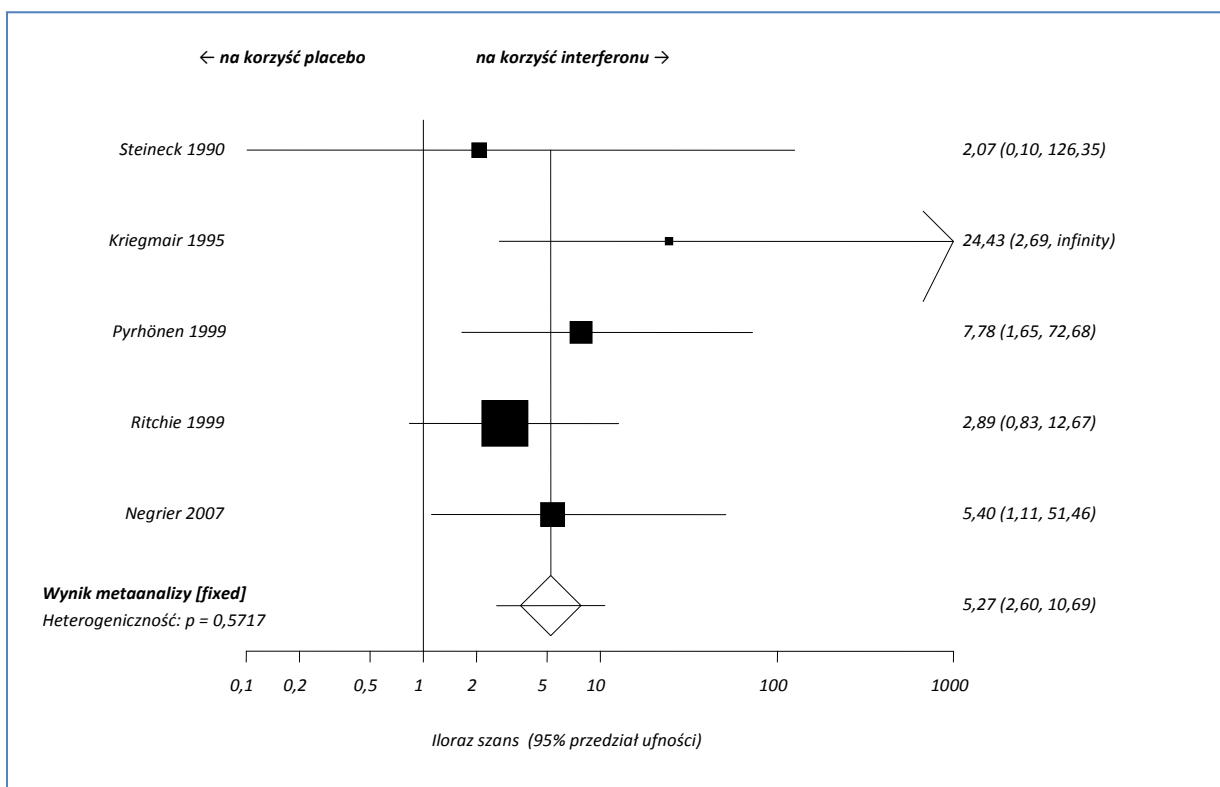
Badanie		Interferon			Kontrola		
		n	N	%	n	N	%
PERCY	12 tydz.	5	122	4,1%	3	123	2,4%
	6 mies.	10	122	8,2%	2	123	1,6%

^ Populacja ITT.

We wszystkich ocenianych próbach klinicznych częstość ogólnej odpowiedzi na leczenie była wyższa w grupie interferonu w porównaniu do kontroli. W badaniach *Kriegmair 1995*, *Pyrhönen 1999* i *PERCY* różnice te osiągnęły istotność statystyczną.

Za pomocą metaanalizy porównano różnice w szansach na otrzymanie odpowiedzi obiektywnej, w zależności od stosowanej terapii, pomiędzy analizowanymi badaniami. Wykorzystano korektę Hal-dane'a, ponieważ w badaniu *Kriegmair 1995* w grupie placebo nie wykazano żadnej obiektywnej od-powiedzi. Wyniki zamieszczono poniżej na wykresie. Dla istotnego statystycznie ilorazu szansy wystą-pienia obiektywnej odpowiedzi obliczono wskaźnik NNT.

Wykres 38. Metaanaliza oceny obiektywnej odpowiedzi; interferon vs kontrola; badania: *Steineck 1990*, *Kriegmair 1995*, *Pyrhönen 1999*, *MRC RE-01 (Ritchie 1999)* oraz *PERCY (Negrier 2007)*.



W wyniku przeprowadzonej metaanalizy stwierdzono ponad 5-krotnie większą szansę uzyskania obiektywnej odpowiedzi w grupie stosującej interferon w porównaniu do kontroli: OR = 5,27 (95% CI:

2,60; 10,69); wynik jest statystycznie znamienne (p < 0,0001). Należy leczyć 13 chorych z rakiem nerki interferonem zamiast kontroli, aby uzyskać jeden dodatkowy przypadek obiektywnej odpowiedzi na leczenie: NNT = 13 (95% CI: 8; 20). W przeprowadzonej metaanalizie użyto modelu efektów stałych, gdyż obliczona heterogeniczność danych z poszczególnych badań nie była statystycznie istotna (p = 0,5717).

4.4.4.4 Jakość życia związana ze zdrowiem

Jakość życia oceniana była tylko w dwóch badaniach, za pomocą kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 (PERCY) oraz Rotterdam Symptom Checklist (MRC RE-01). Pacjenci proszeni byli o wypełnienie formularzy przed rozpoczęciem leczenia i później przed oceną postępu choroby. Autorzy publikacji MRC RE-01 podają informację, że w obu grupach podobny odsetek pacjentów (około 50%) wypełnił wszystkie kwestionariusze. Wpływ stosowanej terapii na jakość życia oceniano w 4 oraz 12 tygodniu od momentu rozpoczęcia terapii. W 4 tygodniu u istotnie większego odsetka pacjentów z grupy interferonu w porównaniu do kontroli stwierdzono umiarkowane lub ciężkie objawy: brak apetytu, zmęczenie, nudności, brak energii, dreszcze oraz suchość w ustach. Z kolei w 12 tygodniu oceny okazało się, że u znamienne większego odsetka pacjentów z grupy interferonu niż kontroli odnotowano umiarkowane lub ciężkie objawy w postaci braku apetytu, natomiast uczucie zgagi doświadczało więcej osób z grupy kontrolnej niż z grupy otrzymującej interferon. Brak różnicy pomiędzy grupami, zarówno w 4 jak i 12 tygodniu, odnotowano dla następujących objawów: drażliwość, niepokój, bóle mięśniowe, stan depresyjny, ból, nerwowość, przygnębienie, bezsenność, ból głowy, wymioty, zawroty głowy, zmniejszony popęd seksualny, stany lękowe, zaparcia, biegunka, mrowienie w dłoniach i stopach, trudności w koncentracji, suchość w ustach, utrata włosów, zadyszka, chrypka, uczucie pieczenia w oczach. W 6 miesiącu terapii nie odnotowano żadnych różnic pomiędzy grupami dla powyższych parametrów. Szczegółowe dane dotyczące jakości życia związanej ze zdrowiem zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 112. Jakość życia związana ze zdrowiem; interferon vs kontrola; badanie: MRC RE-01.

Objaw	Interferon			Kontrola			p
	n	N	%	n	N	%	
Ocena w 4 tygodniu terapii							
Brak apetytu	37	68	54%	11	76	14%	0,001
Zmęczenie	48	68	73%*	34	76	45%	0,001
Nudności	19	68	28%	3	76	4%**	< 0,001

Objaw	Interferon			Kontrola			p
	n	N	%	n	N	%	
<i>Brak energii</i>	46	68	68%	30	76	39%	0,001
<i>Suchość w ustach</i>	26	68	38%	13	76	17%	0,004
<i>Dreszcze</i>	15	68	22%	4	76	5%	0,005
<i>Zgaga/nadkwaśność</i>	6	68	9%	11	76	14%	0,29
Ocena w 12 tygodniu terapii							
<i>Brak apetytu</i>	20	51	39%	4	49	8%	< 0,001
<i>Zmęczenie</i>	30	51	59%	26	49	53%	0,56
<i>Nudności</i>	6	51	12%	6	49	12%	0,94
<i>Brak energii</i>	31	51	62%**	27	49	55%	0,49
<i>Suchość w ustach</i>	19	51	38%**	12	49	24%	0,15
<i>Dreszcze</i>	6	51	12%	0	49	0%	0,03
<i>Zgaga/nadkwaśność</i>	4	51	8%	16	49	33%	0,002

* Dane utracone dla 2 pacjentów;

** Dane utracone dla 1 pacjenta.

Z kolei autorzy publikacji *Negrier 2007* (badanie *PERCY*) podają jedynie informacje odnoszące się do całej włączonej do badania populacji: na starcie 408 osób (82,9%) wypełniło kwestionariusze, a w 12 tygodniu wykonały to 294 osoby (59,8%) (autorzy publikacji nie rozdzielają tych danych na poszczególne grupy). Ponadto informują, że na etapie włączenia pacjentów nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w jakości życia, ale w miarę trwania badania obserwowano jego pogarszanie się we wszystkich grupach. Nie podają jednak dokładnych danych dla każdej z grup oddzielnie.

4.4.5 Bezpieczeństwo

Do oceny bezpieczeństwa włączono wszystkie badania które brano pod uwagę w analizie skuteczności klinicznej, a więc *Steineck 1990*, *Kriegmair 1995*, *Pyrhönen 1999*, *MRC RE-01* oraz *PERCY*. W dwóch spośród tych badań (*Kriegmair 1995*, *Pyrhönen 1999*) przedstawiono działania niepożądane w podziale na stopnie ciężkości według kryteriów WHO, podczas gdy w badaniu *PERCY* zastosowano nowsze kryteria CTC. W badaniu *Steineck 1990* użyto własnego systemu oceny działań niepożądanych, dlatego nie uwzględniono takich wyników w niniejszej analizie, ograniczając dane z tego badania do wyni-

ków dla działań niepożądanych bez względu na stopień ciężkości. W badaniu *MRC RE-01* nie przedstawiono podziału na stopnie ciężkości. Ponadto, w badaniu tym prezentowano wyniki oceny bezpieczeństwa po 4 tygodniach, oraz po 12 tygodniach. W niniejszym opracowaniu przedstawiono wyniki w najdłuższym okresie obserwacji, podobnie jak prezentowały je pozostałe badania.

W analizie uwzględniono jedynie te działania niepożądane, które zostały określone jako bardzo częste lub częste (zarówno wśród dorosłych, jak i młodzieży oraz dzieci) w charakterystyce produktu leczniczego IntronA (interferonu- α , *ChPL IntronA*), i które były raportowane w analizowanych badaniach.

4.4.5.1 Gorączka

To działanie niepożądane rozpatrywano jedynie w dwóch publikacjach włączonych do analizy: *Kriegmair 1995* oraz *PERCY*. W przypadku badania *PERCY* działania niepożądane zostały ocenione według kryteriów CTC wersja 2.0, natomiast w badaniu *Kriegmair 1995* użyto starszych wytycznych WHO; w pierwszym z tych badań przedstawiono jedynie działania niepożądane w stopniu 3. lub 4., natomiast w pracy *Kriegmair 1995* raportowano wystąpienie gorączki w podziale na wszystkie poszczególne stopnie ciężkości. W tabeli poniżej zaprezentowano liczbę oraz odsetek pacjentów w poszczególnych grupach każdego z tych badań, wraz z obliczonym ryzykiem względnym wystąpienia gorączki w grupie interferonu w porównaniu do placebo. Istotny statystycznie wynik zaznaczono pogrubioną czcionką; obliczając również wskaźnik NNT.

Tabela 113. Ryzyko wystąpienia gorączki wśród pacjentów otrzymujących interferon, w porównaniu do kontroli.

Badanie	Interferon			Kontrola			Ryzyko względne RR (95% CI)
	N	n	%	N	n	%	
Jakiegolwiek stopień ciężkości							
<i>Kriegmair 1995</i>	41	37	90,2%	35	4	11,4%	7,90 (3,45; 19,99); NNH = 2 (2; 2)
3. lub 4. stopnia							
<i>Kriegmair 1995</i>	41	6	14,6%	35	0	0,0%	11,12 (1,17; 111,93); NNH = 8 (4; 26)
<i>PERCY</i>	122	4	3,3%	121	0	0,0%	8,93 (0,87; 92,86)

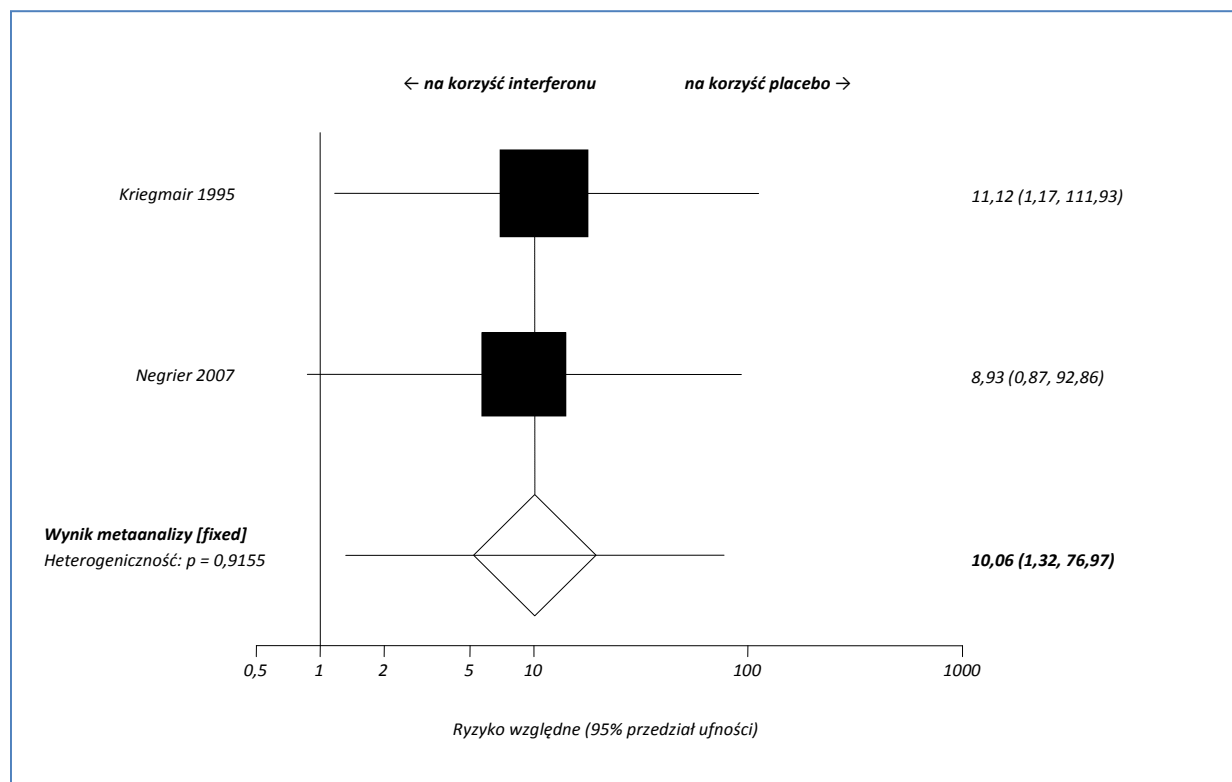
Gorączka bez względu na stopień: Informacje na temat gorączki bez względu na stopień podano jedynie w badaniu *Kriegmair 1995*. Wystąpiła ona u większości pacjentów otrzymujących interferon

(90,2%), a jej częstość była wyższa niż u pacjentów otrzymujących leczenie kontrolne (11,4%). Ryzyko wystąpienia gorączki było prawie 8-krotnie większe w grupie otrzymującej interferon: RR = 7,90 (95% CI: 3,45; 19,99) i wynik ten był istotny statystycznie. Wskaźnik NNT wyniósł 2 (95% CI: 2; 2), co oznacza że lecząc 2 pacjentów interferonem zamiast kontrolą należy oczekiwać jednego dodatkowego przypadku gorączki.

Gorączka w stopniu 3. lub 4.: W obu badaniach oceniających to działanie niepożądane odnotowano więcej przypadków wystąpienia gorączki 3. lub 4. stopnia w grupie otrzymującej interferon. Odsetki pacjentów u których wystąpiła gorączka wyniosły 14,6% oraz 3,3%, odpowiednio w badaniach *Kriegmair 1995* oraz *PERCY* w grupie otrzymującej interferon; w obu badaniach nie odnotowano przypadków gorączki 3. lub 4. stopnia w grupie kontrolnej. W przypadku badania *Kriegmair 1995* obserwowane różnice były istotne – ryzyko wystąpienia gorączki w 3. lub 4. stopniu ciężkości było ponad jedenastokrotnie wyższe niż w grupie placebo: RR = 11,12 (95% CI: 1,17; 111; 93) i wynik ten był istotny statystycznie. Wskaźnik NNH wyniósł 8 (95% CI: 4; 26), co oznacza że lecząc interferonem 8 pacjentów należy spodziewać się wystąpienia jednego przypadku gorączki 3. lub 4. stopnia więcej niż w grupie kontrolnej. W przypadku drugiego badania, obserwowane różnice nie były istotne statystycznie – RR = 8,93 (95% CI: 0,87; 92,86).

Dla gorączki w stopniu 3. lub 4. przeprowadzono również metaanalizę ryzyka wystąpienia tego działania niepożądanego w grupie interferonu, w porównaniu do kontroli. Wyniki przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 39. Metaanaliza ryzyka wystąpienia gorączki w 3. lub 4. stopniu ciężkości, interferon vs kontrola, badania Kriegmair 1995 oraz PERCY (Negrier 2007).



Metaanaliza wskazuje na ponad 10-krotnie wyższe ryzyko wystąpienia gorączki w 3. lub 4. stopniu ciężkości u pacjentów leczonych interferonem, w porównaniu do kontroli: RR = 10,06 (95% CI: 1,32; 76,97); wynik ten był istotny statystycznie ($p = 0,0261$). Wskaźnik NNH wyniósł 17 (95% CI: 11; 48), a więc lecząc 17 pacjentów interferonem zamiast kontroli należy spodziewać się wystąpienia jednego dodatkowego przypadku gorączki w stopniu 3. lub 4. Ze względu na nieistotną heterogeniczność danych użytych w metaanalizie ($p = 0,9155$), w obliczeniach posłużono się modelem efektów stałych.

4.4.5.2 Zmęczenie

To działanie niepożądane rozpatrywano w dwóch analizowanych badaniach, *Steineck 1990* oraz *MRC RE-01*. W badaniach tych nie przedstawiono informacji o stopniu ciężkości obserwowanego działania niepożądanego. Liczbę pacjentów oraz ich odsetki w każdej z rozpatrywanych grup przedstawiono w tabeli poniżej. Przedstawiono w niej również obliczone ryzyko względne wystąpienia zmęczenia u pacjentów otrzymujących interferon w porównaniu do grupy placebo, w przypadku stwierdzenia istotności statystycznej wyniku obliczano dodatkowo wartość wskaźnika NNT/NNH. Wartości istotne statystycznie wyróżniono w tabeli pogrubioną czcionką.

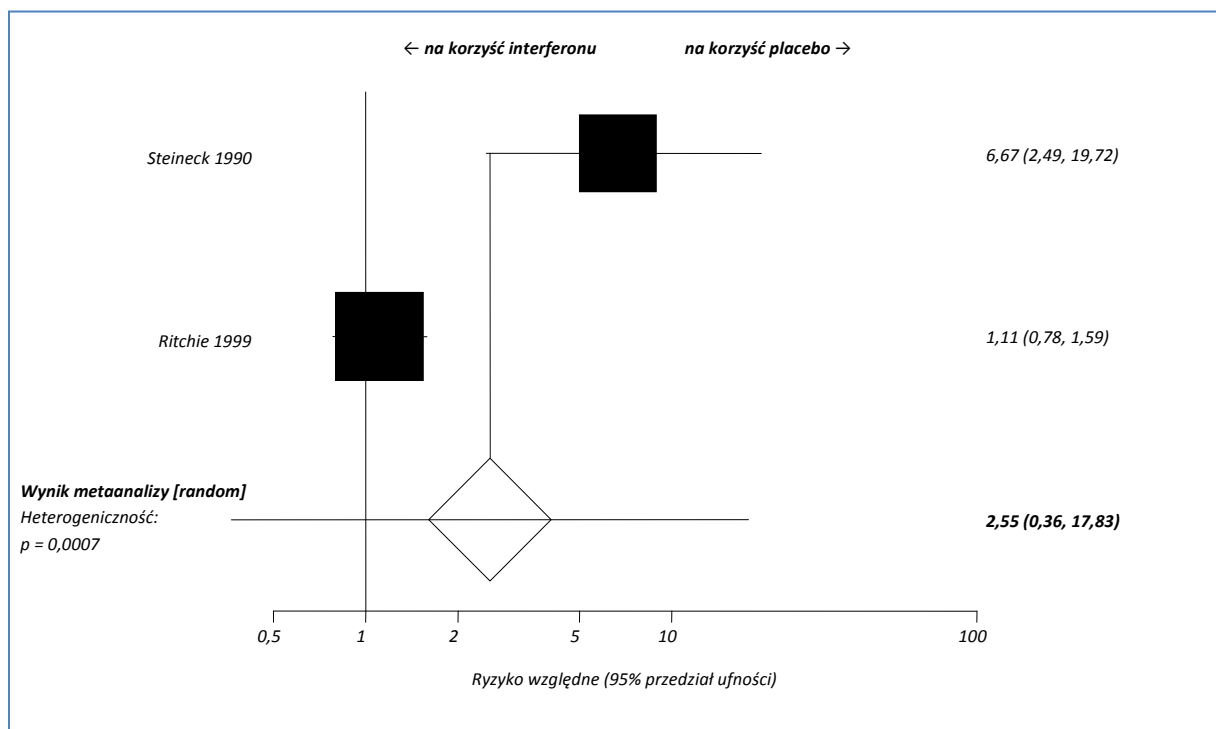
Tabela 114. Ryzyko wystąpienia zmęczenia wśród pacjentów otrzymujących interferon, w porównaniu do kontroli.

Badanie	Interferon			Kontrola			Ryzyko względne RR (95% CI)
	N	n	%	N	n	%	
<i>Jakikolwiek stopień ciężkości</i>							
<i>Steineck 1990</i>	30	20	67,0%	30	3	10,0%	6,67 (2,49; 19,72); NNH = 2 (2; 3)
<i>MRC RE-01</i>	51	30	59,0%	49	26	53,0%	1,11 (0,78; 1,59)

W obu badaniach stwierdzono większą liczbę pacjentów cierpiących na zmęczenie w grupie otrzymującej interferon; odsetki pacjentów z tej grupy u których wystąpiło zmęczenie wyniosły 67,0% w badaniu *Steineck 1990* oraz 59,0% w badaniu *MRC RE-01*, w porównaniu do odpowiednio 10,0% oraz 53,0% w grupie kontrolnej obu tych badań. Istotną statystycznie różnicę pomiędzy obydwoma grupami stwierdzono jednak jedynie w badaniu *Steineck 1990*. Ryzyko wystąpienia zmęczenia w grupie otrzymującej interferon było ponad 6-krotnie wyższe niż w grupie kontrolnej tego badania: RR = 6,67 (95% CI: 2,49; 19,72) i wynik ten był istotny statystycznie. Wskaźnik NNH wyniósł 2 (95% CI: 2; 3), a więc lecząc 2 pacjentów interferonem należy spodziewać się wystąpienia działania niepożądanego w postaci zmęczenia u jednego pacjenta więcej niż w przypadku braku leczenia tym lekiem.

Na wykresie poniżej przedstawiono wynik metaanalizy ryzyka wystąpienia zmęczenia w grupie otrzymującej interferon, w porównaniu do kontroli.

Wykres 40. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zmęczenia, interferon vs kontrola, badania Steineck 1990 oraz MRC RE-01 (Ritchie 1999).



Metaanaliza nie wykazała różnic w ryzyku wystąpienia zmęczenia w grupie interferonu, w stosunku do grupy kontrolnej: RR = 2,55 (95% CI: 0,36; 17,83) i wynik nie osiągnął znamiennej statystycznej ($p = 0,3459$). Ze względu na istotną ($p = 0,0007$) heterogeniczność danych wykorzystanych do metaanalizy, w obliczeniach posłużono się modelem efektów losowych.

4.4.5.3 Dreszcze lub drgawki

Dreszcze lub drgawki, rozpatrywane jako działanie niepożądane raportowano w dwóch badaniach spośród pięciu opisujących skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania interferonu w stosunku do kontroli (uznawanej za nieaktywną): *Steineck 1990* oraz *MRC RE-01*. W publikacjach nie wyszczególniono stopnia ciężkości ocenianego działania niepożądanego. Informacje dotyczące liczby pacjentów u których odnotowano to działanie niepożądane zebrano w tabeli poniżej; dla każdego badania wyliczono ryzyko względne wystąpienia dreszczy lub drgawek pomiędzy grupą interferonu a kontrolą, a także, w przypadku istotnego statystycznie wyniku – wskaźnik NNT/NNH. Istotne statystycznie wyniki zaznaczono pogrubioną czcionką.

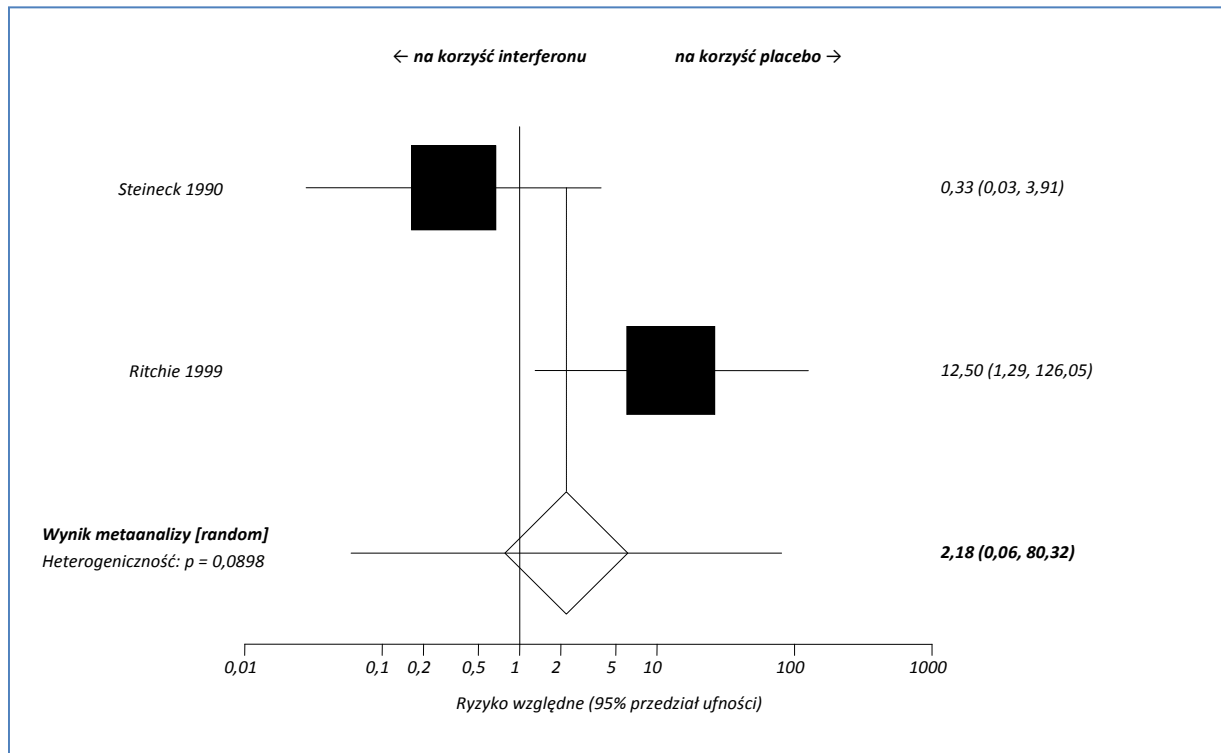
Tabela 115. Ryzyko wystąpienia dreszczy lub drgawek wśród pacjentów otrzymujących interferon, w porównaniu do kontroli.

Badanie	Interferon			Kontrola			Ryzyko względne RR (95% CI)
	N	n	%	N	n	%	
<i>Jakikolwiek stopień ciężkości</i>							
<i>Steineck 1990</i>	30	0	0,0%	30	1	3,0%	0,33 (0,03; 3,91)
<i>MRC RE-01</i>	51	6	12,0%	49	0	0,0%	12,50 (0,06; 80,32); NNH = 9 (5; 26)

Jedynie istotne różnice pomiędzy obydwiema rozpatrywanymi grupami odnotowano w badaniu *MRC RE-01*. Ryzyko wystąpienia dreszczy lub drgawek było 12,5 razy wyższe w grupie otrzymującej interferon, w porównaniu do kontroli, i wynik ten był istotny statystycznie: RR = 12,50 (95% CI: 0,06; 80,32). Wskaźnik NNH pokazuje, że lecząc 9 pacjentów interferonem należy spodziewać się wystąpienia drgawek lub dreszczy u 1 pacjenta więcej niż w przypadku osób nie leczonych interferonem (NNH = 9 [95% CI: 5; 26]). W badaniu *Steineck 1990* nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami.

Na wykresie poniżej przedstawiono wynik metaanalizy danych z obu analizowanych badań.

Wykres 41. Metaanaliza ryzyka wystąpienia dreszczy lub drgawek, interferon vs kontrola, badania Steineck 1990 oraz MRC RE-01 (Ritchie 1999).



Wynik metaanalizy nie osiągnął istotności statystycznej ($p = 0,6724$), więc ryzyko wystąpienia dreszczy lub drgawek było podobne w obu grupach – $RR = 2,18$ (95% CI: 0,06; 80,32). Ze względu na istotną ($p = 0,0898$) heterogeniczność włączonych danych, obliczenia wykonano za pomocą modelu efektów losowych.

4.4.5.4 Nudności

Działanie niepożądane w postaci nudności było oceniane w trzech spośród analizowanych badań: *Steineck 1990*, *MRC RE-01* oraz *PERCY*. W dwóch pierwszych nie przedstawiono osobnych wyników dla różnych stopni ciężkości tego działania niepożądanego, natomiast w badaniu *PERCY* zaprezentowano jedynie wyniki dla 3. lub 4. stopnia ciężkości. Dane na temat liczby oraz odsetka pacjentów u których odnotowano to działanie niepożądane przedstawiono w tabeli poniżej, wraz z obliczonym ryzykiem względnym wystąpienia nudności w grupie interferonu w porównaniu do kontroli. W przypadku istotnego wyniku ryzyka względnego, obliczano również wskaźnik NNH/NNT. Wyniki istotne statystycznie zaznaczono pogrubioną czcionką.

Tabela 116. Ryzyko wystąpienia nudności wśród pacjentów otrzymujących interferon, w porównaniu do kontroli.

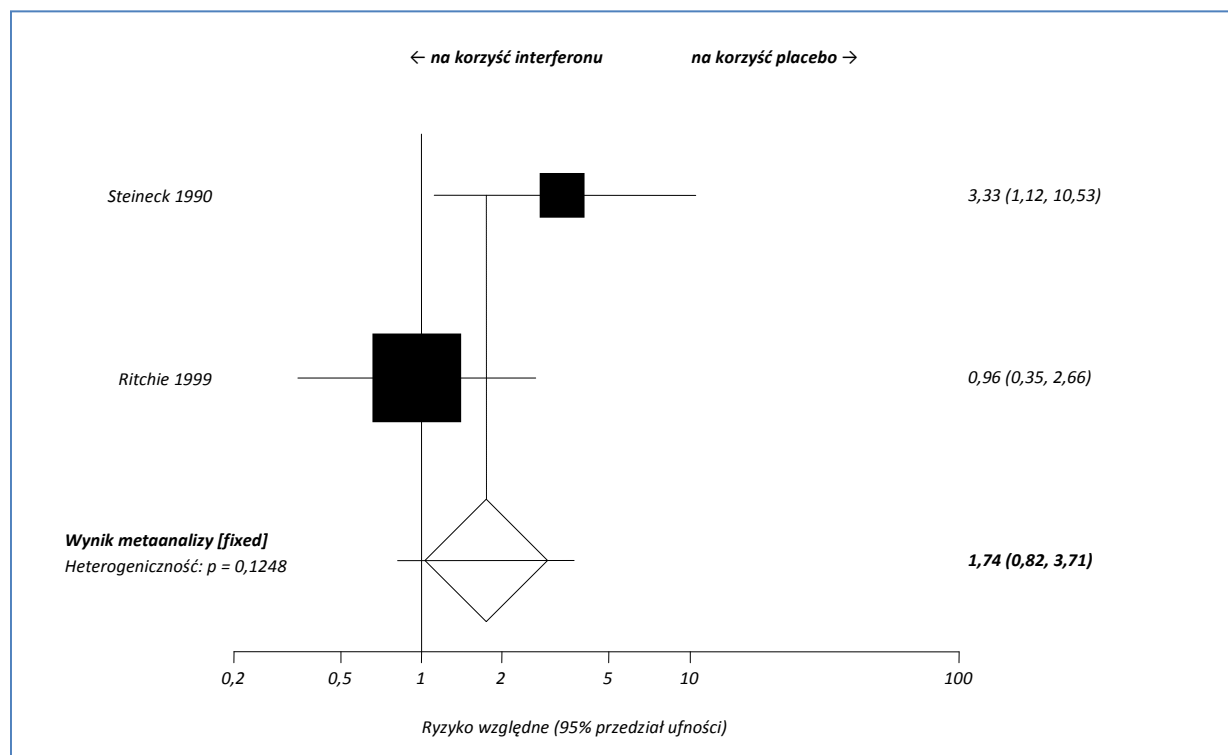
Badanie	Interferon			Kontrola			Ryzyko względne RR (95% CI)
	N	n	%	N	n	%	
Jakiegokolwiek stopień ciężkości							
<i>Steineck 1990</i>	30	10	33,0%	30	3	10,0%	3,33 (1,12; 10,53); NNH = 5 (3; 41)
<i>MRC RE-01</i>	51	6	12,0%	49	6	12,0%	0,96 (0,35; 2,66)
3. lub 4. stopnia							
<i>PERCY</i>	122	1	0,8%	121	0	0,0%	2,98 (0,25; 36,06)

Nudności bez względu na stopień ciężkości: W badaniu *MRC RE-01* obserwowano podobny odsetek pacjentów u których wystąpiły nudności zarówno w grupie interferonu (12,0%), jak również w grupie kontrolnej (12,0%); nie wykazano istotnej statystycznie różnicy wystąpienia tego działania niepożądanego pomiędzy obiema grupami. Z kolei w badaniu *Steineck 1990* częstość występowania nudności była ponad 3-krotnie wyższa w grupie otrzymującej interferon (33,0%) w porównaniu do grupy placebo (10,0%); ryzyko względne wystąpienia tego działania niepożądanego pomiędzy obydwoma grupami wyniosło 3,33 (95% CI: 1,12; 10,53). Wskaźnik NNH wyniósł 5 (95% CI: 3; 41), a więc lecząc 5 pacjentów interferonem należy spodziewać się wystąpienia nudności u 1 więcej pacjenta niż w przypadku braku leczenia tym lekiem.

Nudności w 3. lub 4. stopniu ciężkości: To działanie niepożądane przedstawiono jedynie w badaniu *PERCY*. Ogólna częstość występowania nudności w tym stopniu ciężkości była niska - odnotowano jeden przypadek w grupie otrzymującej interferon (0,8%), oraz żadnego w grupie kontrolnej. Różnice obserwowane pomiędzy obydwoma grupami nie były jednak istotne statystycznie.

Ponieważ dla porównania interferonu z kontrolą pod względem ryzyka wystąpienia nudności bez względu na stopień dysponowano informacjami z dwóch badań, przeprowadzono metaanalizę danych dla tego punktu końcowego. Jej wyniki przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 42. Metaanaliza ryzyka wystąpienia nudności bez względu na stopień ciężkości, interferon vs kontrola, badania Steineck 1990 oraz MRC RE-01 (Ritchie 1999).



Metaanaliza nie wykazała różnicy pomiędzy grupą otrzymującą interferon a grupą kontrolną, pod względem ryzyka wystąpienia nudności: ryzyko względne tego zdarzenia pomiędzy grupami wyniosło 1,74 (95% CI: 0,82; 3,71) i wynik ten nie był istotny statystycznie ($p = 0,1506$). W obliczeniach wykorzystano model efektów stałych, gdyż heterogeniczność danych wyjściowych nie była istotna statystycznie ($p = 0,1248$).

4.4.5.5 Utrata apetytu

Informacje na temat pacjentów z zaburzeniami łaknienia (utrata apetytu) przedstawiono w dwóch spośród analizowanych badań, *Steineck 1990* oraz *MRC RE-01*. W żadnym z tych badań nie dzielono obserwowanych działań niepożądanych na stopnie ciężkości. Dane dotyczące liczby pacjentów u których wystąpiła utrata apetytu zamieszczono poniżej w tabeli, wraz z obliczonym ryzykiem względnym wystąpienia tego zdarzenia pomiędzy grupą interferonu a placebo, oraz, w przypadku istotnego wyniku RR, wskaźnikiem NNT/NNH. Statystycznie istotne wyniki zaznaczono pogrubioną czcionką.

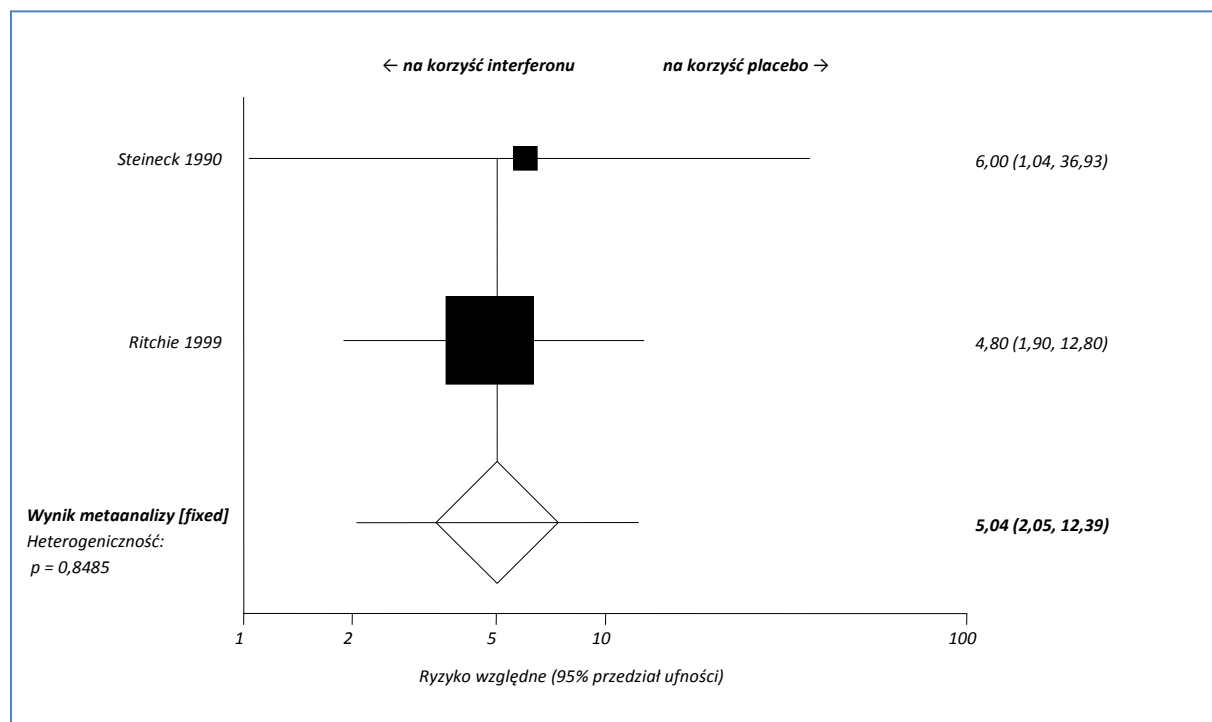
Tabela 117. Ryzyko wystąpienia utraty apetytu wśród pacjentów otrzymujących interferon, w porównaniu do kontroli.

Badanie	Interferon			Kontrola			Ryzyko względne RR (95% CI)
	N	n	%	N	n	%	
<i>Jakikolwiek stopień ciężkości</i>							
<i>Steineck 1990</i>	30	6	20,0%	30	1	3,0%	6,00 (1,04; 36,93); NNH = 6 (3; 286)
<i>MRC RE-01</i>	51	20	39,0%	49	4	8,0%	4,80 (1,90; 12,80); NNH = 4 (3; 7)

W przypadku obu badań, przyjmowanie interferonu wiązało się z utratą apetytu – wystąpiła ona u 20,0% pacjentów z badania *Steineck 1990*, oraz u 39,0% z badania *MRC RE-01*, którzy przyjmowali interferon, w porównaniu do odpowiednio dla tych dwóch badań 3,0% oraz 8,0% w grupie kontrolnej. Ryzyko wystąpienia utraty apetytu było 6-krotnie wyższe w grupie interferonu w przypadku badania *Steineck 1990* – RR = 6,00 (95% CI: 1,04; 36,93) i wynik ten był istotny statystycznie, a wskaźnik NNH wyniósł 6 (95% CI: 3; 286) co oznacza, że lecząc 6 pacjentów interferonem ryzykujemy wystąpienie utraty apetytu u jednego pacjenta więcej niż w przypadku pacjentów nie leczonych tym lekiem. W drugim badaniu ryzyko wystąpienia utraty apetytu w grupie interferonu w stosunku do kontroli było prawie pięciokrotnie wyższe: RR = 4,80 (95% CI: 1,90; 12,80), co było różnicą znamioną statystycznie. Wskaźnik NNH wyniósł 4 (95% CI: 3; 7), więc lecząc 4 pacjentów interferonem ryzykujemy utratę apetytu u jednego pacjenta więcej niż w przypadku braku takiego leczenia.

Metaanalizę danych dla opisywanego działania niepożądanego przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 43. Metaanaliza ryzyka wystąpienia utraty apetytu, interferon vs kontrola, badania Steineck 1990 oraz MRC RE-01 (Ritchie 1999).



Wynik metaanalizy wskazuje na ponad pięciokrotnie wyższe ryzyko wystąpienia utraty apetytu w grupie otrzymującej interferon (w porównaniu do grupy kontrolnej): RR = 5,04 (95% CI: 2,05; 12,39), i wynik ten jest znamieny statystycznie ($p = 0,0004$). Wskaźnik NNH dla tego porównania wyniósł 4 (95% CI: 3; 7), a więc lecząc 4 pacjentów interferonem zamiast kontrolą, należy oczekiwać jednego dodatkowego przypadku utraty apetytu. W metaanalizie wykorzystano model efektów stałych, gdyż heterogeniczność danych wyjściowych była nieistotna statystycznie ($p = 0,8485$).

4.4.5.6 Objawy grypopodobne

Objawy podobne do grypy były oceniane tylko w jednym badaniu, *Steineck 1990* i zostały przedstawione ogólnie, bez podziału na stopnie ciężkości. Dane dotyczące liczby oraz odsetka pacjentów u których takie objawy wystąpiły zamieszczono w tabeli poniżej, obliczając ryzyko względne ich wystąpienia w grupie interferonu w stosunku do placebo, a także wskaźnik NNH/NNT. Istotny statystycznie wynik zaznaczono pogrubioną czcionką.

Tabela 118. Ryzyko wystąpienia objawów podobnych do grypy wśród pacjentów otrzymujących interferon, w porównaniu do kontroli.

Badanie	Interferon			Kontrola			Ryzyko względne RR (95% CI)
	N	n	%	N	n	%	
Jakikolwiek stopień ciężkości							
<i>Steineck 1990</i>	30	30	100,0%	30	1	3,0%	30,0 (5,90; 166,53), NNH = 2 (2; 2)

W badaniu *Steineck 1990* objawy podobne do grypy wystąpiły u wszystkich 30 pacjentów otrzymujących interferon, oraz u 1 pacjenta (3,0%) w grupie kontrolnej. Ryzyko względne wystąpienia takich objawów było 30-krotnie wyższe w grupie otrzymującej interferon: RR = 30,0 (95% CI: 5,90; 166,53) i wynik ten był istotny statystycznie. Wskaźnik NNH wyniósł 2 (95% CI: 2; 2), więc lecząc 2 pacjentów interferonem należy spodziewać się wystąpienia objawów podobnych do grypy u jednego pacjenta więcej niż w przypadku braku leczenia interferonem.

4.4.5.7 Suchość w ustach

To działanie niepożądane przedstawiono jedynie w badaniu *MRC RE-01*. Informacje na temat liczby pacjentów, u których stwierdzono suchość w ustach przedstawiono w tabeli poniżej, wraz z obliczonym ryzykiem względnym wystąpienia tego działania niepożądanego w grupie interferonu w stosunku do grupy placebo.

Tabela 119. Ryzyko wystąpienia objawów podobnych do grypy wśród pacjentów otrzymujących interferon, w porównaniu do kontroli.

Badanie	Interferon			Kontrola			Ryzyko względne RR (95% CI)
	N	n	%	N	n	%	
Jakikolwiek stopień ciężkości							
<i>MRC RE-01</i>	50*	19	38,0%	49	12	24,0%	1,55 (0,86; 2,87)

* Brak danych dla 1 pacjenta z, 51 u których przeprowadzono ocenę bezpieczeństwa.

Odsetek pacjentów doświadczających suchości w ustach był wyższy w grupie otrzymującej interferon, w porównaniu do kontroli: 38,0% vs 24,0%, jednak obserwowane różnice nie były istotne statystycznie: ryzyko względne wystąpienia tego działania niepożądanego w grupie interferonu w stosunku do grupy placebo wyniosło 1,55 (95% CI: 0,86; 2,87) i wynik ten nie był istotny statystycznie.

4.4.5.8 Zawroty głowy

Zawroty głowy zostały ocenione jedynie w badaniu *Steineck 1990*. Dane na temat odsetka pacjentów, u których wystąpiły przedstawiono w tabeli poniżej, wraz z obliczonym ryzykiem względnym.

Tabela 120. Ryzyko wystąpienia objawów podobnych do grypy wśród pacjentów otrzymujących interferon, w porównaniu do kontroli.

Badanie	Interferon			Kontrola			Ryzyko względne RR (95% CI)
	N	n	%	N	n	%	
Jakikolwiek stopień ciężkości							
<i>Steineck 1990</i>	30	1	3,0%	30	1	3,0%	1,00 (0,11; 9,33)

W obu rozpatrywanych grupach odnotowano zawroty głowy u takiej samej liczby pacjentów – 3%. Ryzyko względne wystąpienia tego działania niepożądanego pomiędzy grupą interferonu a kontrolną wyniosło 1,00 (95% CI: 0,11; 9,33) i nie było istotne statystycznie.

4.4.5.9 Nadciśnienie tętnicze

Nadciśnienie tętnicze było działaniem niepożądanym, które poddano ocenie w badaniu *Steineck 1990* oraz *PERCY*, przy czym to drugie badanie prezentowało wyniki jedynie dla nadciśnienia tętniczego w 3. lub 4. stopniu ciężkości. W tabeli poniżej zaprezentowano liczbę pacjentów, u których wystąpiło to działanie niepożądane w każdej z badanych grup, wraz z obliczonym ryzykiem względnym takiego zdarzenia.

Tabela 121. Ryzyko wystąpienia nadciśnienia tętniczego wśród pacjentów otrzymujących interferon, w porównaniu do kontroli.

Badanie	Interferon			Kontrola			Ryzyko względne RR (95% CI)
	N	n	%	N	n	%	
Jakikolwiek stopień ciężkości							
<i>Steineck 1990</i>	30	0	0,0%	30	2	7,0%	0,20 (0,02; 2,11)
3. lub 4. stopnia							
<i>PERCY</i>	122	1	0,8%	121	0	0,0%	2,98 (0,25; 36,06)

Nadciśnienie tętnicze bez względu na stopień ciężkości: W przypadku badania *Steineck 1990* nie odnotowano przypadków nadciśnienia tętniczego w grupie otrzymującej interferon, natomiast w grupie kontrolnej to działanie niepożądane wystąpiło u 7,0% pacjentów. Obserwowane różnice nie

były istotne statystycznie: ryzyko względne wystąpienia nadciśnienia wyniosło 0,20 (95% CI: 0,02; 2,11).

Nadciśnienie tętnicze w 3. lub 4. stopniu ciężkości: W badaniu, *PERCY* w grupie kontrolnej nie odnotowano żadnego przypadku nadciśnienia tętniczego, natomiast w grupie interferonu to działanie niepożądane wystąpiło u 0,8% pacjentów. Ryzyko wystąpienia nadciśnienia w 3. lub 4. stopniu ciężkości nie różniło się pomiędzy obydwoma grupami: RR = 2,98 (95% CI: 0,25; 36,06); wynik nie osiągnął znamienności statystycznej.

4.4.5.10 Biegunka

Informacje na temat liczby pacjentów, u których wystąpiło to działanie niepożądane przedstawiono w publikacji *Steineck 1990* oraz *PERCY*; w drugim badaniu podawano jedynie informacje dotyczące biegunki w stopniu 3. lub 4. Dane te przedstawiono w tabeli poniżej, obliczono także ryzyko względne wystąpienia biegunki u pacjentów z grupy interferonu w porównaniu do grupy placebo.

Tabela 122. Ryzyko wystąpienia biegunki wśród pacjentów otrzymujących interferon, w porównaniu do kontroli.

Badanie	Interferon			Kontrola			Ryzyko względne RR (95% CI)
	N	n	%	N	n	%	
Jakikolwiek stopień ciężkości							
<i>Steineck 1990</i>	30	1	3,0%	30	0	0,0%	3,00 (0,26; 35,96)
3. lub 4. stopnia							
<i>PERCY</i>	122	0	0,0%	121	0	0,0%	-

W badaniu *Steineck 1990* oceniano biegunkę bez względu na stopień ciężkości, i takie działanie niepożądane zaobserwowano u 3,0% pacjentów otrzymujących interferon; w grupie kontrolnej nie odnotowano pacjentów z biegunką. Obserwowane różnice nie były istotne statystycznie: RR = 3,00 (95% CI: 0,26; 35;96). W przypadku badania *PERCY*, w żadnej z badanych grup nie odnotowano pacjentów z biegunką w 3. lub 4. stopniu ciężkości.

4.4.5.11 Łysienie

Łysienie było działaniem niepożądanym, które oceniano w badaniu *Steineck 1990* oraz w badaniu *Kriegmair 1995*. Dane na temat liczby pacjentów, u których wystąpiło to działanie niepożądane przedstawiono w tabeli poniżej. Obliczono również ryzyko względne wystąpienia łysienia pomiędzy obydwoma badanymi grupami.

Tabela 123. Ryzyko wystąpienia łysienia wśród pacjentów otrzymujących interferon, w porównaniu do kontroli.

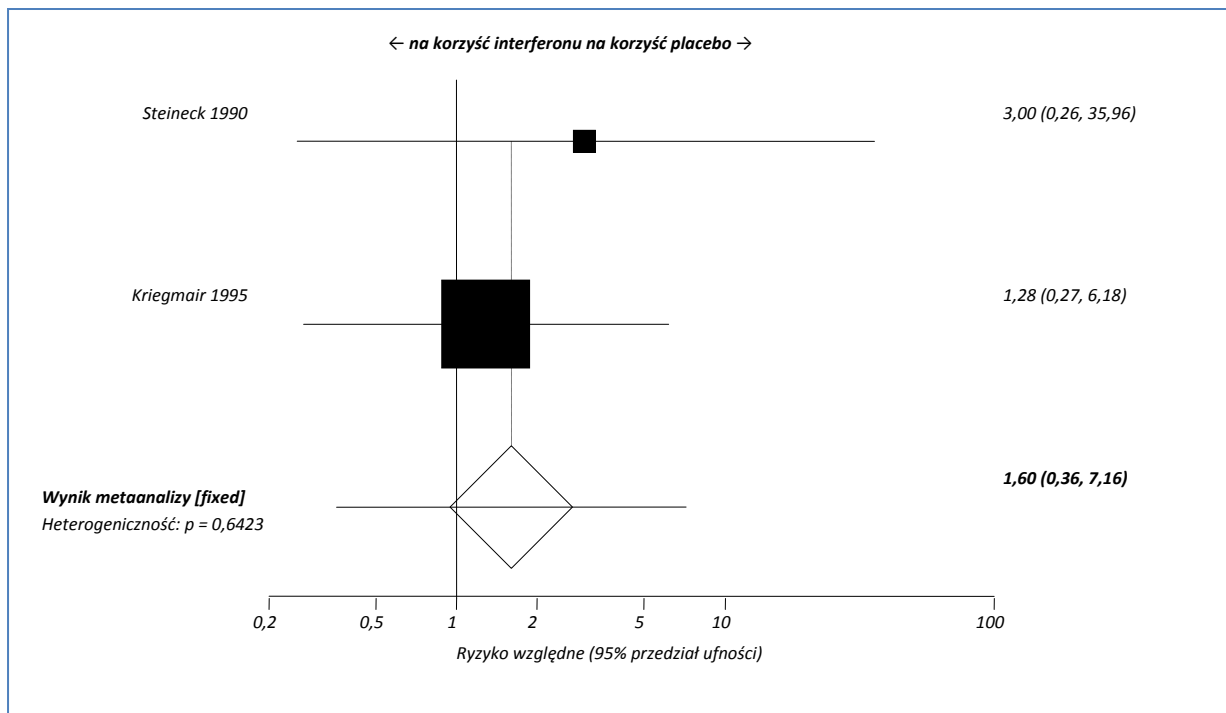
Badanie	Interferon			Kontrola			Ryzyko względne RR (95% CI)
	N	n	%	N	n	%	
Jakiegokolwiek stopień ciężkości							
<i>Steineck 1990</i>	30	1	3,0%	30	0	0,0%	3,00 (0,26; 35,96)
<i>Kriegmair 1995</i>	41	3	7,3%	35	2	5,7%	1,28 (0,27; 6,18)
3. lub 4. stopnia							
<i>Kriegmair 1995</i>	41	0	0,0%	35	0	0,0%	NS

Łysienie bez względu na stopień ciężkości: W obu analizowanych badaniach większy odsetek pacjentów z przypadkami łysienia obserwowano w grupie otrzymującej interferon (3,0% oraz 7,3%, *Steineck 1990* oraz *Kriegmair 1995*) w porównaniu do kontroli (odpowiednio, 0,0% vs 5,7%). Obserwowane różnice nie były jednak istotne w żadnym z badań: ryzyko względne wyniosło 3,00 (95% CI: 0,26; 35,96) oraz 1,28 (95% CI: 0,27; 6,18), odpowiednio w tych dwóch badaniach.

Łysienie w 3. lub 4. stopniu ciężkości: W żadnej z grup badania *Kriegmair 1995* nie zaobserwowano przypadków tego działania niepożądanego.

Na wykresie poniżej przedstawiono wynik metaanalizy ryzyka względnego wystąpienia łysienia wśród pacjentów leczonych interferonem w porównaniu do kontroli.

Wykres 44. Metaanaliza ryzyka wystąpienia łysienia, interferon vs kontrola, badania Steineck 1990 oraz Kriegmair 1995.



Wynik metaanalizy nie osiągnął istotności statystycznej: RR = 1,60 (95% CI: 0,36; 7,16); $p = 0,536$, nie stwierdzono więc różnicy w ryzyku wystąpienia łysienia pomiędzy obydwoma analizowanymi grupami. W metaanalizie wykorzystano model efektów stałych, ze względu na nieistotną heterogeniczność danych wyjściowych ($p = 0,6423$).

4.4.5.12 Anemia

Anemia została opisana w trzech badaniach, *Steineck 1990*, *Kriegmair 1995* oraz *PERCY*; w pierwszym z nich nie wprowadzono podziału ze względu na stopień ciężkości choroby, natomiast w dwóch pozostałych wyróżniono stopnie ciężkości działania niepożądanego, odpowiednio za pomocą skali WHO oraz skali CTC. W badaniu *PERCY* przedstawiono jedynie wyniki odnoszące się do anemii 3. lub 4. stopnia. Dane z tych badań zamieszczono w tabeli poniżej; obliczono także ryzyko względne wystąpienia tego działania niepożądanego pomiędzy rozpatrywanymi grupami oraz wskaźnik NNH/NNT, gdzie było to konieczne. Statystycznie istotne wyniki przedstawiono pogrubioną czcionką.

Tabela 124. Ryzyko wystąpienia anemii wśród pacjentów otrzymujących interferon, w porównaniu do kontroli.

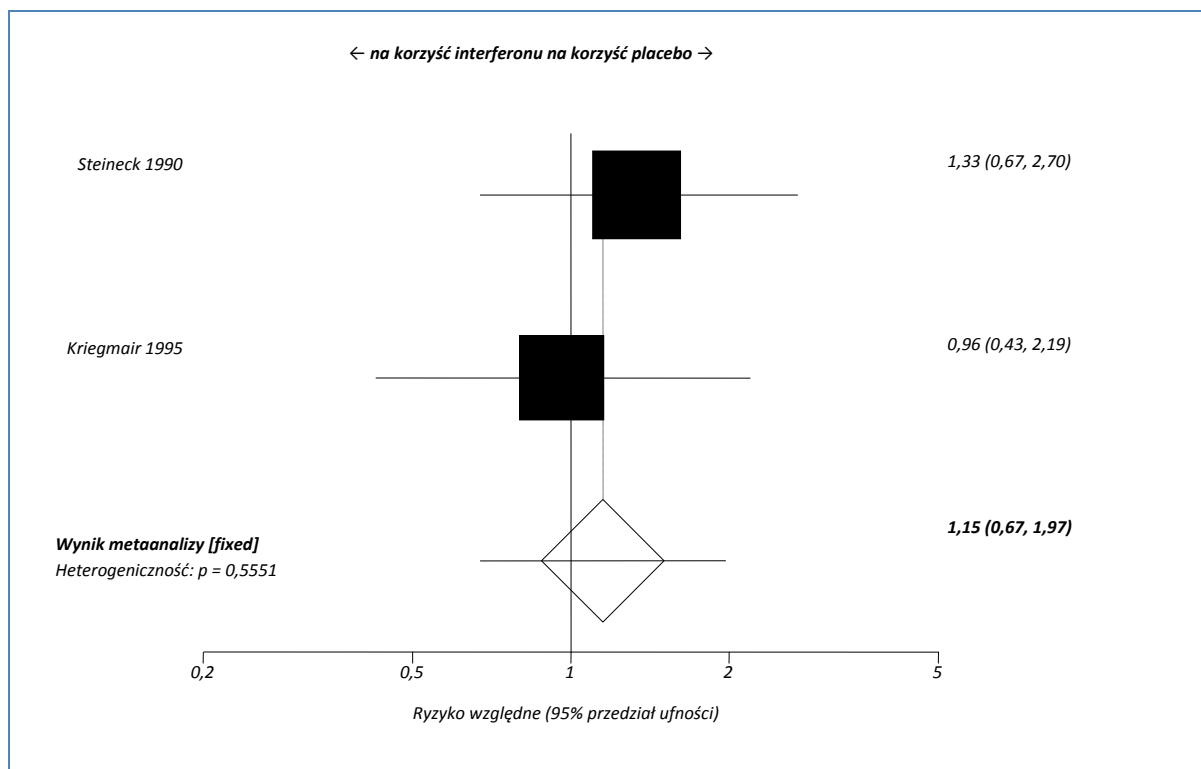
Badanie	Interferon			Kontrola			Ryzyko względne RR (95% CI)
	N	n	%	N	n	%	
Jakikolwiek stopień ciężkości							
<i>Steineck 1990</i>	30	12	40,0%	30	9	30,0%	1,33 (0,67; 2,70)
<i>Kriegmair 1995</i>	41	9	22,0%	35	8	22,9%	0,96 (0,43; 2,19)
3. lub 4. stopnia							
<i>PERCY</i>	122	8	6,6%	121	0	0,0%	16,86 (1,72; 168,59); NNH = 16 (9; 30)

Anemia bez względu na stopień ciężkości: Anemia w jakimkolwiek stopniu ciężkości wystąpiła u 40,0% (badanie *Steineck 1990*) oraz 22,0% (badanie *Kriegmair 1995*) pacjentów otrzymujących interferon, oraz u 30,0% oraz 22,9% pacjentów z grupy kontrolnej. Ryzyko wystąpienia anemii było podobne w obu grupach, zarówno w badaniu *Steineck 1990* – RR = 1,33 (95% CI: 0,67; 2,70), jak i w badaniu *Kriegmair 1995* – 0,96 (95% CI: 0,43; 2,19); wynik nie był istotny statystycznie.

Anemia w 3. lub 4. stopniu ciężkości: Anemia stopnia 3. lub 4. wystąpiła u 6,6% pacjentów otrzymujących interferon, natomiast w grupie kontrolnej nie stwierdzono żadnego przypadku tego działania niepożądanego. Ryzyko wystąpienia anemii stopnia 3. lub 4. było prawie 17 razy większe niż w grupie kontrolnej: RR = 16,86 (95% CI: 1,72; 168,59) i wynik ten był istotny statystycznie. Wskaźnik NNH wyniósł 16 (95% CI: 9; 30), więc lecząc 16 pacjentów interferonem zamiast kontrolą należy spodziewać się jednego dodatkowego przypadku anemii 3. lub 4. stopnia.

Korzystając z wyników obu badań prezentujących dane dla anemii bez względu na stopień ciężkości, przeprowadzono metaanalizę ryzyka wystąpienia tego działania niepożądanego w grupie interferonu w stosunku do grupy placebo. Wyniki przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 45. Metaanaliza ryzyka wystąpienia anemii, interferon vs kontrola, badania Steineck 1990 oraz Kriegmair 1995.



Metaanaliza nie wykazała istotnych różnic w ryzyku wystąpienia anemii bez względu na stopień ciężkości w grupie interferonu w porównaniu do kontroli; było ono podobne w obu grupach – RR = 1,15 (95% CI: 0,67; 1,97), wynik ten nie osiągnął znamienności statystycznej ($p = 0,6087$). Ponieważ heterogeniczność danych użytych w metaanalizie nie była istotna statystycznie ($p = 0,5551$), w obliczeniach wykorzystano model efektów stałych.

4.4.5.13 Leukopenia

Dane dotyczące liczby pacjentów, u których wykryto leukopenię przedstawiono w badaniu *Steineck 1990* oraz w badaniu *Kriegmair 1995*. W pierwszym z nich nie wyszczególniono stopni ciężkości opisywanego działania niepożądanego, w drugim przedstawiono podział na stopnie ciężkości wg WHO, nie odnotowano jednak leukopenii w stopniu ciężkości powyżej 2. W poniższej tabeli zestawiono dane dotyczące leukopenii bez względu na stopień ciężkości; w celu oceny różnicy ryzyka wystąpienia tego działania niepożądanego pomiędzy grupami obliczono ryzyko względne, a w przypadku jego istotnego statystycznie wyniku – również wskaźnik NNT/NNH. Znamienne statystycznie wyniki wyróżniono pogrubioną czcionką.

Tabela 125. Ryzyko wystąpienia leukopenii wśród pacjentów otrzymujących interferon, w porównaniu do kontroli.

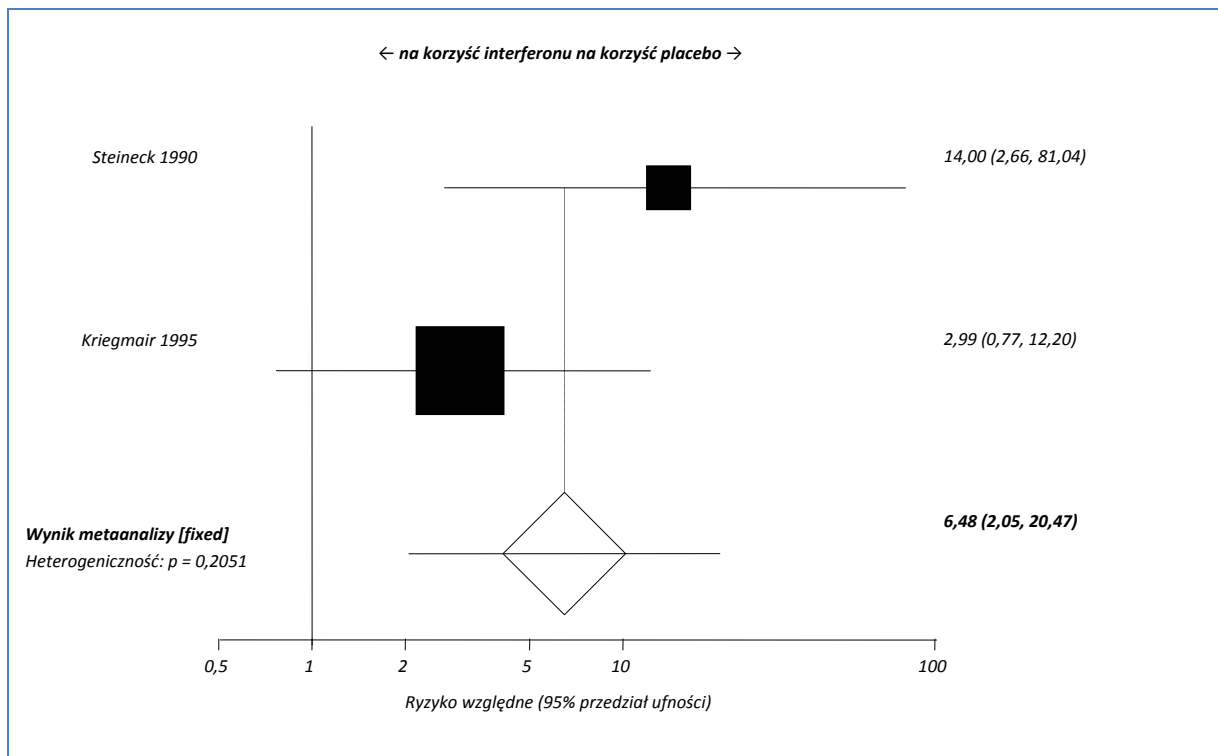
Badanie	Interferon			Kontrola			Ryzyko względne RR (95% CI)
	N	n	%	N	n	%	
Jakikolwiek stopień ciężkości							
<i>Steineck 1990</i>	30	14	47,0%	30	1	3,0%	14,0 (2,66; 81,04); NNH = 3 (2; 5)
<i>Kriegmair 1995</i>	41	7	17,1%	35	2	5,7%	2,99 (0,77; 12,20)
3. lub 4. stopnia							
<i>Kriegmair 1995</i>	41	0	0,0%	35	0	0,0%	-

Leukopenia bez względu na stopień ciężkości: W obu badaniach, w grupie interferonu leukopenia występowała znacznie częściej (47,0% oraz 17,1% pacjentów w badaniach *Steineck 1990* i *Kriegmair 1995*) niż w grupie kontrolnej (3,0% oraz 5,7%, odpowiednio). W badaniu *Steineck 1990* ryzyko wystąpienia tego działania niepożądanego było 14-krotnie wyższe w grupie interferonu: RR = 14,0 (95% CI: 2,66; 81,04) i wynik ten osiągnął znamienność statystyczną. Lecząc 3 pacjentów interferonem, należy spodziewać się wystąpienia 1 przypadku leukopenii więcej niż w przypadku braku takiego leczenia – NNH = 3 (95% CI: 2; 5). W przypadku drugiego badania, obserwowane różnice nie osiągnęły znamienności statystycznej: RR = 2,99 (95% CI: 0,77; 12,20).

Leukopenia w 3. lub 4. stopniu ciężkości: W żadnej z grup badania *Kriegmair 1995* nie zaobserwowano przypadków tego działania niepożądanego.

Wykorzystując dane z obu badań, przeprowadzono metaanalizę danych dla ryzyka wystąpienia leukopenii, której wyniki przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 46. Metaanaliza ryzyka wystąpienia leukopenii, interferon vs kontrola, badania Steineck 1990 oraz Kriegmair 1995.



Stosowanie interferonu wiąże się z ponad 6-krotnie większym ryzykiem wystąpienia leukopenii, niż w przypadku leczenia kontrolnego – ryzyko względne wystąpienia tego działania niepożądanego wyniosło 6,48 (95% CI: 2,05; 20,47); wynik ten był znamieny statystycznie ($p = 0,0015$). Wskaźnik NNH wyniósł 4 (95% CI: 3; 8), a więc lecząc 4 pacjentów interferonem zamiast kontrolą należy oczekiwać jednego dodatkowego przypadku leukopenii. Ponieważ heterogeniczność danych wykorzystanych w metaanalizie była istotna statystycznie ($p = 0,2051$), obliczenia przeprowadzono wykorzystując model efektów stałych.

4.4.5.14 Trombocytopenia

Trombocytopenię rozpatrywano jako działanie niepożądane w trzech badaniach: *Steineck 1990*, *Kriegmair 1995* oraz *PERCY (Negrier 2007)*. W przypadku publikacji *Negrier 2007* oceniano jedynie działania niepożądane w stopniu ciężkości 3. lub 4. (wg kryteriów CTC). W badaniu *Steineck 1990* wprowadzono własny system stopniowania ciężkości anemii, natomiast w badaniu *Kriegmair 1995* przedstawiono taki podział wg kryteriów WHO. Wyniki uzyskane z tych badań przedstawiono w tabeli poniżej; dla każdego z porównań wyliczono ryzyko względne wystąpienia anemii, a w przypadku istotnego wyniku również wskaźnik NNT/NNH. Istotne statystycznie wyniki zaznaczono za pomocą pogrubionej czcionki.

Tabela 126. Ryzyko wystąpienia trombocytopenii wśród pacjentów otrzymujących interferon, w porównaniu do kontroli.

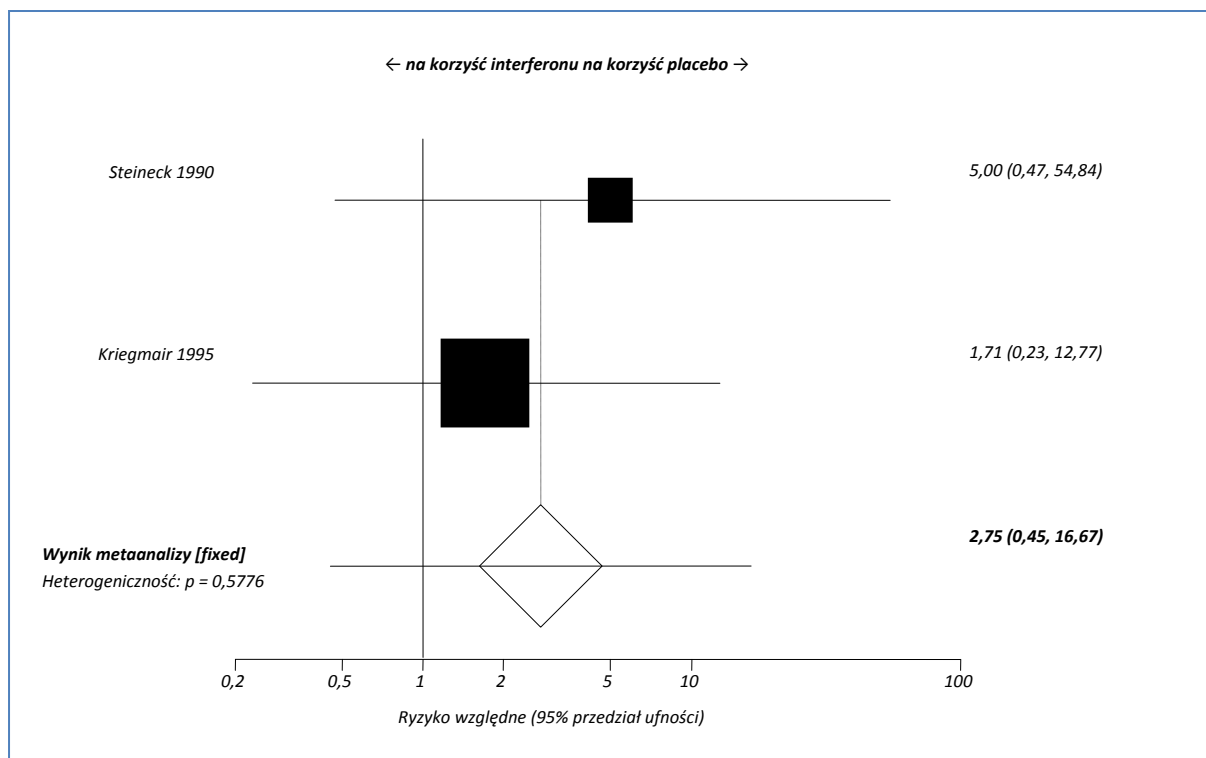
Badanie	Interferon			Kontrola			Ryzyko względne RR (95% CI)
	N	n	%	N	n	%	
Jakikolwiek stopień ciężkości							
<i>Steineck 1990</i>	30	2	7,0%	30	0	0,0%	5,00 (0,47; 54,84)
<i>Kriegmair 1995</i>	41	2	4,9%	35	1	2,3%	1,71 (0,23; 12,77)
3. lub 4. stopnia							
<i>PERCY</i>	122	0	0,0%	121	0	0,0%	-

Leukopenia bez względu na stopień ciężkości: W badaniu *Steineck 1990* odnotowano więcej przypadków anemii bez względu na stopień ciężkości w grupie interferonu, w porównaniu do grupy placebo (w której nie odnotowano żadnego przypadku tego działania niepożądanego) – 7,0% vs 0,0%, podobnie było w badaniu *Kriegmair 1995*, gdzie trombocytopenię obserwowano u 4,9% pacjentów z grupy interferonu oraz 2,3% z grupy placebo. W obu badaniach obserwowane różnice nie były jednak znamienne statystycznie – RR = 5,0 (95% CI: 0,47; 54,84) dla badania *Steineck 1990*, oraz RR = 1,71 (95% CI: 0,23; 12,77) w badaniu *Kriegmair 1995*.

Leukopenia w 3. lub 4. stopniu ciężkości: W żadnej z grup badania *PERCY (Negrier 2007)* nie zaobserwowano przypadków tego działania niepożądanego.

Na wykresie poniżej przedstawiono wyniki metaanalizy przeprowadzonej dla porównania ryzyka wystąpienia anemii w jakimkolwiek stopniu ciężkości u pacjentów otrzymujących interferon w porównaniu do grupy kontrolnej.

Wykres 47. Metaanaliza ryzyka wystąpienia trombocytopenii, interferon vs kontrola, badania Steineck 1990 oraz Kriegmair 1995.



Metaanaliza nie wykazała istotnych różnic w ryzyku wystąpienia trombocytopenii przy stosowaniu terapii interferonem, w porównaniu do kontroli – ryzyko względne wystąpienia tego działania niepożądanego pomiędzy grupami wyniosło 2,75 (95% 0,45; 16,67) i wynik ten nie był istotny statystycznie ($p = 0,2712$). Ponieważ heterogeniczność danych użytych w obliczeniach nie była istotna statystycznie ($p = 0,5776$), w metaanalizie posłużono się modelem efektów stałych.

4.4.5.15 Neutropenia

Neutropenię opisano w badaniach *Pyrhönen 1999* oraz *PERCY (Negrier 2007)*, i w obu tych badaniach przedstawiono informację tylko dla neutropenii w stopniu 3. lub 4., jednak kryteria określenia stopnia ciężkości nie były jednakowe: w przypadku badania *Pyrhönen 1999* stosowano kryteria WHO, natomiast w drugim badaniu – kryteria CTC. Wyniki oceny neutropenii z obu badań przedstawiono w tabeli poniżej, wraz z wyliczonym ryzykiem względnym oraz wskaźnikiem NNT/NNH. Istotne statystycznie wyniki zaznaczono pogrubioną czcionką.

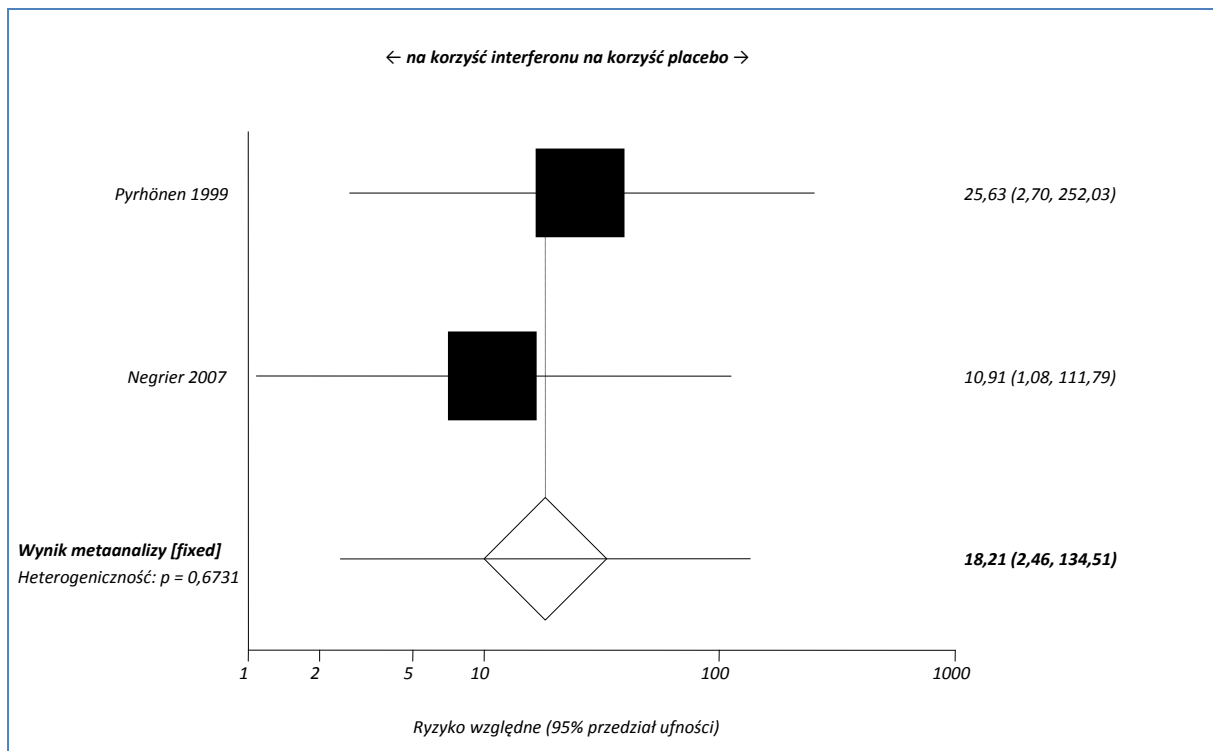
Tabela 127. Ryzyko wystąpienia neutropenii 3. lub 4. stopnia wśród pacjentów otrzymujących interferon, w porównaniu do kontroli.

Badanie	Interferon			Kontrola			Ryzyko względne RR (95% CI)
	N	n	%	N	n	%	
3. lub 4. stopnia							
<i>Pyrhönen 1999</i>	79	12	15,2%	81	0	0,0%	25,63 (2,70; 252,03); NNH = 7 (5; 12)
<i>PERCY</i>	122	5	4,1%	121	0	0,0%	10,91 (1,08; 111,79); NNH = 25 (10; 57)

W obu badaniach częstość występowania neutropenii była większa w grupie otrzymującej interferon w porównaniu do placebo – 15,2% vs 0,0% oraz 4,1% vs 0,0%, jednak odsetek pacjentów otrzymujących interferon, u których wystąpiła neutropenia był dużo wyższy w badaniu *Pyrhönen 1999*, w porównaniu z drugim badaniem. Ryzyko wystąpienia neutropenii 3. lub 4. stopnia (wg WHO) było ponad 24-krotnie wyższe w grupie interferonu, w przypadku badania *Pyrhönen 1999*: RR = 25,63 (95% CI: 2,70; 252,03), co było znamienym statystycznie wynikiem. Lecząc 7 pacjentów interferonem należy spodziewać się wystąpienia neutropenii u 1 pacjenta więcej niż w przypadku nie stosowania takiego leczenia – NNH = 7 (95% CI: 5; 12). W badaniu *PERCY (Negrier 2007)* ryzyko wystąpienia tego działania niepożądanego było również znamienne wyższe w grupie interferonu: RR = 10,91 (95% CI: 1,08; 111,7); wynik był istotny statystycznie. W świetle tego badania, lecząc 25 pacjentów interferonem ryzykujemy wystąpienie neutropenii u 1 pacjenta więcej niż w przypadku braku leczenia tym lekiem: NNH = 25 (95% CI: 10; 57).

Wykorzystując dane z obu badań, przeprowadzono metaanalizę ryzyka wystąpienia neutropenii w 3. lub 4. stopniu ciężkości, której wyniki przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 48. Metaanaliza ryzyka wystąpienia neutropenii, interferon vs kontrola, badania Pyrhönen 1999 oraz PERCY (Negrier 2007).



Wynik metaanalizy wskazuje na ponad 18-krotnie większe ryzyko wystąpienia neutropenii w 3. lub 4. stopniu ciężkości w grupie otrzymującej interferon – ryzyko względne dla tego zdarzenia wyniosło 18,21 (95% CI: 2,46; 134,51) i wynik ten był statystycznie znamieny ($p = 0,0045$). Obliczono również wskaźnik NNH, który wyniósł 12 (95% CI: 8; 23), co oznacza, że lecząc interferonem zamiast kontrolą 12 pacjentów należy spodziewać się wystąpienia jednego dodatkowego przypadku działania niepożądanego w postaci neutropenii 3. lub 4. stopnia. W obliczeniach posłużono się modelem efektów stałych, gdyż heterogeniczność danych wejściowych nie była istotna statystycznie ($p = 0,6731$).

4.5 Sunitynib vs interferon (I linia) – porównanie bezpośrednie

4.5.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej odnaleziono jedno międzynarodowe, wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją – *Motzer 2007*, opisane w publikacjach *Motzer 2007* (która prezentuje wyniki osiągnięte podczas drugiej zaplanowanej analizy pośredniej - *interim*), oraz *Motzer 2009* (ostateczne wyniki analizy przeżycia oraz uaktualnione wyniki dla pozostałych punktów końcowych, dodatkowe dane zaprezentowano w doniesieniu konferencyjnym *Negrier 2008*), w którym sunitynib porównywano z interferonem alfa-2a. Oba leki zostały zastosowane jako leczenie I linii przerzutowego raka nerki, z komponentą jasnokomórkową w badaniu histologicznym. W badaniu tym nie zostało zastosowane zaślepienie, przeprowadzono je w 101 ośrodkach w Australii, Brazylii, Kanadzie, Europie i USA. Publikacje *Cella 2008* oraz *Cella 2010* dotyczyły oceny jakości życia w tej próbie klinicznej. Randomizacji dokonano w warstwach zależnie od stężenia dehydrogenazy mleczanowej, stopnia sprawności ECOG i nefrektomii. Proces randomizacji był poprawny i został opisany przez autorów. Odnaleziono również doniesienie konferencyjne *Patil 2010* oraz publikację *Patil 2012*, prezentujące wyniki analizy czasu przeżycia bez progresji choroby lub toksyczności dopasowane pod względem toksyczności (analiza TWIST) u chorych z badania *Motzer 2007*.

Tabela 128. Sunitynib – charakterystyka metodyki badań klinicznych.

Badanie	RCT	Cel badania	Zaślepienie	Okres obserwacji	Grupa kontrolna	Punkta-cja Jadad	Klasyfika-cja AOTM	Liczba ośrodków	Spon-sor
<i>Motzer 2007 (Motzer 2007, Motzer 2009, Cella 2008, Cella 2010, Patil 2010, doniesienie konferencyjne Negrier 2008, Patil 2012)</i>	Tak	wykazanie wyższości sunitynibu nad interferonem	brak	Randomizacja: Sierpień 2004 – październik 2005.	Interfe-ron α-2a	3	II A	101	Pfizer

W lutym 2006 dokonano zmiany protokołu badania, za zgodą niezależnej komisji nadzorującej, umożliwiając pacjentom, u których nastąpiła progresja choroby, przejście z grupy interferonu do grupy otrzymującej sunitynib.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową ocenę jakości analizowanego badania według skali Jadad, a w kolejnej tabeli zamieszczono szczegółowe informacje dotyczące utraty chorych w tym badaniu wraz z przyczyną przedwczesnego zakończenia leczenia.

Tabela 129. Wynik oceny jakości badania Motzer 2007 według skali Jadad.

Badanie	Poprawny sposób randomizacji	Opis randomizacji	Zaślepienie	Opis zaślepienia	Informacja o utracie pacjentów z badania
Motzer 2007	Tak	Randomizację w badaniu przeprowadzono blokowo (bloki po 4 pacjentów) i warstwami ze względu na wyjściowy poziom dehydrogenazy mleczanowej (> 1,5 vs ≤ 1,5 x górna granica wartości prawidłowej), stopnie sprawności ECOG (0 vs 1) i wcześniejszą nefrektomię (tak vs nie)	Brak	-	Tak

Badanie *Motzer 2007* było próbą z randomizacją i w publikacji zamieszczono pełny opis zastosowanej metody losowego przydzielenia pacjentów do analizowanych grup (randomizacja blokowa, w warstwach), a także przedstawiono przepływ chorych w badaniu (informacje o przedwczesnym zakończeniu leczenia wraz z przyczynami zestawiono w tabeli poniżej) – ponieważ jednak w badaniu nie zastosowano zaślepienia, otrzymało ono 3 punkty w skali Jadad.

Tabela 130. Utrata chorych w badaniu Motzer 2007 wraz z przyczyną; sunitynib vs interferon.

Przyczyna przedwczesnego zakończenia leczenia	Sunitynib (N = 375)	Interferon (N = 360*)
Progresja choroby	92 (24,5%**)	170 (47,2%**)
Działania niepożądane	30 (8,0%**)	47 (13,1%**)
Wycofanie zgody na udział w badaniu	4 (1,1%**)	16 (4,4%**)
Złamanie zasad protokołu badania	1 (0,3%**)	1 (0,3%**)

* początkowo przypisano do grupy interferonu 375 chorych, jednak leczenie otrzymało tylko 360, gdyż 15 chorych wycofało zgodę na udział w badaniu;

** obliczono na podstawie dostępnych danych.

4.5.2 Charakterystyka populacji

4.5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badań

Populację włączoną do badania *Motzer 2007* stanowili pacjenci obu płci, ≥ 18 rż. z przerzutowym rakiem nerki, potwierdzonym histologicznie, z komponentą jasnokomórkową. Pacjenci nie mogli otrzymać wcześniej leczenia systemowego związanego z tą chorobą – I linia leczenia. Wśród pozostałych kryteriów włączenia, autorzy badania *Motzer 2007* wymieniają obecność mierzalnej zmiany, ocena sprawności na poziomie 0 lub 1 wg kryteriów ECOG (z ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*), a także prawidłowa funkcja układu krwiotwórczego, krzepnięcia, serca, nerek i wątroby. Do kry-

teriów wykluczenia zaliczono występowanie przerzutów do mózgu, niekontrolowanego nadciśnienia tętniczego, poważnych zdarzeń sercowych lub choroby w okresie 12 miesięcy poprzedzających rekrutację do badania. Od wszystkich pacjentów uzyskano pisemną zgodę na udział w badaniu.

4.5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie wyjściowych charakterystyk pacjentów włączonych do analizowanego badania.

Tabela 131. Sunitynib – wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna włączonych pacjentów, badanie Motzer 2007.

Cecha	Sunitynib	Interferon α-2a
Liczba pacjentów	375	375
Liczba mężczyzn (%)	267 (71,0%)	269 (72,0%)
Wiek (mediana i zakres)	62 (27-87)	59 (34-85)
Wskaźnik sprawności ECOG = 0 (%)	231 (62,0%)	229 (61,0%)
Wcześniejsza radioterapia (%)	53 (14,0%)	54 (14,0%)
Nefrektomia (%)	340 (91,0%)	335 (89,0%)
Liczba ognisk choroby ≥3 (%)	214 (57,0%)	191 (51,%)
Niekorzystna klasyfikacja ryzyka wg MSKCC (%)*	23 (6,0%)	25 (7,0%)

* obecność co najmniej trzech z 5 czynników ryzyka (brak danych dla 17 pacjentów z grupy interferonu)

W badaniu uwzględniono łącznie 750 pacjentów, po 375 w grupie sunitynibu i IFN alfa-2a. Wszyscy w grupie sunitynibu otrzymali co najmniej jedną dawkę leku, w grupie interferonu 15 pacjentów (4%) wycofało zgodę na udział w leczeniu przed rozpoczęciem terapii, zatem 360 otrzymało co najmniej jedną dawkę leku.

Większość pacjentów stanowili mężczyźni (71,5%), mediana wieku wyniosła ok. 60,5 lat. Blisko 90% pacjentów przeżyło wcześniejszą nefrektomię, u ponad połowy (61,5%) ocena sprawności wg ECOG nie wskazywała na występowanie ograniczeń w stosunku do stanu sprzed początku choroby. Niewielki odsetek (6,5%) wykazywał niekorzystną klasyfikację ryzyka (obecność ≥ 3 czynników w skali MSKCC). Grupy po randomizacji były dobrze zbalansowane pod kątem charakterystyk demograficznych i klinicznych.

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

Sunitynib podawano doustnie w cyklach sześciotygodniowych, w dawce 50 mg raz dziennie, niezależnie od posiłków, przez cztery tygodnie, po czym następowały dwa tygodnie przerwy w leczeniu. Interferon α -2a podawano podskórnie trzy razy w tygodniu, zaczynając od dawki 3 MU (mln jednostek) podawaną przez pierwszy tydzień, następnie w dawce 6 MU przez drugi tydzień, aż do dawki 9 MU podawanych po drugim tygodniu leczenia. Istniała możliwość zmniejszenia dawki sunitynibu do 37,5 mg, a następnie do 25 mg na dobę lub dawki IFN α -2a (do 6 MU a następnie do 3 MU podawanych trzy razy w ciągu tygodnia) w sytuacji wystąpienia działań niepożądanych, w zależności od ich rodzaju i natężenia, zgodnie z zapisami w protokole. Leczenie kontynuowano do wystąpienia progresji choroby, nietolerowanych działań niepożądanych lub wycofania zgody na udział w badaniu. Szczegóły dotyczące interwencji podawanych w próbie *Motzer 2007* podano w poniższej tabeli.

Tabela 132. Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane; sunitynib vs interferon; badanie *Motzer 2007*.

Badanie	Interwencja	Kontrola	Dodatkowe leczenie
<i>Motzer 2007</i>	Interwencję stanowiło podanie sunitynibu 50 mg raz dziennie przez 4 tygodnie, potem 2 tygodnie przerwy w leczeniu (cykl 6 tygodniowy).	Kontrolę stanowił IFN alfa-2a podawany w następujący sposób: I tydzień: 3 MU s.c. trzy razy w tygodniu. II tydzień: 6 MU s.c. trzy razy w tygodniu. Następnie: 9 MU s.c. trzy razy w tygodniu, gdy dawka tolerowana.	Nie sprecyzowano.

Autorzy badania *Motzer 2007* nie przedstawili szczegółów dotyczących możliwości stosowania dodatkowego leczenia.

4.5.4 Skuteczność kliniczna

W badaniu *Motzer 2007* pacjenci poddani randomizacji zostali uwzględnieni w ocenie przeżycia wolnego od progresji choroby (*intention-to-treat*), natomiast ci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leków zostali włączeni do analizy bezpieczeństwa. Podczas drugiej przeprowadzonej analizy danych, która została opisana w publikacji *Motzer 2007*, wartość mediany czasu trwania leczenia wyniosła 6 miesięcy (zakres 1-15) w grupie sunitynibu i 4 miesiące (zakres 1-13) wśród pacjentów stosujących interferon α -2a. Leczenie kontynuowało 248 pacjentów (66%) w grupie sunitynibu i 126 (34%) w grupie interferonu.

W badaniu tym głównym ocenianym punktem końcowym było przeżycie wolne od progresji choroby. Dodatkowymi punktami końcowymi były natomiast: obiektywna odpowiedź na leczenie, przeżycie całkowite, jakość życia i bezpieczeństwo.

W publikacji *Motzer 2009* przedstawiono uaktualnione dane dla ocenianych punktów końcowych, zebrane gdy mediana czasu leczenia wyniosła 11 miesięcy (zakres: < 1; 41) w grupie sunitynibu oraz 4 miesiące (zakres: < 1; 40) w grupie otrzymującej interferon. Podczas tej oceny leczenie kontynuowało 52 pacjentów (14,0%) w grupie sunitynibu oraz 6 pacjentów (2,0%) w grupie interferonu.

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

4.5.4.1 Przeżycie całkowite

Przeżycie całkowite było dodatkowym punktem badania *Motzer 2007*, i zostało ocenione za pomocą metody Kaplana-Meiera. W przypadku publikacji *Motzer 2007* przedstawiono wyniki zaplanowanej analizy wstępnej dla tego punktu końcowego (została zaplanowana na 15 listopada 2005 roku); w przypadku tej analizy wartość mediany przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w żadnej z grup, natomiast w publikacji *Motzer 2009* przedstawiono ostateczne wyniki dla analizy przeżycia całkowitego.

Tabela 133. Przeżycie całkowite; sunitynib vs interferon; badanie *Motzer 2007*.

Publikacja	Sunitynib	Interferon α -2a
Liczba pacjentów		
<i>Motzer 2007</i>	375	375
<i>Motzer 2009</i>		
Mediana całkowitego przeżycia, w miesiącach		
<i>Motzer 2007</i>	b.d.	b.d.
<i>Motzer 2009</i>	26,4 (23,0; 32,9)	21,8 (17,9; 26,9)
Hazard względny HR (95% CI); p		
<i>Motzer 2007</i>	0,65 (0,45; 0,94); p = 0,02*	
<i>Motzer 2009</i>	0,821 (0,673; 1,001); p = 0,051	

* Wynik statystycznie nieistotny zgodnie z kryteriami dla analizy *interim*.

W przypadku danych podanych w publikacji *Motzer 2007*, w grupie sunitynibu zmarło 13% pacjentów, natomiast w grupie interferonu – 17%. Przeżycie było wyższe w grupie sunitynibu: HR = 0,65

(95% CI: 0,45; 0,94), niemniej wartość nie osiągnęła poziomu istotności zgodnie z kryteriami O'Briena-Fleminga dla drugiego pomiaru w ramach analizy typu *interim*.

Ostateczne wyniki analizy przeżycia całkowitego przedstawiono w publikacji *Motzer 2009*. Do czasu przeprowadzenia analizy zmarło 200 pacjentów otrzymujących sunitynib (50,7%) oraz tyle samo w grupie otrzymującej interferon. Mediana przeżycia całkowitego była wyższa w grupie otrzymującej sunitynib w porównaniu do interferonu: 26,4 vs 21,8 miesiąca. Obserwowane różnice w przeżyciu nie były jednak istotne – hazard względny wystąpienia zgonu w danym punkcie czasowym wyniósł 0,821 (95% CI: 0,673; 1,001) i nie był znamieny statystycznie, choć zbliżał się do granicy istotności ($p = 0,051$ w przypadku testu log-rank). W przypadku analizy za pomocą testu log-rank z wykorzystaniem stratyfikacji ze względu na stężenie dehydrogenazy mleczanowej, status wg ECOG oraz wcześniejszej nefrektomii, wartość HR dla tego punktu końcowego wyniosła 0,818 (95% CI: 0,669; 0,999); i była istotna statystycznie, choć wynik ten również zbliżał się do granicy istotności statystycznej ($p = 0,049$).

W publikacji *Motzer 2009* przeprowadzono również dodatkową analizę, której celem była ocena wpływu czynników wyjściowych na przeżycie całkowite. Czynniki wyjściowe mające istotny statystycznie wpływ na przeżycie całkowite zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 134. Analiza hazardu względnego dla przeżycia całkowitego z uwzględnieniem różnic w czynnikach wyjściowych pacjentów, sunitynib vs interferon, publikacja Motzer 2009.

Czynnik wyjściowy	HR (95% CI); p
Leczenie (sunitynib vs interferon)	0,764 (0,632; 0,936); p = 0,0096
Stan sprawności wg ECOG (0 vs 1)	0,515 (0,417; 0,636); p < 0,0001
Poziom hemoglobiny (\geq vs < dolnego limitu normy)	0,504 (0,401; 0,634); p < 0,0001
Czas od diagnozy do leczenia (\geq vs < 1 roku)	0,574 (0,461; 0,715); p < 0,0001
Poziom wapnia (skorygowany) (\geq vs < 10 mg/dl)	0,466 (0,327; 0,664); p < 0,0001
Poziom fosfatazy alkalicznej (\geq vs < górnego limitu normy)	0,676 (0,542; 0,844); p = 0,0005
Poziom dehydrogenazy mleczanowej (\geq vs < 1,5x górnego limitu normy)	0,500 (0,337; 0,742); p = 0,0006
Liczba miejsc przerzutowych (1 vs \geq 2)	0,664 (0,503; 0,876); p = 0,0037

W publikacji *Motzer 2009* podano też hazard względny wyliczony z uwzględnieniem przechodzenia pacjentów z grupy interferonu do grupy sunitynibu. W przypadku cenzorowania 25 pacjentów zmie-

niających leczenie, mediany przeżycia całkowitego wyniosły 26,4 vs 20,0 miesiąca odpowiednio dla grupy sunitynibu oraz interferonu. Obserwowane różnice pomiędzy grupami były znamienne: hazard względny zgonu w danym punkcie czasowym był niższy w grupie otrzymującej sunitynib – HR = 0,808 (95% CI: 0,661; 0,987); wynik był istotny statystycznie (p = 0,036).

W badaniu przeprowadzono również eksploracyjną analizę w podgrupie pacjentów nie otrzymujących dalszego leczenia po zakończeniu badania. W podgrupie tej mediana całkowitego przeżycia wyniosła 28,1 miesiący w grupie sunitynibu oraz 14,1 miesiący w grupie interferonu, HR = 0,647 (95% CI: 0,483; 0,870).

4.5.4.2 Przeżycie wolne od progresji choroby

Przeżycie wolne od progresji choroby definiowano jako czas od randomizacji do pierwszego przypadku udokumentowanej obiektywnej progresji choroby lub wystąpienia zgonu. Był to główny punkt końcowy oceniany zgodnie z *intention-to-treat analysis*. Oceny dokonywano centralnie w sposób zaślepiony, a także przez badaczy w danym ośrodku.

Tabela 135. Przeżycie wolne od progresji choroby; sunitynib vs interferon; badanie Motzer 2007.

Publikacja	Sunitynib	Interferon α-2a
Liczba pacjentów		
Motzer 2007	375	375
Motzer 2009		
Mediana przeżycia bez progresji, w miesiącach (95% CI)		
Motzer 2007	11 (8,0; 14,0)* 11 (10,0; 12,0)**	4 (4,0; 5,0)* 5 (4,0; 6,0)**
Motzer 2009	11 (11,0; 13,0)	5 (4,0; 6,0)
Hazard względny HR (95% CI); p		
Motzer 2007	0,42* (0,33; 0,52); p < 0,001	0,42** (0,32; 0,54); p < 0,001
Motzer 2009	0,539 (0,451; 0,643); p < 0,001	

* Ocena przez autorów badania;

** Ocena przez niezależną komisję.

Wartość mediany czasu przeżycia wolnego od progresji choroby, wg oceny przeprowadzonej przez niezależnych radiologów była ponad dwukrotnie wyższa w grupie sunitynibu: 11 miesięcy (95% CI: 10,0; 12,0) w porównaniu do grupy interferonu alfa-2a: 5 miesięcy (95% CI: 4,0; 6,0). Wynik jest sta-

tystycznie istotny: HR = 0,42 (95% CI: 0,32; 0,54); $p < 0,001$. Wyniki te znalazły również potwierdzenie w ocenie dokonywanej przez badaczy w danym ośrodku. W tym przypadku mediana czasu przeżycia bez progresji w grupie sunitynibu wyniosła 11 miesięcy (95% CI: 8,0; 14,0), natomiast w grupie interferonu: 4 miesiące (95% CI: 4,0; 5,0). Wynik jest również statystycznie znamieny: HR = 0,42 (95% CI: 0,33-0,52); $p < 0,001$.

Wartość mediany czasu przeżycia wolnego od progresji choroby, oceniona była także w 3 podgrupach uwzględniających czynniki prognostyczne (korzystne, umiarkowane, niekorzystne). W grupie o korzystnym rokowaniu, mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby nie została osiągnięta w przypadku sunitynibu, natomiast w grupie interferonu alfa-2a wyniosła 8 miesięcy: HR=0,37 (95% CI: 0,21; 0,64). W grupie pośredniej, mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w przypadku sunitynibu wyniosła 11 miesięcy, a w przypadku interferonu alfa-2a – 4 miesiące: HR = 0,39 (95% CI: 0,28; 0,54). W grupie o niekorzystnych czynnikach prognostycznych, mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w przypadku sunitynibu wyniosła 4 miesiące, a w przypadku interferonu alfa-2a – 1 miesiąc: HR = 0,53 (95% CI: 0,23; 1,23). W każdej grupie wartość mediany czasu przeżycia wolnego od progresji choroby była wyższa w przypadku sunitynibu aniżeli interferonu alfa-2a.

Uaktualnione dane na temat tego punktu końcowego przedstawiono w publikacji *Motzer 2009*. Mediany przeżycia bez progresji wyniosły 11,0 vs 5,0 miesiąca. Obserwowane różnice były statystycznie istotne – hazard względny wystąpienia zgonu w danym punkcie czasowym wyniósł 0,539 (95% CI: 0,451; 0,643); wynik ten był istotny statystycznie ($p < 0,001$).

Dodatkowo w doniesieniu konferencyjnym *Patil 2010* przedstawiono wyniki analizy TWIST, wykonanej dla chorych z badania *Motzer 2007*. Zmęczenie/Astenię obserwowano u 57 pacjentów otrzymujących sunitynib oraz u 44 otrzymujących interferon, przez czas o medianie 17 vs 13 dni odpowiednio dla obu grup, jednak czas bez progresji choroby był znacznie dłuższy w przypadku sunitynibu (480 vs 156 dni). Ponadto u pacjentów otrzymujących sunitynib obserwowano nadciśnienie ($n = 41$) lub biegunkę ($n = 31$) przez okres którego mediana wyniosła odpowiednio 22 oraz 12 dni, przy czym mediana czasu do wystąpienia progresji choroby dla tych pacjentów wyniosła odpowiednio 435 oraz 441 dni. Podobną tendencję obserwowano w przypadku zapalenia skóry/zespołu ręka stopa, czy występowania nudności/wymiotów. Wśród chorych otrzymujących interferon odnotowano częstsze występowanie depresji ($n = 5$), z medianą czasu do wystąpienia progresji choroby 71 dni. Pomimo częstszego występowania niektórych działań niepożądanych w grupie sunitynibu, czas ich występowania jest znacznie niższy w porównaniu do czasu bez progresji choroby. Przeżycie bez progresji choroby dopasowane pod względem toksyczności było wyższe w grupie sunitynibu niż interferonu.

W publikacji *Patil 2012* podano dodatkowo, że średnia liczba dni w ciągu których chorzy doświadczali działań niepożądanych 3. lub 4. stopnia była od 27 dni większa w grupie sunitynibu, w porównaniu do interferonu (95% CI: 18; 37). Średni czas bez objawów progresji choroby lub toksyczności leczenia był o 151 dni większy w grupie sunitynibu, w porównaniu do interferonu (95% CI: 118; 180), natomiast średni czas w którym chorzy przebywali w stanie nawrotu choroby był o 96 dni mniejszy (95% CI: -126; -56).

4.5.4.3 Odpowiedź na leczenie

Odpowiedź na leczenie na podstawie kryteriów *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST)* oceniana była przez badaczy w danym ośrodku, oraz przez niezależnych radiologów poddanych zaślepieniu. W przypadku publikacji *Motzer 2009*, przedstawiono jedynie ocenę odpowiedzi na leczenie wykonaną przez badaczy, gdyż niezależna komisja oceniająca odpowiedź na leczenie zakończyła działalność we wrześniu 2007 roku (ponieważ osiągnięto główny punkt końcowy, którym było przeżycie bez progresji). W publikacji *Motzer 2007* uwzględniano pacjentów z wyjściowym pomiarem guza, różnice w liczbie pacjentów ocenionych w poszczególnych ośrodkach oraz centralnie są spowodowane sytuacją, że w momencie przeprowadzania analizy wyniki, obrazowania dla 88 pacjentów nie zostały wysłane do centrali lub były dostępne, ale nie zostały ocenione.

Tabela 136. Ocena odpowiedzi na leczenie; sunitynib vs interferon; badanie Motzer 2007 (Motzer 2007, Motzer 2009).

Parametr	Sunitynib			Interferon			OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%		
Motzer 2007, ocena przez niezależną komisję								
Odpowiedź całkowita	0	335	0,0%	0	327	0,0%	-	-
Odpowiedź częściowa	103	335	31,0%	20	327	6,0%	6,81 (4,04; 11,94)	NNT = 5 (4; 6)
Choroba stabilna	160	335	48,0%	160	327	49,0%	0,95 (0,70; 1,31)	-
Progresja choroby lub stan niemożliwy do określenia	72	335	21,0%	147	327	45,0%	0,34 (0,23; 0,48)	NNT = 5 (4; 7)
Motzer 2007, ocena przez badaczy								
Odpowiedź całkowita	1	374	< 1,0%	0	373	0,0%	7,37* (0,15; 371,39)	-
Odpowiedź częściowa	136	374	36,0%	33	373	9,0%	5,89 (3,84; 9,20)	NNT = 4 (4; 5)

Parametr	Sunitynib			Interferon			OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%		
<i>Choroba stabilna</i>	160	374	48,0%	213	373	57,0%	0,56 (0,42; 0,76)	-
<i>Progresja choroby lub stan niemożliwy do określenia</i>	61	374	16,0%	127	373	34,0%	0,38 (0,26; 0,54)	NNT = 6 (5; 9)
Motzer 2009								
<i>Odpowiedź całkowita</i>	11	375	3,0%	4	375	1,0%	2,80 (0,82; 12,16)	-
<i>Odpowiedź częściowa</i>	165	375	44,0%	42	375	11,0%	6,23 (4,20; 9,33)	NNT = 4 (3; 4)
<i>Choroba stabilna</i>	150	375	40,0%	202	375	54,0%	0,57 (0,42; 0,77)	-
<i>Progresja choroby</i>	26	375	7,0%	69	375	18,0%	0,33 (0,20; 0,54)	NNT = 9 (7; 15)
<i>Stan niemożliwy do określenia</i>	23	375	6,0%	58	375	15,0%	-	-

* Obliczenia wykonano wykorzystując metodę Peto.

W przypadku publikacji *Motzer 2007*, w której przedstawiono wyniki z drugiej zaplanowanej analizy, przedstawiono ocenę odpowiedzi na leczenie przeprowadzoną zarówno przez niezależną komisję, jak i eksperymentatorów prowadzących badanie. Obie oceny były zgodne co do odpowiedzi częściowej oraz progresji choroby (lub niemożności określenia stanu choroby): więcej pacjentów w grupie otrzymującej sunitynib uzyskiwało częściową odpowiedź na leczenie w porównaniu do placebo, i odsetki te wyniosły 31,0% vs 6,0% w przypadku oceny niezależnej, oraz 36,0% vs 9,0% w przypadku oceny przeprowadzonej przez badaczy. W obu przypadkach obserwowane różnice pomiędzy grupami w uzyskiwaniu odpowiedzi częściowej na leczenie były istotne statystycznie: w przypadku oceny niezależnej OR = 6,81 (95% CI: 4,04; 11,94), natomiast w przypadku oceny badaczy – OR = 5,89 (95% CI: 3,84; 9,20), oba wyniki były istotne statystycznie. Obliczone wskaźniki NNT wyniosły 5 (95% CI: 4; 6) oraz 4 (95% CI: 4; 5) dla obu ocen; oznacza to, że lecząc 4 lub 5 pacjentów sunitynibem, uzyskujemy częściową odpowiedź na leczenie u jednego pacjenta więcej niż w przypadku leczenia interferonem. Z kolei progresję choroby w obu przeprowadzonych ocenach obserwowano częściej w grupie otrzymującej interferon – 45,0% vs 21,0% w ocenie niezależnej, oraz 34,0% vs 16,0% w ocenie badaczy. Ryzyko wystąpienie progresji było niższe w grupie sunitynibu, i jego wartość była podobna w przypadku obu ocen: OR = 0,34 (95% CI: 0,23; 0,48) w ocenie niezależnej, oraz OR = 0,38 (95% CI: 0,26; 0,54) w ocenie badaczy, oba wyniki były istotne statystycznie. Wskaźniki NNT dla tych porównań wyniosły 5 (95% CI: 4; 7) oraz 6 (95% CI: 5; 9), więc lecząc 5 lub 6 pacjentów sunitynibem należy spo-

dziewać się braku progresji choroby u jednego pacjenta więcej niż w przypadku leczenia interferonem.

W publikacji *Motzer 2009* odpowiedź na leczenie uzyskiwało więcej pacjentów otrzymujących sunitynib. Całkowitą odpowiedź na leczenie uzyskało 3,0% pacjentów leczonych w tej grupie, podczas gdy w grupie interferonu jedynie 1,0%; obserwowane różnice nie były jednak istotne statystycznie. Znamienne różnice (na korzyść sunitynibu) stwierdzono w przypadku odpowiedzi częściowej na leczenie oraz progresji choroby. Częściową odpowiedź na leczenie uzyskiwało 44,0% pacjentów leczonych sunitynibem oraz 11,0% pacjentów leczonych interferonem, natomiast progresję choroby obserwowano u 7,0% pacjentów z grupy sunitynibu w porównaniu do 18,0% w grupie interferonu. Szansa wystąpienia odpowiedzi częściowej była ponad 6-krotnie wyższa w grupie otrzymującej sunitynib – OR = 6,23 (95% CI: 4,20; 9,33) i wynik był istotny statystycznie. Wskaźnik NNT wyniósł 4 (95% CI: 3; 4), co oznacza, że lecząc 4 pacjentów sunitynibem należy spodziewać się wystąpienia częściowej odpowiedzi na leczenie u jednego pacjenta więcej niż w przypadku terapii interferonem. Z kolei ryzyko wystąpienia progresji choroby było niższe o prawie 70% w przypadku leczenia sunitynibem – OR = 0,33 (95% CI: 0,20; 0,54), wynik był znamieny statystycznie. Wskaźnik NNT wyniósł 9 (95% CI: 7; 15), lecząc więc 9 pacjentów sunitynibem należy spodziewać się progresji choroby u jednego pacjenta mniej niż w przypadku leczenia interferonem.

4.5.4.3.1 Częstość ogólnych odpowiedzi

Częstość ogólnych odpowiedzi (zdefiniowana jako odsetek pacjentów uzyskujących zarówno całkowitą, jak i częściową odpowiedź na leczenie) została przedstawiona w badaniu *Motzer 2007* zarówno w ocenie niezależnej komisji, jak i samych badaczy. W przypadku danych z dłuższego okresu obserwacji, przedstawionych w publikacji *Motzer 2009*, przedstawiono jedynie wyniki oceny badaczy. W tabeli poniżej zestawiono liczbę pacjentów uzyskujących całkowitą odpowiedź na leczenie, wraz z obliczonym ilorazem szansy wystąpienia takiej odpowiedzi u pacjentów otrzymujących sunitynib w porównaniu do tych otrzymujących interferon. Istotne statystycznie wyniki zaznaczono pogrubioną czcionką, w przypadku znamienego statystycznie OR obliczano także wskaźnik NNT.

Tabela 137. Częstość ogólnej odpowiedzi; sunitynib vs interferon; badanie Motzer 2007.

Populacja	Sunitynib			Interferon			OR (95% CI)	NNT (95% CI)
	n	N	% (95% CI)	n	N	% (95% CI)		
Motzer 2007, ocena przez niezależną komisję	103	335	31,0%	20	327	6,0%	6,81 (4,04; 11,94)	NNT = 5 (4; 6)
Motzer 2007, ocena przez badaczy	137	374	37,0%	33	373	9,0%	5,96 (3,88; 9,30)	NNT = 4 (3; 5)
Motzer 2009	176	375	47,0% (42%; 52%*)	46	375	12,0% (9%; 16%*)	6,33 (4,32; 9,35); p < 0,000001*	NNT = 3 (3; 4)

* dane z doniesienia konferencyjnego Negrier 2008.

Zarówno wyniki zaprezentowane w badaniu głównym (publikacja *Motzer 2007*), jak i wyniki z dłuższego okresu obserwacji zaprezentowane w publikacji *Motzer 2009* wskazywały na częstsze występowanie ogólnej odpowiedzi na leczenie w grupie pacjentów otrzymujących sunitynib, w porównaniu do pacjentów, którzy leczeni byli interferonem. W przypadku publikacji *Motzer 2007*, zarówno ocena przeprowadzona przez niezależną komisję, jak i ocena wykonana przez badaczy wskazywały na większy odsetek pacjentów uzyskujących ogólną odpowiedź na leczenie w grupie sunitynibu, w porównaniu do interferonu: odpowiednio 31,0% vs 6,0% oraz 37,0% vs 9,0%; tendencja ta utrzymywała się również w dłuższym okresie obserwacji – w publikacji *Motzer 2009* 47,0% pacjentów z grupy sunitynibu uzyskało ogólną odpowiedź na leczenie, w porównaniu do 12,0% w grupie interferonu. Szansa wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie była około 6-krotnie wyższa w grupie sunitynibu, w porównaniu z grupą interferonu, zarówno w danych przedstawionych w publikacji *Motzer 2007* (ocena niezależna oraz badaczy), jak i w publikacji *Motzer 2009*. Ilorazy szans dla poszczególnych oszacowań (publikacja *Motzer 2007*; ocena niezależna oraz wykonana przez badaczy; a także publikacja *Motzer 2009*) wyniosły odpowiednio OR = 6,81 (95% CI: 4,04; 11,94); OR = 5,96 (95% CI: 3,88; 9,30) oraz OR = 6,33 (95% CI: 4,32; 9,35); wszystkie te wyniki były istotne statystycznie. Wskaźniki NNT wyniosły odpowiednio 5 (95% CI: 4; 6), 4 (95% CI: 3; 5) oraz 3 (95% CI: 3; 4), co oznacza, że lecząc 5, 4 lub 3 pacjentów sunitynibem, zyskamy obiektywną odpowiedź na leczenie u 1 pacjenta więcej niż w przypadku leczenia interferonem.

4.5.4.4 Jakość życia

Szczegóły dotyczące oceny jakości życia przedstawiono w osobnej publikacji – *Cella 2008*, natomiast uaktualnione wyniki dla tego punktu końcowego zaprezentowano w publikacji *Cella 2010*. Jakość życia oceniano za pomocą 3 kwestionariuszy: FACT-G (*Functional Assessment of Cancer Therapy – General*), FKSI-15 (*FACT-Kidney Symptom Index*) oraz *EuroQol Group's EQ-5D*. Pacjenci wypełniali

kwestionariusze w czasie wizyt kontrolnych, przed rozpoczęciem innych czynności, w 1 i 28 dniu każdego 42-dniowego cyklu oraz po zakończeniu badania. Kwestionariusz FACT-G służy do oceny jakości życia pacjentów chorujących na różnego typu nowotwory. Składa się on z 28 pytań podzielonych na 4 domeny: dobrostan fizyczny, rodzinny (społeczny), emocjonalny i funkcjonalny. Kwestionariusz FKSI-15 stosowany jest do oceny pacjentów z nowotworami nerki, zawiera 15 pytań, które mają 5 stopniową skalę odpowiedzi (0 = wcale; 4 = bardzo). Na potrzeby badania z kwestionariusza tego wyodrębniono 2 mierniki: FKSI-15 oraz FKSI-DRS. W FKSI-15 można uzyskać od 0 – 60 punktów, gdzie 0 oznacza najbardziej poważne symptomy i obawy, a 60-brak symptomów i obaw. Podskala FKSI-DRS odnosi się do 9 objawów związanych z rakiem nerki takich, jak: brak energii, zmęczenie, ból, ból kości, utrata wagi, duszność, kaszel, gorączka oraz krwimocz. Punktacja FKSI-DRS zawiera się między 0, co oznacza występowanie prawie wszystkich poważnych objawów, do 36 czyli braku ich występowania. Kwestionariusz EQ-5D służył do oceny ogólnego stanu zdrowia pacjentów. W badaniu zastosowano dwa pomiary: EQ-5D Index służący do oceny użyteczności stanu zdrowia w ujęciu preferencji populacji oraz EQ-VAS który wykorzystywany jest do oceny ogólnego stanu zdrowia pacjenta na wizualnej, analogowej skali. EQ-5D Index obejmował ocenę przez pacjentów 5 wymiarów zdrowia takich jak: zdolność poruszania się, samoopieka, zwykłe aktywności, ból/dyskomfort, złość/depresja, w skali: brak problemów, umiarkowane problemy, poważne problemy. Wskaźnik EQ-VAS odzwierciedla wartość stanu zdrowia nadaną przez pacjentów na podstawie ich samooceny. EQ-VAS przyjmuje wartości od 0 do 100, gdzie 0 oznacza najgorszy stan zdrowia jaki można sobie wyobrazić a 100 oznacza najlepszy stan zdrowia jaki można sobie wyobrazić.

Wyjściowe dane dotyczące jakości życia były dostępne dla 373 pacjentów w grupie sunitynibu i 356 w grupie interferonu. Spośród nich, odpowiednio 349 i 319 wypełniło przynajmniej jeden kolejny kwestionariusz i tych pacjentów uwzględniono w analizie jakości życia.

W uaktualnionej analizie, przedstawionej w publikacji *Cella 2010*, całkowita liczba pacjentów, u których możliwa była ocena jakości życia wyniosła 692, co stanowi 92% wszystkich pacjentów ocenianych w badaniu *Motzer 2007*. Podano również wyniki zarówno dla całej populacji, jak i dla podgrupy pacjentów ze Stanów Zjednoczonych oraz Europy (w niniejszej analizie przedstawiono jedynie wynik ogólny). Należy jednak zaznaczyć, że nie wykazano istotnych statystycznie różnic w wynikach oceny jakości życia u chorych ze Stanów Zjednoczonych i Europy leczonych sunitynibem.

4.5.4.4.1 Kwestionariusz FACT-G

W tabeli poniżej zestawiono średnie wyniki kwestionariusza FACT-G, przedstawione w publikacjach *Cella 2009* oraz *Cella 2010*, wraz z różnicą średnich pomiędzy badanymi grupami oraz informacją o istotności statystycznej takiej różnicy.

Tabela 138. Sunitynib – kwestionariusz FACT-G.

Badanie	Parametr	Średnia punktacja*		Różnica	95% CI	Istotność statystyczna
		Sunitynib (N = 373**)	Interferon α-2a (N = 356**)			
<i>Cella 2008</i>	dobrostan fizyczny	21,3	19,9	1,42	0,796; 2,04	p < 0,0001
	dobrostan rodzinny (społeczny)	23,5	22,3	1,2	0,667; 1,73	p < 0,0001
	dobrostan emocjonalny	18,3	17,5	0,787	0,323; 1,25	p = 0,0009
	dobrostan funkcjonalny	19,0	17,0	1,98	1,33; 2,63	p < 0,0001
	FACT-G	82,3	76,8	5,58	3,91; 7,24	p < 0,0001
<i>Cella 2010</i>	dobrostan fizyczny	21,61	19,72	1,89	b.d.	p = 0,0004
	dobrostan rodzinny (społeczny)	22,46	21,51	0,95	b.d.	p = 0,0127
	dobrostan emocjonalny	18,18	17,18	0,98	b.d.	p = 0,0023
	dobrostan funkcjonalny	18,17	15,45	2,73	b.d.	p < 0,0001
	FACT-G	80,49	73,88	6,62	b.d.	p < 0,0001

* Średnia najmniejszych kwadratów;

** Dane dla publikacji *Cella 2008*.

W przypadku danych z publikacji *Cella 2008*, zarówno w poszczególnych elementach kwestionariusza, jak również w średnim wyniku łącznym, znamienne wyższe wartości obserwowano w grupie sunitynibu w porównaniu do placebo. Ogólnie w całym FACT-G średnia różnica punktów między grupą sunitynibu a interferonu wyniosła 5,58 (95%CI: 3,91; 7,24); p < 0,0001. W przypadku uaktualnionych danych efekt ten był większy – różnica w średnim wyniku ogólnym FACT-G wyniosła 6,62 i była istotna statystycznie (p < 0,0001).

4.5.4.4.2 Kwestionariusze FKSI

Dane na temat średniej punktacji uzyskanej w kwestionariuszu FKSI (podskale FKSI-15 oraz FKSI-DRS) przedstawiono w tabeli poniżej, podano w niej również istotność statystyczną różnic pomiędzy tymi grupami.

Tabela 139. Sunitynib – kwestionariusz FKSI.

Badanie	Parametr	Średnia punktacja	Różnica	95% CI	Istotność stat-
---------	----------	-------------------	---------	--------	-----------------

		Sunitynib (N = 373*)	Interferon α-2a (N = 356*)			ystyczna
Cella 2008	FKSI-15	45,3	42,1	3,27	2,36; 4,18	p < 0,0001
	FKSI-DRS	29,4	27,4	1,98	1,46; 2,51	p < 0,0001
Cella 2010	FKSI-15	45,47	41,41	4,06	b.d.	p < 0,0001
	FKSI-DRS	29,90	27,53	2,36	b.d.	p < 0,0001

* Dane dla publikacji *Cella 2008*.

Wśród pacjentów z grupy sunitynibu obserwowano wyższą, a zarazem korzystniejszą punktację w porównaniu do grupy interferonu. Różnice w punktacji między sunitynibem a interferonem w kwestionariuszu FKSI-15 oraz FKSI-DRS (dotyczącego objawów związanych z chorobą) były statystycznie istotne, zarówno w przypadku wczesnej analizy (3,27 oraz 1,98), jak i ostatecznych wyników (4,06 oraz 2,36).

4.5.4.4.3 Kwestionariusze EQ-5D

Zarówno ogólny wynik kwestionariusza EQ-5D, jak i jego podskali EQ-VAS przedstawiono w tabeli poniżej, wraz z poziomem istotności statystycznej dla różnic pomiędzy poszczególnymi grupami.

Tabela 140. Sunitynib – kwestionariusz EQ-5D.

Badanie	Parametr	Średnia punktacja		Różnica	95% CI	Istotność statystyczna
		Sunitynib (N = 373*)	Interferon α-2a (N = 356*)			
Cella 2008	EQ-5D	0,762	0,725	0,0364	0,0109; 0,0620	p = 0,0052
	EQ-VAS	73,4	68,7	4,74	2,60; 6,87	p < 0,0001
Cella 2010	EQ-5D	0,75	0,69	0,05	b.d.	0,0078
	EQ-VAS	73,95	66,25	7,70	b.d.	p < 0,0001

* Dane dla publikacji *Cella 2008*.

Punktacja jakości życia była wyższa w grupach stosujących sunitynib. Średnia różnica w punktacji między sunitynibem a interferonem w poszczególnych wskaźnikach (EQ-5D oraz EQ-5D VAS) była statystycznie wyższa – 0,0364 oraz 4,74 odpowiednio dla tych wskaźników w publikacji *Cella 2008*, oraz 0,05 vs 7,70 w publikacji *Cella 2010*.

4.5.5 Bezpieczeństwo

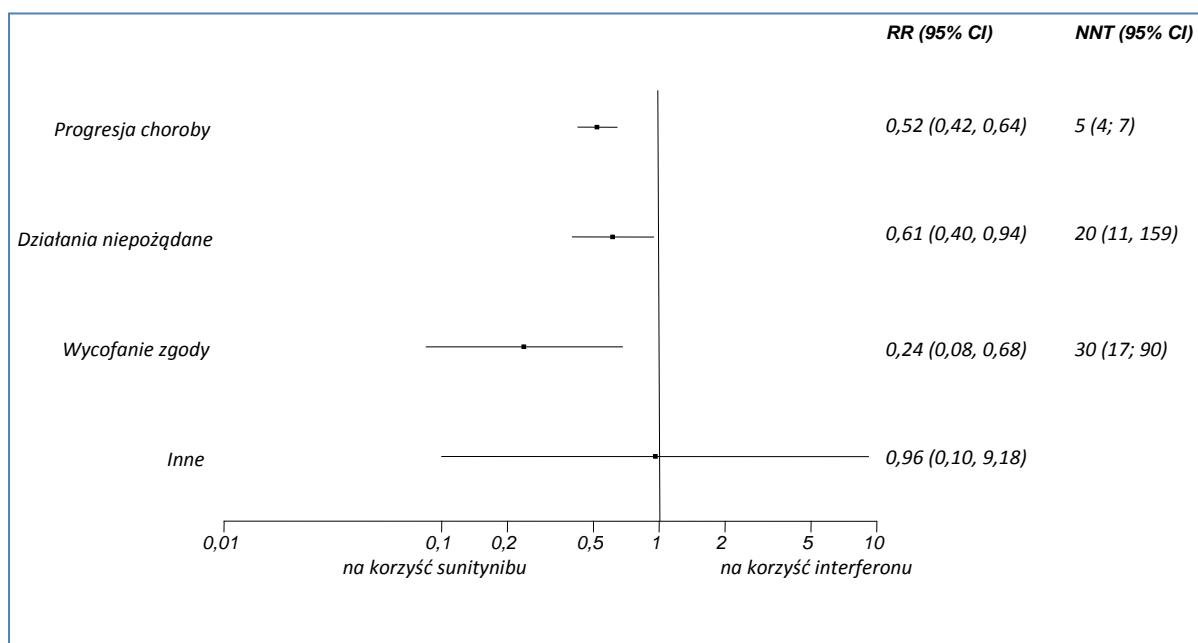
W ocenie bezpieczeństwa uwzględniono wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanych leków. U 38% pacjentów w grupie sunitynibu i 32% w grupie interferonu odłożono leczenie z powodu działań niepożądanych, natomiast w odpowiednio 32% i 21% doszło do zmniejszenia dawki. Częstość przypadków wycofania pacjentów z badania z powodu działań niepożądanych

była znacząco niższa w porównaniu do grupy interferonu: RR = 0,61 (95% CI: 0,40, 0,94); NNT = 20 (95% CI: 11, 159).

Tabela 141. Sunitynib – przyczyny wykluczenia pacjentów z badania.

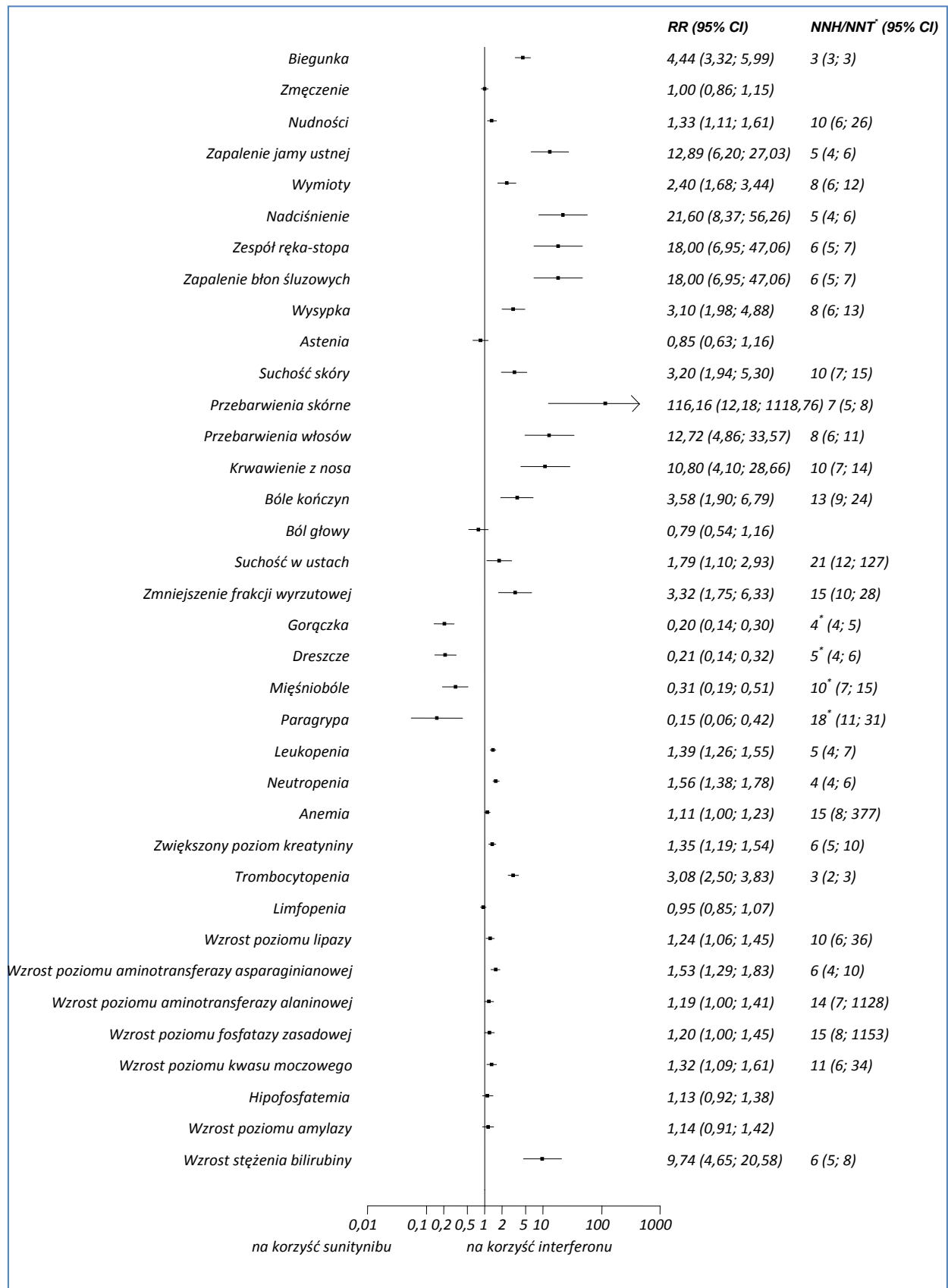
Badanie	Przyczyna	Sunitynib (N = 375)		Interferon α-2a (N = 360)	
		n	%	n	%
Motzer 2007	Progresja choroby	92	24,5	170	45,3
	Działania niepożądane	30	8,0	47	12,5
	Wycofanie zgody	4	1,1	16	4,3
	Inne	1	0,3	1	0,3

Wykres 49. Sunitynib – wykluczenie pacjentów z badania.

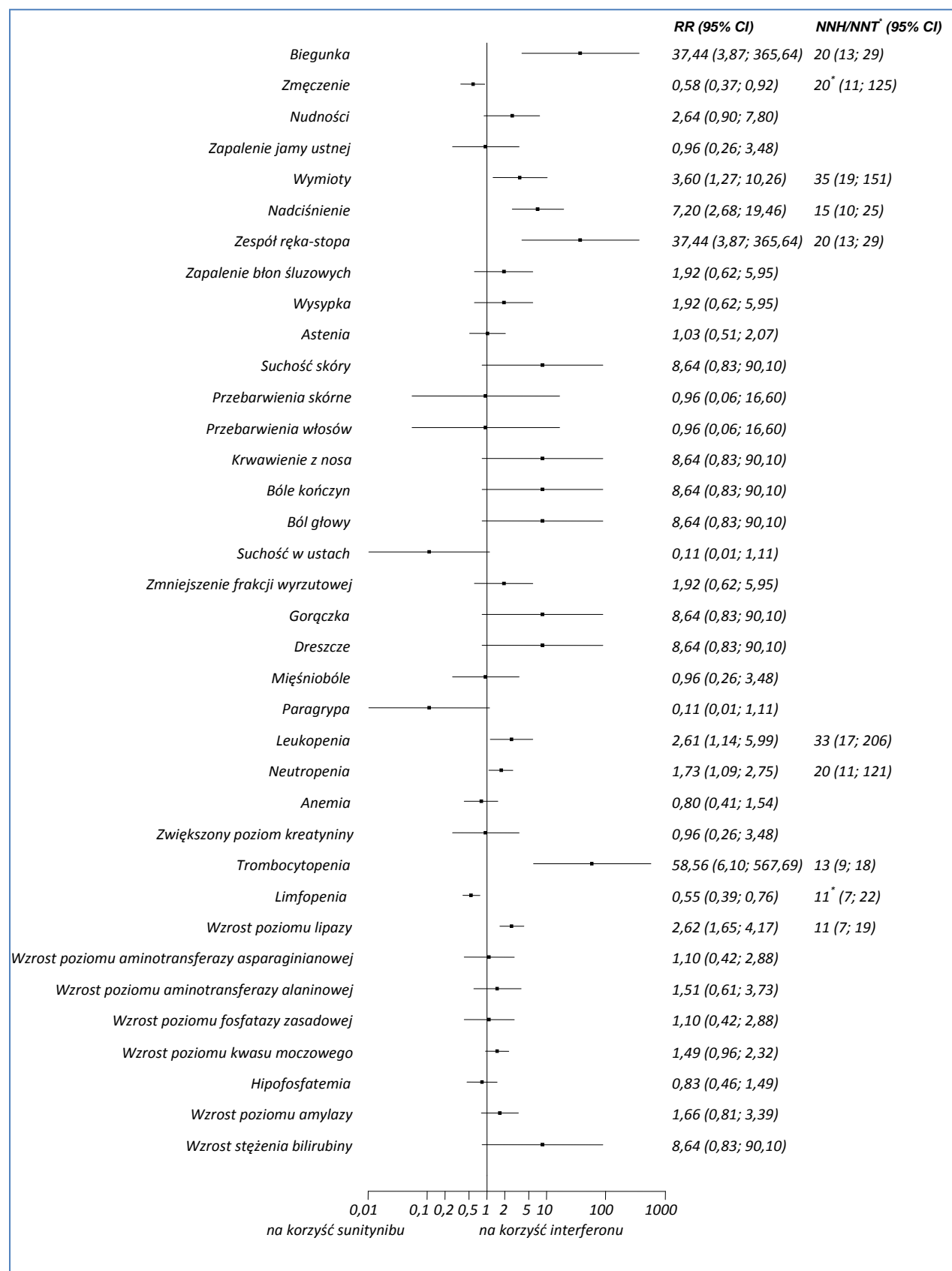


W badaniu opisanym w publikacji *Motzer 2007* działania niepożądane wszystkich stopni występowały częściej w grupie sunitynibu aniżeli w grupie IFN-α. Zmęczenie 3. lub 4. stopnia związane z leczeniem występowało częściej wśród pacjentów z grupy interferonu w porównaniu do grupy sunitynibu: 12% vs 7% pacjentów ($p < 0,05$). W grupie sunitynibu istotnie częściej ($p < 0,05$) występowały takie działania niepożądane jak: biegunka stopnia 3. – 5% pacjentów vs 0; wymioty – 4% vs 1% pacjentów; nadciśnienie tętnicze – 8% pacjentów vs 1%; zespół ręka-stopa – 5% pacjentów vs 0. Z kolei, w grupie interferonu częściej notowano: gorączkę, dreszcze, bóle mięśni i objawy grypopodobne. Wszystkie objawy były umiarkowane lub łagodne. W grupie sunitynibu częściej występowały takie działania niepożądane jak: leukopenia, neutropenia oraz trombocytopenia stopnia 3. lub 4. (wszystkie na poziomie $p < 0,05$). Limfopenia 3. stopnia występowała częściej w grupie interferonu ($p < 0,05$).

Wykres 50. Sunitynib vs interferon α – działania niepożądane stopnia 1-4 (Motzer 2007).



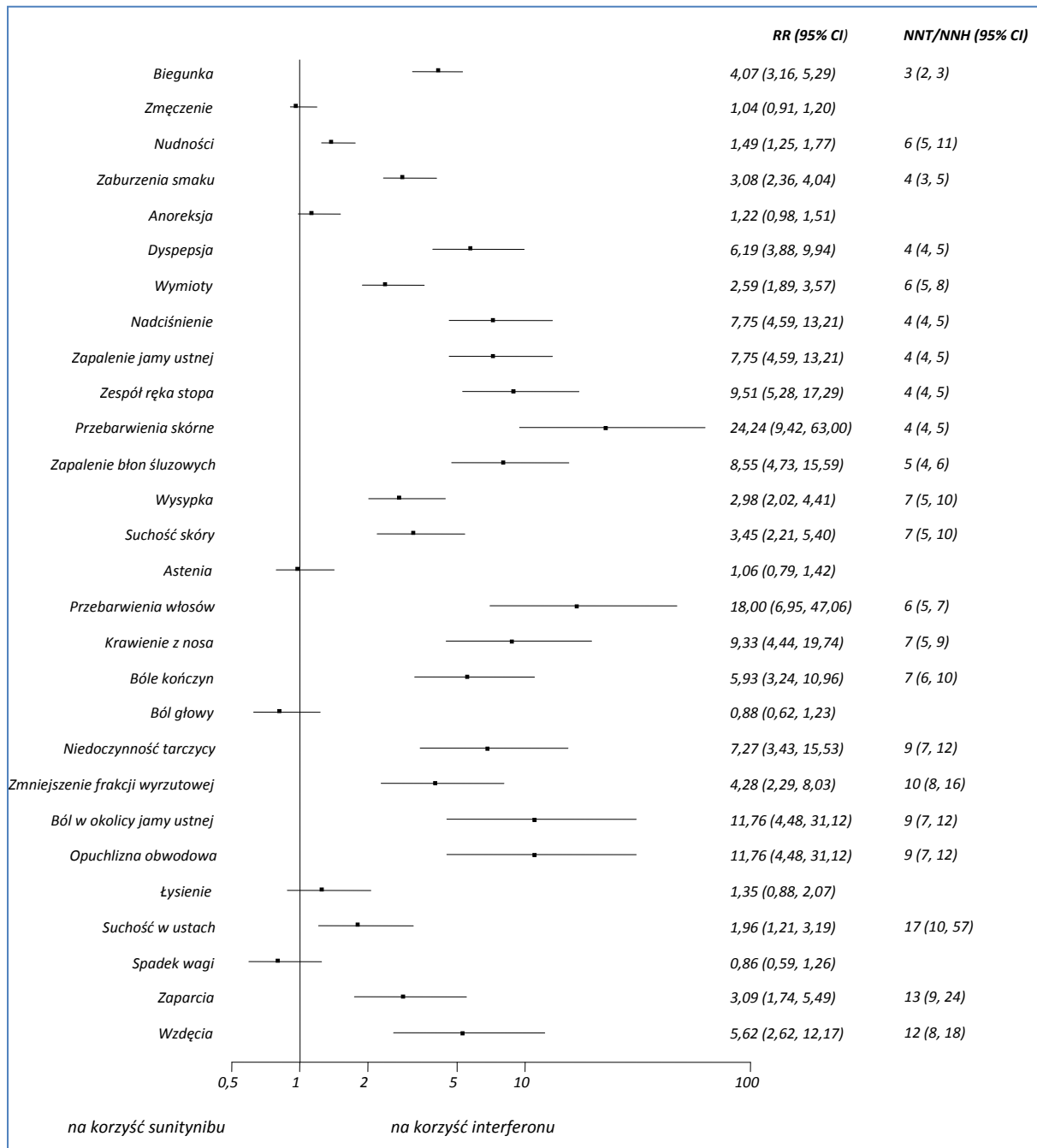
Wykres 51. Sunitynib vs interferon- α – działania niepożądane stopnia 3-4 (Motzer 2007).



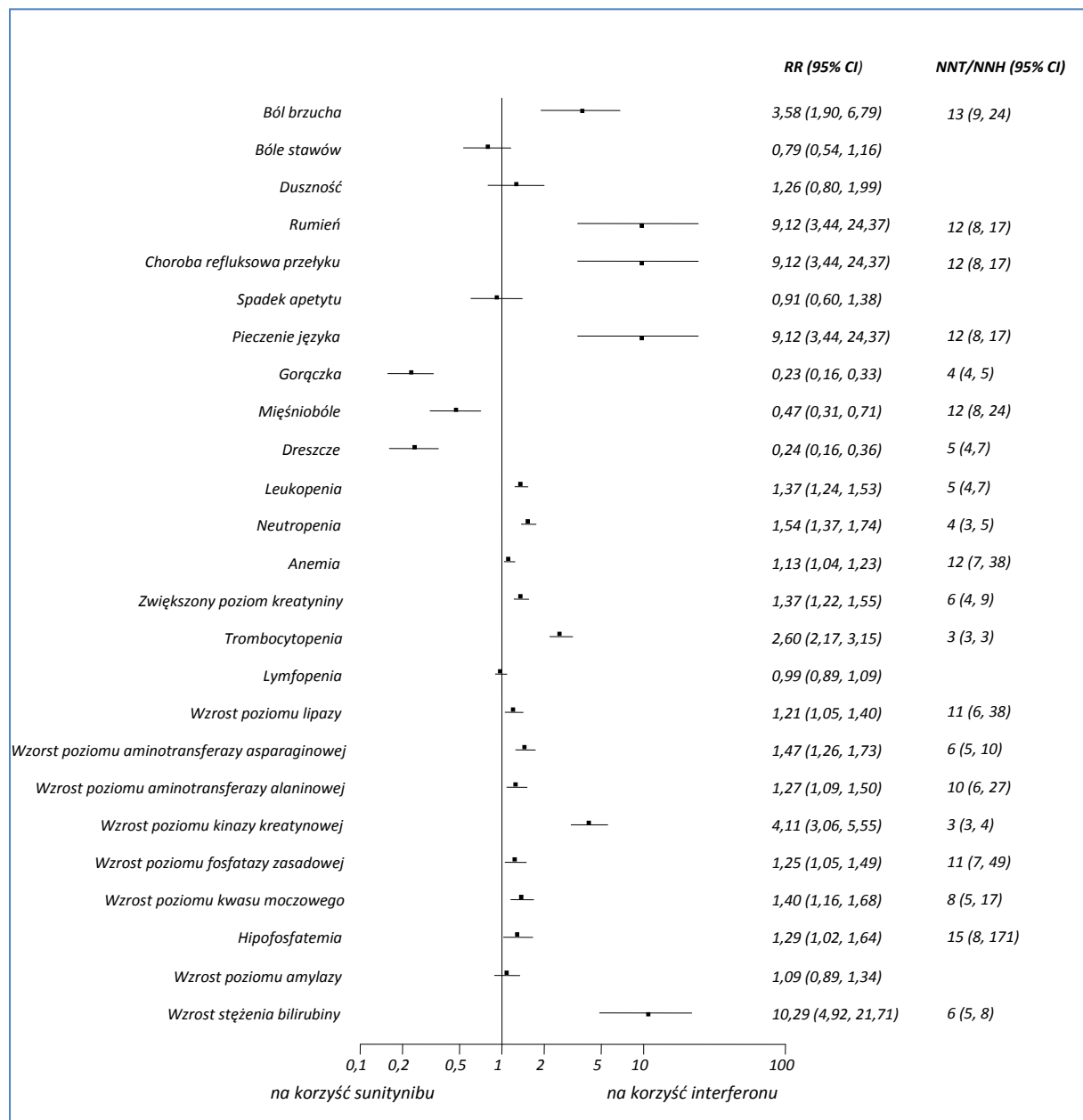
Publikacja *Motzer 2009* przedstawia dane na temat analizy bezpieczeństwa, którą przeprowadzono w dłuższym okresie obserwacji – w momencie odcięcia danych dla przeżycia całkowitego (analiza końcowa). W analizie tej ocenie poddano ostatecznie 375 pacjentów otrzymujących sunitynib oraz 360 otrzymujących interferon. W momencie oceny 52 (14%) pacjentów z grupy sunitynibu oraz 6 pacjentów (2%) z grupy interferonu kontynuowało leczenie. Powodami przerwania leczenia były: progresja choroby (60% pacjentów otrzymujących sunitynib, 65% otrzymujących interferon), działania niepożądane (19% w grupie sunitynibu, 23% w grupie interferonu), oraz z innych powodów (2% w grupie sunitynibu oraz 1% w grupie interferonu).

Na wykresach poniżej przedstawiono zbiorczo działania niepożądane związane ze stosowaniem sunitynibu oraz interferonu, zarówno bez względu na stopień ciężkości, jak również te w stopniu 3. lub 4. według kryteriów NCI CTC. Dla każdego z nich obliczono ryzyko względne wystąpienia takiego działania, które również umieszczono na wykresie. W przypadku istotnych statystycznie różnic obliczono również wskaźnik NNT/NNH, w zależności od tego czy sunitynib wywoływał korzystny lub negatywny efekt.

Wykres 52. Sunitynib vs interferon- α – działania niepożądane stopnia 1-4 (Motzer 2009).

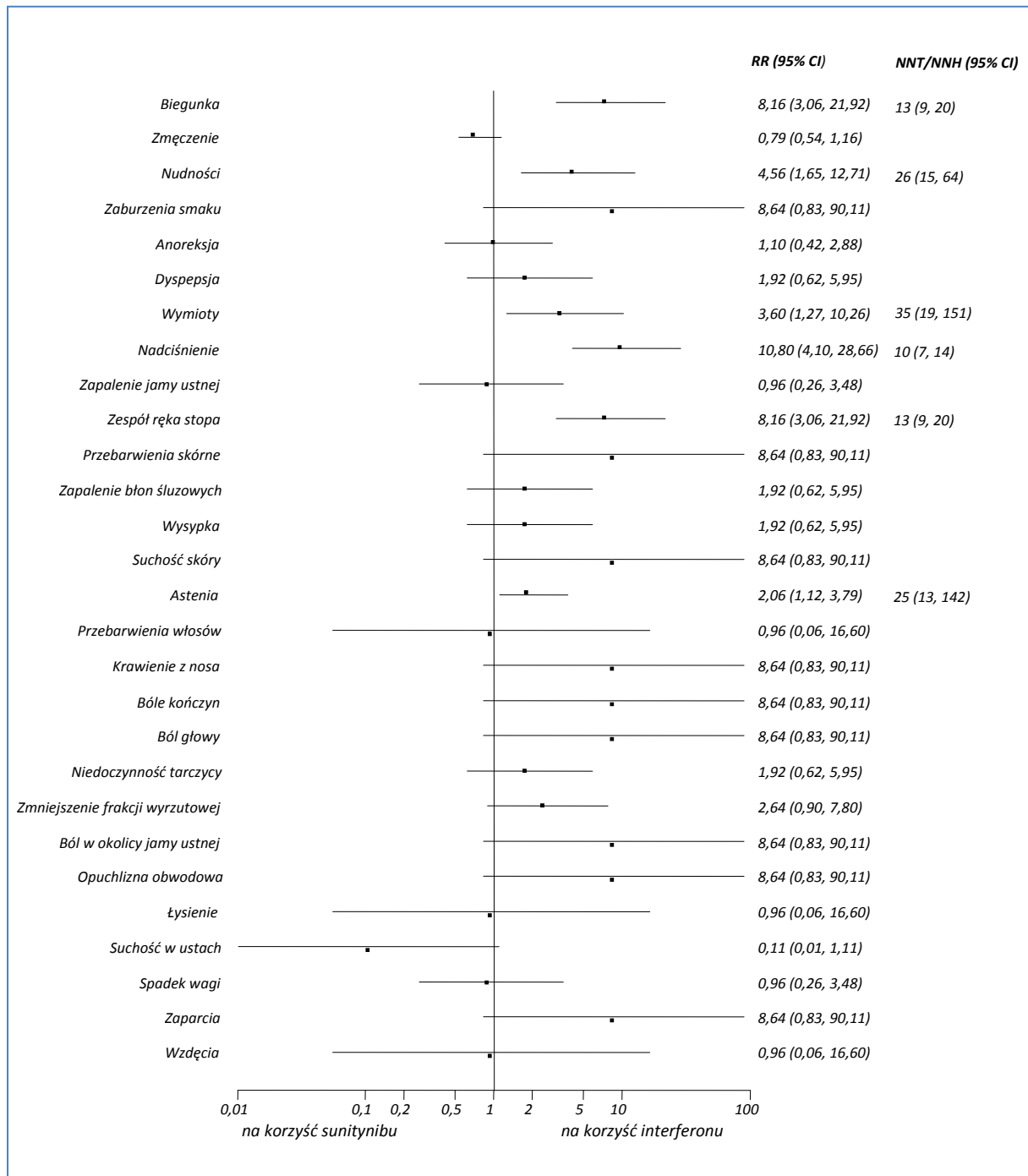


Wykres 53. Sunitynib vs interferon- α – działania niepożądane stopnia 1-4, ciąż dalszy (Motzer 2009).

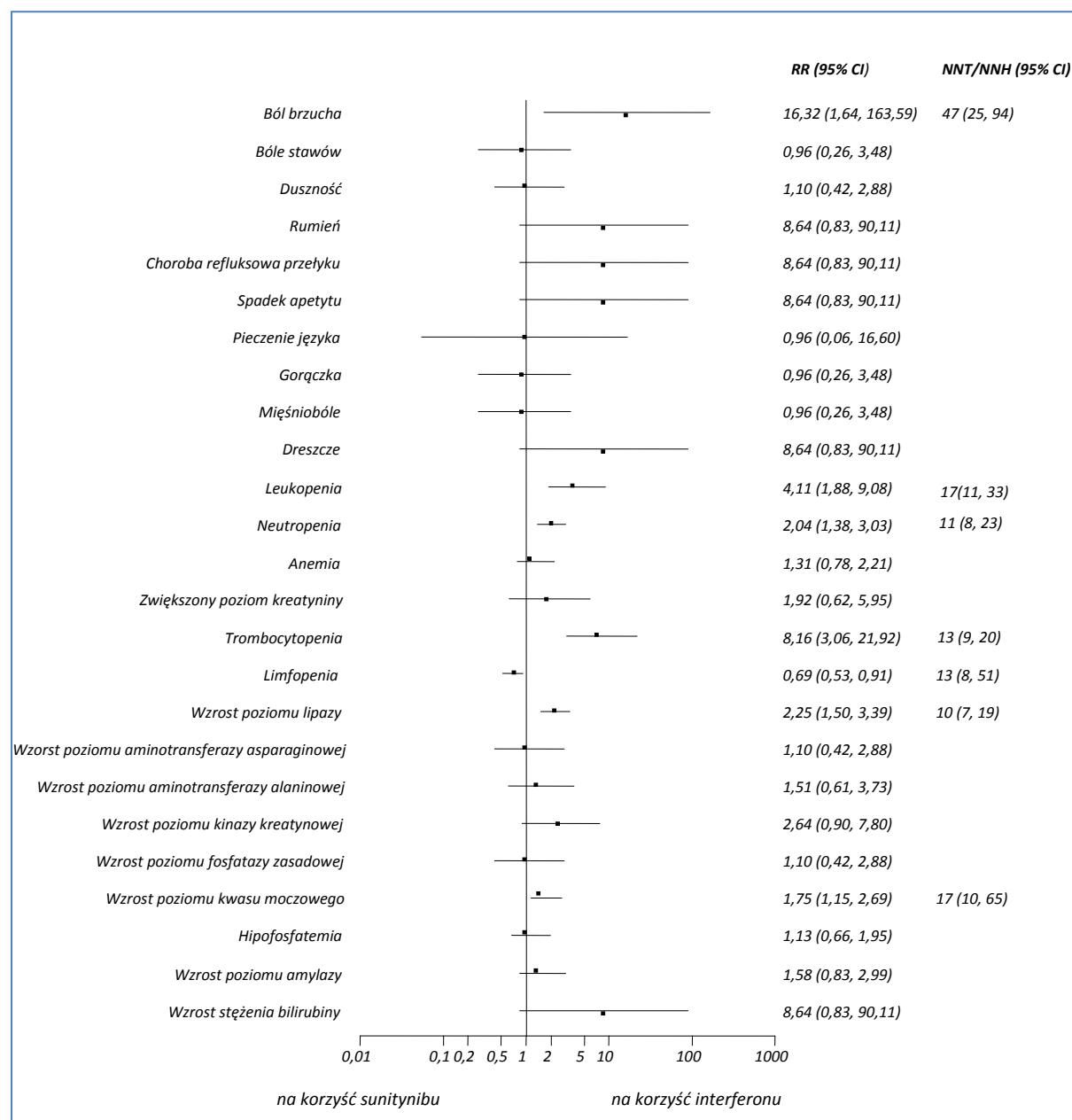


W przypadku działań niepożądanych w jakimkolwiek stopniu ciężkości, mniejsze ryzyko wystąpienia gorączki, mięśniobólów oraz dreszczy obserwowano w grupie sunitynibu – ryzyko względne wystąpienia tych działań niepożądanych wyniosło odpowiednio: 0,23 (95% CI: 0,16; 0,33), 0,47 (95% CI: 0,31; 0,71) oraz 0,24 (95% CI: 0,16; 0,36) – wyniki te były istotne statystycznie. Wskaźniki NNT dla tych działań niepożądanych wyniosły odpowiednio 4 (95% CI: 4; 5), 12 (95% CI: 8; 24), oraz 5 (95% CI: 4; 7), lecząc więc 4, 12 lub 5 pacjentów pazopanibem zamiast interferonem, unikamy wspomnianych działań niepożądanych dodatkowo u 1 pacjenta. Ryzyko wystąpienia większości pozostałych działań niepożądanych było istotnie wyższe w grupie sunitynibu (patrz wykres powyżej).

Wykres 54. Sunitynib vs interferon- α – działania niepożądane stopnia 3. lub 4. (Motzer 2009).



Wykres 55. Sunitynib vs interferon- α – działania niepożądane stopnia 3. lub 4. cięż dalszy (Motzer 2009).



Spośród działań niepożądanych 3. lub 4. stopnia, istotne różnice zaobserwowano w przypadku takich działań niepożądanych jak: biegunka, nudności, wymioty, nadciśnienie, zespół ręka stopa, astenia, ból brzucha, leukopenia, trombocytopenia, limfopenia, oraz wzrost poziomu lipazy i kwasu moczowego. Ryzyko wystąpienia limfopenii w 3. lub 4. stopniu działania było istotnie niższe w grupie sunitynibu w porównaniu do interferonu: RR = 0,69 (95% CI: 0,53; 0,91), NNT = 13 (95% CI: 8; 51). W przypadku pozostałych istotnych statystycznie działań niepożądanych, większe ryzyko wystąpienia takiego zdarzenia obserwowano w grupie sunitynibu (patrz wykres powyżej).

4.6 Poziomy refundacji preparatów leków stosowanych w terapii raka nerki

Tabela 142. 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
Interferon alfa	Alfaferone, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 3000000 j.m.	1024.1, interferonum alfa	B.1., B.2., C.32.	refundacja 100% w ramach chemioterapii
	Alfaferone, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 6000000 j.m./ml	1024.1, interferonum alfa	B.1., B.2., C.32.	refundacja 100% w ramach chemioterapii
Interferon alfa-2a	Roferon-a, roztwór do wstrzykiwań, 3 mln j.m./0,5 ml	1024.2, interferonum alfa recombinatum 2a	B.1., B.2., C.33.	refundacja 100% w ramach chemioterapii
	Roferon-a, roztwór do wstrzykiwań, 6 mln j.m./0,5 ml	1024.2, interferonum alfa recombinatum 2a	B.1., B.2., C.33.	refundacja 100% w ramach chemioterapii
	Roferon-a, roztwór do wstrzykiwań, 9 mln j.m./0,5 ml	1024.2, interferonum alfa recombinatum 2a	B.1., B.2., C.33.	refundacja 100% w ramach chemioterapii
Interferon alfa-2b	IntronA, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 25 mln j.m./2,5 ml	1024.3, interferonum alfa recombinatum 2b	B.1., B.2., C.34.	refundacja 100% w ramach chemioterapii
	IntronA, roztwór do wstrzykiwań, 15 mln j.m./ml	1024.3, interferonum alfa recombinatum 2b	B.1., B.2., C.34.	refundacja 100% w ramach chemioterapii
	IntronA, roztwór do wstrzykiwań, 25 mln j.m./ml	1024.3, interferonum alfa recombinatum 2b	B.1., B.2., C.34.	refundacja 100% w ramach chemioterapii
Sunitynib	Sutent, kaps. twarde, 12,5 mg	1079.0, Sunitynib	B.3.; B.10.	refundacja 100% w ramach programu lekowego
	Sutent, kaps. twarde, 25 mg	1079.0, Sunitynib	B.3.; B.10.	refundacja 100% w ramach programu lekowego
	Sutent, kaps. twarde, 50 mg	1079.0, Sunitynib	B.3.; B.10.	refundacja 100% w ramach programu lekowego

- B.1. leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B 18.1);
 B.2. leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2);
 B.3. leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C 15, C 16, C 17, C 18, C 20, C 48);
 B.10. leczenie raka nerki (ICD-10 C 64);
 C.32. C43 czerniak złośliwy skóry, C43.0 czerniak złośliwy wargi, C43.1 czerniak złośliwy powieki, łącznie z kątem oka, C43.2 czerniak złośliwy ucha i przewodu słuchowego zewnętrznego, C43.3 czerniak złośliwy innych i nieokreślonych części twarzy, C43.4 czerniak złośliwy skóry owłosionej głowy i skóry szyi, C43.5 czerniak złośliwy tułowia, C43.6 czerniak złośliwy kończyny górnej łącznie z barkiem, C43.7 czerniak złośliwy kończyny dolnej łącznie z biodrem, C43.8 czerniak złośliwy skóry przekraczający wyżej określone granice, C43.9 czerniak złośliwy skóry, nieokreślony, C64 nowotwór złośliwy nerki, z wyjątkiem miedniczki nerkowej, C65 nowotwór złośliwy miedniczki nerkowej, C69 nowotwór złośliwy oka, C69.0 spojówka, C69.1 rogówka, C69.2 siatkówka, C69.3 naczyniówka, C69.4 ciało rzęskowe, C69.5 gruczoł i drogi łzowe, C69.6 oczodół, C69.8 zmiana przekraczająca granice oka, C69.9 oko, nieokreślone, C80 nowotwór złośliwy bez określenia jego umiejscowienia, C90 szpiczak mnogi i nowotwory złośliwe z komórek plazmatycznych, C90.0 szpiczak mnogi, C90.1 białaczka plazmatycznokomórkowa, C90.2 pozaszpiczkowa postać szpiczaka, C91.4 białaczka włochatokomórkowa (hairy-cell), C92 białaczka szpikowa, C92.0 ostra białaczka szpikowa, C92.1 przewlekła białaczka szpikowa, C92.2 podostra białaczka szpikowa, C92.3 mięsak szpikowy, C92.4 ostra białaczka promielocytowa, C92.5 ostra białaczka szpikowo-monocytowa, C92.7 inna białaczka szpikowa, C92.9 białaczka szpikowa, nieokreślona, C97 nowotwory złośli-

- we niezależnych (pierwotnych) mnogich umiejscowieniach, D03 czerniak in situ, D03.0 czerniak in situ wargi, D03.1 czerniak in situ powieki łącznie z kątem oka, D03.2 czerniak in situ ucha i przewodu słuchowego zewnętrznego, D03.3 czerniak in situ innych i nieokreślonych części twarzy, D03.4 czerniak in situ skóry owłosionej głowy i szyi, D03.5 czerniak in situ tułowia, D03.6 czerniak in situ kończyny górnej łącznie z barkiem, D03.7 czerniak in situ kończyny dolnej łącznie z biodrem, D03.8 czerniak in situ innych umiejscowieniach, D03.9 czerniak in situ, nieokreślony, D18 naczyniaki krwionośne i naczyniaki chłonne jakiegokolwiek umiejscowienia, D18.0 naczyniak krwionośny jakiegokolwiek umiejscowienia, D18.1 naczyniak chłonny jakiegokolwiek umiejscowienia, D45 czerwieńca prawdziwa, D47.1 przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku, D75.2 nadpłytkowość samoistna, D76.1 limfohistiocytoza z erytrofagocytozą, D76.2 zespół hemofagocytowy związany z zakażeniem, E85 amyloidoza /skrobiawica/, E85.0 skrobiawice układowe dziedziczne lub rodzinne, postać nie-neuropatyczna, E85.1 skrobiawica układowa dziedziczna lub rodzinna, postać neuropatyczna, E85.2 skrobiawica układowa dziedziczna lub rodzinna, nieokreślona, E85.3 wtórne amyloidozy narządowe, E85.4 zlokalizowane (narządowe) odkładanie się mas skrobiowatych, E85.8 inne amyloidozy, E85.9 amyloidoza, nieokreślona;
- C.33. C64 nowotwór złośliwy nerki, z wyjątkiem miedniczki nerkowej, C84 obwodowy i skórny chłoniak z komórek t, C84.0 ziarniniak grzybiasty, C84.1 choroba sezary' ego, C84.2 chłoniak strefy t, C84.3 chłoniak limfopitelioidalny, C84.4 obwodowy chłoniak z komórek t, C84.5 inne i nieokreślone chłoniaki t, C85 inne i nieokreślone postacie chłoniaków nieziarnicznych, C85.0 mięsak limfatyczny, C85.1 chłoniak z komórek b, nieokreślony, C85.7 inne określone postacie chłoniaka nieziarnicznego, C85.9 chłoniak nieziarniczny, nieokreślony, C91.4 białaczka włochatokomórkowa (hairy-cell), D18 naczyniaki krwionośne i naczyniaki chłonne jakiegokolwiek umiejscowienia, D18.0 naczyniak krwionośny jakiegokolwiek umiejscowienia, D18.1 naczyniak chłonny jakiegokolwiek umiejscowienia, D45 czerwieńca prawdziwa, D47.1 przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku, D75.2 nadpłytkowość samoistna;
- C.34. C43 czerniak złośliwy skóry, C43.0 czerniak złośliwy wargi, C43.1 czerniak złośliwy powieki, łącznie z kątem oka, C43.2 czerniak złośliwy ucha i przewodu słuchowego zewnętrznego, C43.3 czerniak złośliwy innych i nieokreślonych części twarzy, C43.4 czerniak złośliwy skóry owłosionej głowy i skóry szyi, C43.5 czerniak złośliwy tułowia, C43.6 czerniak złośliwy kończyny górnej łącznie z barkiem, C43.7 czerniak złośliwy kończyny dolnej łącznie z biodrem, C43.8 czerniak złośliwy skóry przekraczający wyżej określone granice, C43.9 czerniak złośliwy skóry, nieokreślony, C64 nowotwór złośliwy nerki, z wyjątkiem miedniczki nerkowej, C82 chłoniak nieziarniczny guzkowy (grudkowy), C82.0 z małych wpuklonych (szczelinowatych = cleaved) komórek, guzkowy, C82.1 mieszany z małych wpuklonych (szczelinowatych = cleaved) i wielkich komórek, guzkowy, C82.2 wielkomórkowy, guzkowy, C82.7 inne postacie chłoniaka nieziarnicznego guzkowego, C82.9 chłoniak nieziarniczny, nieokreślony, C84 obwodowy i skórny chłoniak z komórek t, C84.0 ziarniniak grzybiasty, C84.1 choroba sezary' ego, C84.2 chłoniak strefy t, C84.3 chłoniak limfopitelioidalny, C84.4 obwodowy chłoniak z komórek t, C84.5 inne i nieokreślone chłoniaki t, C90.0 szpiczak mnogi, C91 białaczka limfatyczna, C91.0 ostra białaczka limfoblastyczna, C91.1 przewlekła białaczka limfocytowa, C91.2 podostra białaczka limfocytowa, C91.3 białaczka prolimfocytarna, C91.4 białaczka włochatokomórkowa (hairy-cell), C91.5 białaczka dorosłych z komórek t, C91.7 inna białaczka limfatyczna, C91.9 białaczka limfatyczna, nieokreślona, C92 białaczka szpikowa, C92.0 ostra białaczka szpikowa, C92.1 przewlekła białaczka szpikowa, C92.2 podostra białaczka szpikowa, C92.3 mięsak szpikowy, C92.4 ostra białaczka promielocytowa, C92.5 ostra białaczka szpikowo-monocytowa, C92.7 inna białaczka szpikowa, C92.9 białaczka szpikowa, nieokreślona, D45 czerwieńca prawdziwa, D47.1 przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku, D75.2 nadpłytkowość samoistna, E85 amyloidoza /skrobiawica/, E85.0 skrobiawice układowe dziedziczne lub rodzinne, postać nie-neuropatyczna, E85.1 skrobiawica układowa dziedziczna lub rodzinna, postać neuropatyczna, E85.2 skrobiawica układowa dziedziczna lub rodzinna, nieokreślona, E85.3 wtórne amyloidozy narządowe, E85.4 zlokalizowane (narządowe) odkładanie się mas skrobiowatych, E85.8 inne amyloidozy, E85.9 amyloidoza, nieokreślona.

4.7 Opis kwestionariuszy wykorzystanych w analizie skuteczności klinicznej

4.7.1 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 143. 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.

4.7.2 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), ostatek 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*).

4.7.3 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*).

4.7.4 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*).

4.7.5 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*).

4.8 Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej

4.8.1 Pazopanib

- Boleti 2012** Boleti et al. The safety and efficacy of pazopanib prior to planned nephrectomy in metastatic clear cell renal cancer. 2012 Genitourinary Cancers Symposium. J Clin Oncol 30, 2012 (suppl 5, abstr 427).
- 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.
- Escudier 2012** Escudier et al. Patient preference between pazopanib (Paz) and sunitinib (Sun): Results of a randomized double-blind, placebo controlled, cross-over study in pts with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) [PISCES Study – NCT 01064310]. Materiały dostarczone przez Podmiot Odpowiedzialny.
- 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.
- 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.
- Mehmud 2012** Mehmud et al. PISCES. A randomised double-blind cross-over patient preference study of pazopanib versus sunitinib in treatment naïve locally advanced or metastatic renal cell carcinoma. Materiały dostarczone przez Podmiot Odpowiedzialny.
- 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.
- 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.

4.8.2 Sunitinib

- Cella 2008** Cella D, Li JZ, Cappelleri JC, et al. Quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib or interferon alfa: results from a phase III randomized trial. J. Clin. Oncol. 2008;26(22):3763-3769.

- Cella 2010** Cella D, Michaelson MD, Bushmakina AG, et al. Health-related quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib vs interferon-alpha in a phase III trial: final results and geographical analysis. *Br. J. Cancer.* 2010;102(4):658-664.
- Motzer 2007** Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2007;356(2):115-124.
- Motzer 2009** Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2009;27(22):3584-3590.
- Negrier 2008** Negrier S, Figlin RA, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Huang X, Kim ST, Chen I, Motzer RJ. Overall survival with sunitinib versus interferon (IFN)-alfa as first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma (MRCC). *Annals of Oncology* 2009;19(8):588PD.
- Patil 2010** Patil S, Figlin RA, Hutson TE, Michaelson D, Negrier S, Kim ST, Huang X, Motzer RJ. TWiST analysis to estimate overall benefit for metastatic renal cell carcinoma (mRCC) patients (pts) treated in a phase III trial of sunitinib versus interferon-alfa (IFN- α). *J Clin Oncol* 28:15s, 2010 (suppl; abstr 4594)
- Patil 2012** Patil S, Figlin RA, Hutson TE, Michaelson MD, Negrier S, Kim ST, et al. Q-TWiST analysis to estimate overall benefit for patients with metastatic renal cell carcinoma treated in a phase III trial of sunitinib vs interferon-(alpha). *British Journal of Cancer.* 2012;106(10):1587-90.

4.8.3 Interferon

- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Ritchie 1999** Ritchie AWS, Griffiths G, Parmar M. Interferon-alpha and survival in metastatic renal carcinoma: Early results of a randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 14-17.
- 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.

4.9 Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny 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. *Eur Urol* 2011; 59(1):10-15.

Boccardo F, Rubagotti A, Canobbio L, Galligioni E, Sorio R, Lucenti A, Cognetti F, Ruggeri E, Baiocchi C, Besana C, Citterio G. Interleukin-2 (IL-2), interferon-alfa (IFN-alfa) and IL-2 plus IFN-alfa in renal cell carcinoma. A randomized phase II trial. *Tumori* 2000; 14.

Castellano D, del Muro XG, Perez-Gracia JL, Gonzalez-Larriba JL, Abrio MV, Ruiz MA, Pardo A, Guzman C, Cerezo SD, Grande E. Patient-reported outcomes in a phase III, randomized study of sunitinib versus interferon- α as first-line systemic therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma in a European population. *Ann Oncol* 2009; 20(11):1803-1812.

Cella D, Bushmakina AG, Cappelleri JC, Charbonneau C, Michaelson MD, Motzer RJ. Baseline quality of life as a prognostic survival tool in patients receiving sunitinib for metastatic renal cell carcinoma. *Br J Cancer* 2012; 106(4):646-650.

Cella D, Cappelleri JC, Bushmakina A, Charbonneau C, Li JZ, Kim ST, Chen I, Michaelson MD, Motzer RJ. Quality of life predicts progression-free survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib versus interferon alfa. *J Oncol Pract* 2009; 5(2):66-70.

Doehn C. Sunitinib vs interferon-alpha for the treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Onkologie* 2007; 13(9):862-864.

Dutcher JP, Fine JP, Krigel RL, Murphy BA, Schaefer PL, Ernstoff MS, Loehrer PJ. Stratification by risk factors predicts survival on the active treatment arm in a randomized phase II study of interferon-gamma plus/minus interferon-alpha in advanced renal cell carcinoma (E6890). *Med Oncol* 2003; 20(3):271-281.

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.

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. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2010; 88(6):818-823.

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. *Int J Clin Oncol* 2011.

Holdener EE, Emmons RP, Brunda M, Evans L, Levitt D. Interferon-alpha and interleukin-2 in the treatment of renal cell cancer. *Prog Clin Biol Res* 1990; 348:61-69.

Nieodpowiedni rodzaj badania – retrospektywny przegląd historii medycznej chorych na mRCC wcześniej nieleczonych, w którym pazopanib otrzymał tylko jeden chory

Nieodpowiednia interwencja – interleukina 2 w połączeniu z interferonem

Brak poszukiwanych punktów końcowych – wyniki wstępnej analizy dla populacji europejskiej z badania *Motzer 2007*

Brak poszukiwanych punktów końcowych – analiza wyjściowej jakości życia jako czynnika prognostycznego dla przeżycia całkowitego

Brak poszukiwanych punktów końcowych – przewidywanie PFS na podstawie wyjściowej QoL, dodatkowa analiza dla badania *Motzer 2007*

Opracowanie wtórne – opis badania *Motzer 2007* w języku niemieckim

Nieodpowiedni komparator – Interferon alfa vs interferon alfa oraz interferon gamma

Nieodpowiedni 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 populacja – chorzy z różnymi nowotworami leczeni pazopanibem (tylko 3 spośród 29 z RCC)

Nieodpowiednia interwencja – leczenie adjuwantowe interferonem alfa

Nieodpowiedni komparator – interleukina 2

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. <i>Clinical Cancer Research</i> 2009; 15(12):4220-4227.	Nieodpowiednia interwencja – nieprawidłowe dawkowanie pazopanibu
Irani J. Sunitinib versus interferon-alpha in metastatic renal-cell carcinoma. <i>Prog Urol</i> 2007; 17(5):996.	Opracowanie wtórne – krótkie doniesienie na temat badania <i>Motzer 2007</i> w języku francuskim
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. <i>Molecular Cancer Therapeutics</i> 2007; 6(7):2012-2021.	Nieodpowiedni rodzaj badania – model farmakokinetyczny i farmakodynamiczny dla pazopanibu
Laszlo J, Goldstein D, Vugrin D, Hood L, Tso CY. Does maintenance therapy with alpha interferon stabilize cancer growth? A pilot study. <i>J Biol Response Mod</i> 1986; 5(4):294-299.	Nieodpowiednia populacja – pacjenci z rakiem piersi, nerki, oraz jelita grubego włączeni razem do badania
Lümmen G, Sperling H, Luboldt H, Otto T, Rübber H. Interferon-alpha and Interferon-gamma in Advanced Renal Cell Carcinoma: Treatment Results, Survival, and Prognostic Factors in 81 Patients. <i>Onkologie</i> 1997; 466-471	Nieodpowiednia interwencja – interferon alfa i interferon gamma
Motzer RJ, Murphy BA, Bacik J, Schwartz LH, Nanus DM, Mariani T, Loehrer P, Wilding G, Fairclough DL, Cella D, Mazumdar M. Phase III trial of interferon alfa-2a with or without 13-cis-retinoic acid for patients with advanced renal cell carcinoma. <i>J Clin Oncol</i> 2000; 18(16):2972-2980.	Nieodpowiedni komparator – interferon alfa-2a + kwas 13-cis-retinowy
Otto U, Schneider AW, Conrad S, Klosterhalfen H. Recombinant alpha-2 or gamma interferon in the treatment of metastatic renal cell carcinoma: results of two phase II/III trials. <i>Prog Clin Biol Res</i> 1990; 350:275-282.	Nieodpowiedni komparator – interferon gamma
Patil S, Figlin RA, Hutson TE, Michaelson MD, Negrier S, Kim ST, Huang X, Motzer RJ. Prognostic factors for progression-free and overall survival with sunitinib targeted therapy and with cytokine as first-line therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma. <i>Ann Oncol</i> 2011; 22(2):295-300.	Nieodpowiedni rodzaj badania – ocena czynników pozwalających prognozować PFS oraz OS, dodatkowa analiza dla badania <i>Motzer 2007</i>
Prummer O, Porzolt F. Recombinant interferon-alpha 2 antibodies in renal cell carcinoma. Delta-P Study Group. <i>J Interferon Res</i> 1994; 14(4):193-195.	Nieodpowiedni rodzaj badania – ocena odpowiedzi immunologicznej na leczenie interferonem, populacja pacjentów z zaawansowanym rakiem nerki bez przerzutów odległych
Reddy K, Bukowski RM. Phase III study of sunitinib malate (SU11248) versus interferon-(alpha) as first-line treatment in patients with metastatic renal cell carcinoma. <i>Clin Genitourin Cancer</i> 2006; 5(1):23-25.	Opracowanie wtórne
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
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

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.	Nieodpowiednia metodyka badania – nie można określić ilu chorych otrzymywało poszczególne interwencje
Royston P, Sauerbrei W, Ritchie A. Is treatment with interferon-alpha effective in all patients with metastatic renal carcinoma? A new approach to the investigation of interactions. <i>Br J Cancer</i> 2004; 90(4):794-799.	Brak poszukiwanych punktów końcowych – dodatkowa analiza do <i>Ritchie 1999</i>
Trump DL. Interleukin-2- and interferon alfa-2a-based immunochemotherapy in advanced renal cell carcinoma: A Prospectively Randomized Trial of the German Cooperative Renal Carcinoma Chemoimmunotherapy Group (DGCIN). <i>Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations</i> 2004; 22(5):432.	Opracowanie wtórne
Wachter B, Jager E, Klein O, Theiss F, Hunermund K, Struff WG, Knuth A. Low and intermediate dose natural interleukin 2 (IL2) and alpha interferon 2b (IFN) in advanced renal cell cancer. <i>Onkologie</i> 1993; 25	Nieodpowiedni komparator – interleukina 2
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 gene with pazopanib-induced transaminase elevation in renal cell carcinoma. <i>J Hepatol</i> 2011; 54(6):1237-1243.	Brak poszukiwanych punktów końcowych – dane z badań <i>Hutson 2010</i> i <i>Sternberg 2010</i> , analiza korelacji polimorfizmu genetycznego z hiperbilirubinemią wywołaną pazopanibem
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. <i>Br J Cancer</i> 2010; 102(9):1371-1377.	Brak poszukiwanych punktów końcowych – dane z badań <i>Hutson 2010</i> i <i>Sternberg 2010</i> , analiza korelacji polimorfizmu genetycznego ze zwiększoną aktywnością transaminaz wywołaną pazopanibem

4.10 Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Tabela 144. Strategia wyszukiwania wraz z liczbą trafień w bazie MEDLINE przez PubMed, wyszukiwanie do 22 kwietnia 2012 r.

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	3-8/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 145. Strategia wyszukiwania wraz z liczbą trafień w bazie EmBase przez Elsevier, wyszukiwanie do 22 kwietnia 2012 r.

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 146. Strategia wyszukiwania wraz z liczbą trafień w bazie Cochrane, wyszukiwanie do 22 kwietnia 2012 r.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	pazopanib	22
2	votrient	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

4.11 Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych włączonych do analizy efektywności klinicznej

4.11.1 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. Kończącą 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. Kończąca 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 mózgowe 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 wydłużał 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 miesięcy; 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 miesięcy). 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 niepożadanymi 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 nastąpienia 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 (T₃/T₄).

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 była uznawana 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: 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>
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>

VEG102616 (Hutson 2010)

Wyniki

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).

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.

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.

W badaniu nie przedstawiono opisu przepływu chorych.

Uwagi

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.

Mediana długości ekspozycji na pazopanib lub placebo (łącznie) wyniosła 252 dni (2-915).

Dwa przypadki zgonów zostały sklasyfikowane jako związane ze stosowaną terapią: perforacja w uchyłkowatości jelita grubego i duszności z powodu nowotworowego wysięku opłucnej.

4.11.2 Interferon

Kriegmair 1995

Metodyka

Prospektywne badanie z randomizacją i grupami równoległymi.

Cel: porównanie leczenia interferon α + winblastyna z terapią medroksyprogesteronem u pacjentów z przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym.

Liczba ośrodków: b.d.

Zaślepienie: brak.

Skala Jadad: 3.

Klasyfikacja AOTM: IIA.

Okres obserwacji: w grupie pacjentów leczonych interferonem α i winblastyną mediana czasu obserwacji wynosiła 9,0 miesiąca (zakres: 1-24 miesięcy), natomiast wśród pacjentów poddanych terapii medroksyprogesteronem 6,3 miesiąca (zakres: 1-22 miesięcy).

Oszacowana wielkość populacji: b.d.

Założenia metodyki: Wykazanie wyższości (ocena *superiority*) interferonu α podawanego w skojarzeniu z winblastyną nad monoterapią medroksyprogesteronu w I linii leczenia chorych z przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym.

Analiza statystyczna: W przypadku porównania rozkładu zmian nowotworowych oraz porównania liczby osób odpowiadających na leczenie w obu grupach wykorzystano analizę chi-kwadrat lub test dokładny Fishera. Przeżycie zgodne z harmonogramem dawkowania oraz odpowiedź na leczenie analizowano z użyciem metody Kaplana-Meiera i testu log-rank. Dla wszystkich przeprowadzanych testów przyjęto poziom istotności 0,05.

Sponsor: bd.

Kryteria włączenia: histologicznie potwierdzony rak nerkowokomórkowy, progresja choroby, wykonana nefrektomia guza, dwuwymiarowo mierzalna zmiana nowotworowa, stopień sprawności ≤ 2 w 5 stopniowej skali WHO, świadoma zgoda na udział w badaniu.

Kryteria wyłączenia: pacjenci z guzem, który mógł być całkowicie usunięty operacyjnie, bilateralna zmiana nowotworowa, wcześniejsze leczenie systemowe lub radioterapia, inne nowotwory złośliwe, niewydolność krążenia (klasa *New York Heart Association* > 2), liczba płytek krwi $< 100000/\text{mm}^3$, liczba leukocytów $< 3000/\text{mm}^3$, poziom kreatyniny w surowicy $> 1,5$ mg/ml, bilirubina całkowita > 2 mg/dl, transaminaza glutaminowo-szczawiooctowa lub transaminaza glutaminowo-pirogronianowa > 50 U/l, ciąża.

Populacja

Liczba pacjentów poddanych randomizacji/poddanych ocenie skuteczności i bezpieczeństwa: 89/76.

INF α + Winblastyna (n = 44): średni wiek pacjentów wyniósł 62,4 lat (zakres: 44-78), 28 mężczyzn (64%), liczba pacjentów ze stopniem sprawności = 2 na początku badania wynosiła 14 (32%).

Medroksyprogesteron (n = 45): średni wiek pacjentów wyniósł 65,9 lata (zakres: 47-79), 31 mężczyzn (69%), liczba pacjentów ze stopniem sprawności = 2 na początku badania wynosiła 16 (36%).

Wyjściowa ocena różnic między grupami: w badaniu nie stwierdzono istotnych różnic między badanymi grupami pod względem wyjściowych charakterystyk demograficznych i klinicznych.

Interwencja

Grupa INF α + winblastyna: interferon α podawano pacjentom podskórnie trzy razy w tygodniu (trzy kolejne dni) w dawce 8 milionów jednostek, natomiast winblastynę co trzy tygodnie dożylnie w dawce 0,1 mg/kg m. c.

Grupa medroksyprogesteron: medroksyprogesteron podawano pacjentom domięśniowo w dawce 500 mg/tydzień.

Leczenie kontynuowano do momentu wystąpienia progresji choroby lub braku zmian na skutek leczenia w okresie trzech miesięcy.

Dodatkowe leczenie: Nie sprecyzowano.

Kriegmair 1995

Punkty
końcowe

Główny: przeżycie całkowite.
Dodatkowe: odpowiedź na leczenie i bezpieczeństwo.

Wyniki

Skuteczność: Ogólna częstość odpowiedzi w grupie INF α + winblastyna wyniosła 20,5% (95% CI: 9%; 33%). U czterech pacjentów z tej grupy zaobserwowano kompletną remisję, a u pięciu częściową. W przypadku pacjentów leczonych medroksyprogesteronem nie odnotowano przypadków remisji. Nie odnotowano istotnych różnic między grupami pod względem czasu przeżycia.

Bezpieczeństwo: Działaniami niepożądanymi zaobserwowanymi w obu badanych grupach były: działania niepożądane związane z układem żołądkowo-jelitowym, sercowym, nerwowym, wątrobowym i moczowym oraz łysienie, anemia, leukopenia i trombocytopenia. Jedynym działaniem niepożądanym odnotowanym w 3. lub 4. stopniu ciężkości była gorączka. Głównymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do rezygnacji z badania były: ogólne złe samopoczucie i zmęczenie.

Uwagi

Badanie przeprowadzono bez zaślepienia.

Randomizację w badaniu przeprowadzono w systemie blokowym (każdy blok składał się z 5 chorych dla każdego schematu leczenia).

Badanie zaprojektowano w sposób umożliwiający jego przerwanie po stwierdzeniu istotnych różnic w przeżyciu w analizie pośredniej (randomizacja blokowa).

Do badania włączono 89 chorych (44 i 45 chorych odpowiednio w grupie z leczeniem skojarzonym i medroksyprogesteronem); odpowiednio 3 (7%) i 10 (22%) pacjentów wycofało zgodę na udział w badaniu i nie otrzymało przydzielonej interwencji.

Średnia długość leczenia terapią interferon α + winblastyna wynosiła 15,3 tygodnie (4-68), natomiast medroksyprogesteronem 4,6 tygodni (2-18).

PERCY (Negrier 2007)

Metodyka

Prospektywne, wieloośrodkowe badanie z randomizacją, bez zaślepienia.

Cel: Ocena wpływu interleukiny 2 oraz interferonu alfa na przeżycie pacjentów z przerzutowym rakiem nerki, którzy charakteryzują się pośrednią prognozą choroby.

Liczba ośrodków: 44.

Zaślepienie: brak.

Skala Jadad: 2.

Klasyfikacja AOTM: IIA.

Okres obserwacji: Mediana okresu obserwacji wyniosła 29,2 miesiący, badanie prowadzono od stycznia 2000 do lipca 2004 roku.

Oszacowana wielkość populacji: Zakładając 80% moc wykrycia różnicy pomiędzy analizowanymi grupami (interferon i bez interferonu) rzędu HR = 1,35, przy założeniu 0,5 poziomu istotności, obliczono że populacja pacjentów włączonych do badania powinna wynieść 456 pacjentów (po 114 w każdym z ramion), a spodziewana ilość zgonów w momencie ostatecznej analizy powinna wynieść 348. Przyjęta liczba pacjentów pozwala również na wykrycie 15% różnicy pomiędzy grupą otrzymującą interleukinę 2, oraz grupą nie przyjmującą tej cytokiny.

Założenia metodyki: Wykazanie wyższości (ocena *superiority*) interferonu α nad stosowaniem medroksyprogesteronu w I linii leczenia chorych z przerzutowym rakiem nerki i pośrednią prognozą choroby.

Analiza statystyczna: Przeżycie całkowite oceniano od momentu randomizacji do zgonu pacjenta z jakiegokolwiek przyczyny (albo do daty ostatniej oceny żywego pacjenta). Przeżycie szacowano wykorzystując metodę Kaplana-Meiera. Różnice w przeżyciu pomiędzy ramionami szacowano za pomocą testu log-rank, z poziomem istotności 0,025. Obliczenia dla głównego punktu końcowego zostały skorygowane o różnice w charakterystykach wyjściowych pacjentów za pomocą modelu Coxa. Obliczenia dla przeżycia wykonano zgodnie z zasadą *intention to treat*. Różnice w działaniach niepożądanych oceniano za pomocą testu chi-kwadrat.

Sponsor: Francuskie ministerstwo zdrowia, *Association for Research Against Cancer*, Roche.

Kryteria włączenia: wiek > 18 lat, postępujący histologicznie potwierdzony przerzutowy rak nerki, więcej niż 1 organ zajęty przez przerzuty oraz stopień sprawności wg punktacji Karnofsky'ego \geq 80%, lub 1 organ zajęty przerzutami oraz stopień sprawności wg Karnofsky'ego równy 80%, prawidłowo funkcjonująca wątroba i układ krwionośny, poziom kreatyniny \leq 160 μ mol/l.

Kryteria wyłączenia: Wcześniejsza terapia systemowa, radioterapia w ciągu 6 tygodni randomizacji, dowody na przerzuty do mózgu, niekontrolowane upośledzenie czynności serca, aktywne infekcje, aktualne leczenie kortykosteroidami, pacjenci z wykonanymi przeszczepami, obecne inne nowotwory, napady padaczkowe, ciąża lub karmienie piersią.

Populacja

Liczba pacjentów włączonych do badania: 492 pacjentów, randomizację przeprowadzono do czterech ramion: medroksyprogesteronu (123 pacjentów), interferonu (122 pacjentów), interleukiny 2 (125 pacjentów), oraz interferonu wraz z interleukiną (122 pacjentów). W analizie rozpatrywano również dwie duże grupy utworzone z tych ramion: pacjentów otrzymujących interferon (244 pacjentów), nie otrzymujących interferonu (248 pacjentów), otrzymujących interleukinę (247 pacjentów), oraz nie otrzymujących interleukiny (245 pacjentów).

Wyjściowa ocena różnic pomiędzy grupami: Większość charakterystyk wyjściowych pacjentów była podobna pomiędzy ramionami badania, z wyjątkiem liczby zajętych węzłów chłonnych w okolicy brzusznej (31,2% vs 21,8%; $p = 0,02$ dla ramion bez interferonu oraz z interferonem), podwyższonego poziomu LDH w surowicy (16,2% vs 25,1%; $p = 0,03$ dla ramion bez interferonu oraz z interferonem) oraz prawidłowego stężenia hemoglobiny (73,1% vs 63,8%; $p = 0,03$ dla ramion bez interleukiny oraz z interleukiną).

PERCY (Negrier 2007)

Interwencja

Medroksyprogesteron: doustnie 200 mg raz dziennie

Interferon α : podskórnie 9 mln IU 3 razy/tydzień,

Interleukina 2: podskórnie w 4 tygodniowym schemacie: 9 mln IU 2x dziennie przez 5 dni, 2 dni przerwy, przez następne 3 tygodnie - 9 mln IU 2 x dziennie przez 2 dni, potem 9 mln IU raz dziennie przez 3 dni. Pomiędzy 4 tygodniowymi cyklami leczenia interleukiną 2 następował tydzień przerwy.

Dodatkowe leczenie: interleukina-2 podskórnie w 4 tygodniowym schemacie: 9 mln IU 2 x dziennie przez 5 dni, 2 dni przerwy, przez następne 3 tygodnie - 9 mln IU 2x dziennie przez 2 dni, potem 9 mln IU raz dziennie przez 3 dni. Pomiędzy 4 tygodniowymi cyklami leczenia interleukiną-2 następował tydzień przerwy.

Punkty końcowe

Główne: Całkowite przeżycie.

Dodatkowe: Przeżycie bez progresji, obiektywna odpowiedź na leczenie, jakość życia, bezpieczeństwo.

Wyniki

Skuteczność: Do czasu przeprowadzenia analizy (mediana 29,2 miesięcy okresu obserwacji) 355 pacjentów zmarło, mediana całkowitego przeżycia wyniosła 15,3 miesiąca (95% CI: 14,5; 17,5). Nie odnotowano różnic w przeżyciu pomiędzy pacjentami otrzymującymi oraz nie otrzymującymi interferonu ($p = 0,99$), jak również nie wykazano różnic pomiędzy pacjentami otrzymującymi bądź nie otrzymującymi interleukiny 2 ($p = 0,52$).

W przypadku analizy przeżycia bez progresji również nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy pacjentami leczonych interferonem lub bez niego ($p = 0,11$), oraz interleukiną lub bez niej ($p = 0,32$).

Odpowiedź na leczenie oceniano po 12 tygodniach oraz po 6 miesiącach badania; była podobna pomiędzy wszystkimi ramionami. 2,5% pacjentów w ramieniu medroksyprogesteronu oraz 5,1% pacjentów łącznie w trzech ramionach z cytokinami odpowiadało na leczenie po 12 tygodniach, po 6 miesiącach odsetki te wyniosły odpowiednio 1,6% oraz 5,6%.

Kwestionariusze oceniające jakość życia wypełniło 408 pacjentów (82,9%) na początku badania, oraz 294 (59,8%) po 12 tygodniach badania. Wyjściowo nie obserwowano różnic w jakości życia pomiędzy ramionami badania; po 12 tygodniach punktacja jakości życia obniżyła się o 11% w grupie otrzymującej medroksyprogesteron, o 16% w grupie otrzymującej interferon, oraz o 33% w grupie otrzymującej interleukinę 2.

Bezpieczeństwo: Populację bezpieczeństwa stanowiło 486 pacjentów (3 nie rozpoczęło leczenia). Odsetek pacjentów z przynajmniej 1 działaniem niepożądanym 3. lub 4. stopnia wyniósł 9,9% w grupie otrzymującej medroksyprogesteron, w porównaniu do 58,9% w łącznej grupie pacjentów otrzymujących cytokiny. Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi były: upośledzenie sprawności (16% wszystkich pacjentów), gorączka (9,9%), wymioty (4,1%) oraz anemia (4,1%).

PERCY (Negrier 2007)

Uwagi

Badanie przeprowadzono bez zaślepienia.

Nie przedstawiono szczegółowego opisu przepływu pacjentów, jednakże wiadomo, że 3 chorych nie otrzymało przypisanego w wyniku randomizacji leczenia i z powodu braku danych nie zostali oni uwzględnieni w analizie bezpieczeństwa; do momentu przeprowadzania analizy odnotowano 335 (68%) zgony.

Randomizację przeprowadzono z wykorzystaniem stratyfikacji ze względu na ośrodek badania, używając metody blokowej z rozmiarem bloku wynoszącym 4 pacjentów. Procedurę przeprowadzono centralnie z wykorzystaniem specjalnej strony internetowej. Randomizację wykonano w schemacie czynnikowym 2x2, co umożliwiło porównanie ramion interferon – brak interferonu, oraz interleukina – brak interleukiny.

Badanie było monitorowane przez niezależną komisję, która oceniała uzyskane dane oraz nadzorowała obliczenia statystyczne, a także wysuwała propozycje dotyczące głównych wniosków płynących z badania.

Częstość zmiany terapii (*cross-over*) w badanych grupach wyniosła 11,8%. 3,7% pacjentów zostało uznanych za nie spełniających kryteriów włączenia, w dodatku 0,6% pacjentów nie otrzymało terapii systemowej, a 1 pacjent przydzielony do grupy medroksyprogesteronu odmówił takiego leczenia i otrzymywał interferon. 39 pacjentów podczas trwania badania uczestniczyło również w badaniu oceniającym sorafenib, a 3 otrzymało także bewacyzumab.

Pyrhönen 1999

Metodyka

Wieloośrodkowe prospektywne badanie z randomizacją i grupami równoległymi.

Cel: Porównanie terapii skojarzonej interferonu $\alpha 2a$ z winblastyną u pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym.

Liczba ośrodków: 3.

Zaślepienie: brak.

Skala Jadad: 2.

Klasyfikacja AOTM: IIA.

Okres obserwacji: 12 miesięcy (lub do momentu wystąpienia progresji choroby).

Oszacowana wielkość populacji: Aby wykryć różnicę między badanymi grupami z 80% mocą statystyczną w postaci mediany przeżycia na poziomie 12 vs 8 miesięcy liczebność populacji oszacowano na 160 osób (40 osób na rok w 12-miesięcznym okresie obserwacji).

Założenia metodyki: Wykazanie wyższości (ocena *superiority*) interferonu α -2a podawanego w skojarzeniu z winblastyną nad monoterapią winblastyny w I linii leczenia chorych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym.

Analiza statystyczna: w przypadku oceny przeżycia całkowitego i czasu do wystąpienia progresji choroby korzystano z estymatorów Kaplana-Meiera oraz testu long-rank; odpowiedź na leczenie analizowano z wykorzystaniem testu dokładnego Fishera; interakcje między czynnikami prognostycznymi a przeżyciem w każdej z badanych grup oraz między czynnikami prognostycznymi i efektami leczenia na przeżycie całkowite oceniano za pomocą modelu proporcjonalnych hazardów Coxa.

Sponsor: częściowo sponsorowane w ramach grantu *Hoffmann-La Roche* i grantu *Finnish Cancer Society*.

Kryteria włączenia: zaawansowany rak nerkowokomórkowy potwierdzony histologicznie lub cytologicznie, mierzalna lub niemierzalna zmiana, ale mogąca być oceniona, wiek pacjentów < 75 lat, status sprawności Karnofskyego > 50% (ECOG 0-2), oczekiwana długość życia > 3 miesiące, brak zaburzeń (z wyjątkiem łagodnych) w liczbie leukocytów, granulocytów, płytek krwi, stężeniu kreatyniny i mocznika.

Kryteria wyłączenia: przerzuty do mózgu, inne nowotwory złośliwe, poważne choroby współtowarzyszące lub radioterapia obejmująca > 25% rezerw szpiku kostnego.

Liczba pacjentów poddanych randomizacji (winblastyna vs winblastyna + INF α 2a)/kończących 12 miesięczny okres obserwacji (winblastyna vs winblastyna + INF α 2a): 160 (81 vs 79)/22 (4 vs 18).

Winblastyna (n = 81): średni wiek pacjentów wyniósł 62 lata (zakres: 39-77), 51 mężczyzn (63%), liczba pacjentów z 0 stopniem sprawności wg skali Zubroda – 15 (19%), liczba pacjentów z 1 stopniem sprawności wg skali Zubroda – 49 (60%), liczba pacjentów z 2 stopniem sprawności wg skali Zubroda – 17 (21%).

Winblastyna + INF α 2a (n = 79): średni wiek pacjentów wyniósł 60 lat (zakres: 30-74), 51 mężczyzn (65%), liczba pacjentów z 0 stopniem sprawności wg skali Zubroda – 12 (15%), liczba pacjentów z 1 stopniem sprawności wg skali Zubroda – 53 (67%), liczba pacjentów z 2 stopniem sprawności wg skali Zubroda – 14 (18%).

Wyjściowa ocena różnic między grupami: w badaniu nie stwierdzono istotnych różnic między badanymi grupami pod względem wyjściowych charakterystyk demograficznych i klinicznych.

Populacja

Pyrhönen 1999

Interwencja	<p>Grupa winblastyna: Pacjenci otrzymywali winblastynę w dawce 0,1 mg/kg dożylnie co trzy tygodnie.</p> <p>Grupa winblastyna + INFα2a: Pacjenci otrzymywali winblastynę w dawce 0,1 mg/kg dożylnie co trzy tygodnie wraz z interferonem w dawce 3 milionów jednostek podskórnie lub dożylnie trzy razy w tygodniu w pierwszym tygodniu badania, a następnie podskórnie w dawce 18 milionów jednostek. Chorym, którzy nie tolerowali dawki 18 milionów jednostek interferonu trzy razy w tygodniu, zmniejszono dawkę do 9 milionów jednostek trzy razy w tygodniu.</p> <p>Leczenie trwało 12 miesięcy lub do momentu wystąpienia progresji choroby lub przez 3 miesiące od momentu zaobserwowania całkowitej odpowiedzi. Przedłużenie terapii powyżej 12 miesiąca było dozwolone dla pacjentów z częściową odpowiedzią lub chorobą stabilną.</p>
Punkty końcowe	<p>Dodatkowe leczenie: nie sprecyzowano.</p> <p>Główny: przeżycie całkowite (oceniane jako czas od daty randomizacji do momentu zgonu).</p> <p>Dodatkowe: czas do wystąpienia progresji choroby (od daty randomizacji do daty zaobserwowania progresji); odpowiedź na leczenie oraz bezpieczeństwo.</p>
Wyniki	<p>Skuteczność: Mediana czasu przeżycia wyniosła 67,6 tygodnia w grupie chorych otrzymujących winblastynę + INFα2a i 37,8 tygodnia w grupie pacjentów stosujących winblastynę ($p = 0,0049$). Ogólna częstość odpowiedzi w grupie terapii skojarzonej wyniosła 16,5%, natomiast w grupie chorych leczonych samą winblastyną 2,5% ($p = 0,0025$).</p> <p>Bezpieczeństwo: Leczenie terapią skojarzoną wiązało się z występowaniem nieprawidłowości w wartościach laboratoryjnych pacjentów, ale nie stwierdzono przypadków zgonu z powodu toksyczności. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi w grupie winblastyna + INFα2a były: zmęczenie, gorączka, objawy grypopodobne.</p> <p>W badaniu nie podano opisu sposobu randomizacji chorych oraz nie przeprowadzono zaślepienia.</p> <p>Badanie zostało przeprowadzone zgodnie z Deklaracją Helsińską. Protokół badania został zatwierdzony przez instytutowe komisje etyczne we wszystkich uczestniczących ośrodkach, a pacjenci wyrazili ustną zgodę na udział w badaniach przy świadkach.</p> <p>W badaniu przeprowadzono analizę ITT.</p> <p>W przypadku jednego chorego z grupy winblastyny i 6 pacjentów z grupy winblastyny i INFα2a terapię przedłużono powyżej 12 miesięcy, aż do momentu wystąpienia progresji choroby, działań niepożądanych lub zgonu.</p>
Uwagi	<p>Między kwietniem 1988 a październikiem 1994 do badania włączono 160 chorych; 81 i 79 poddano randomizacji odpowiednio do grupy winblastyny + INFα2a i winblastyny; w grupie winblastyny udział w badaniu z powodu progresji choroby zakończyło 69 (85%) chorych, działań niepożądanych 0 (0%), innych powodów 2 (2,5%), 6 (7,4%) pacjentów zmarło z powodu progresywnego RCC; w grupie leczenia skojarzonego udział w badaniu z powodu progresji choroby zakończyło 50 (63%) chorych, działań niepożądanych 5 (6,3%), innych powodów 4 (5,1%), 2 (2,5%) pacjentów zmarło z powodu progresywnego RCC.</p> <p>4 (4,9%) i 18 (23%) odpowiednio w grupie leczenia skojarzonego i winblastyny było leczonych przez 12 miesięcy.</p> <p>W przypadku chorych otrzymujących samą winblastynę mediana intensywności dawki winblastyny wyniosła 2,4 mg (1,7-3,3) na tydzień, a mediana dawki skumulowanej 36 mg, natomiast w grupie terapii skojarzonej mediana intensywności dawki winblastyny wyniosła 2,3 mg (1,3-3,7) na tydzień, a mediana dawki skumulowanej 62 mg. Mediana intensywności dawki interferonu α2a wyniosła 32,7 milionów jednostek (8,3-53,4) na tydzień, a mediana dawki skumulowanej 774 miliony jednostek.</p> <p>Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 173 dni (19-413) w grupie terapii skojarzonej i 85 dni (1-414) w grupie pacjentów leczonych winblastyną.</p>

MRC RE-01 (Ritchie 1999, Hancock 2000)

Metodyka

Prospektywne, wieloośrodkowe badanie z randomizacją i grupami równoległymi, bez zaślepienia, z kontrolą medroksyprogesteronem.

Cel: Ocena wpływu terapii interferonem na przeżycie pacjentów z przerzutowym rakiem nerki.

Liczba ośrodków: 31 ośrodków w UK.

Zaślepienie: brak.

Skala Jadad: 3.

Klasyfikacja AOTM: IIA.

Okres obserwacji: Badanie prowadzono od lutego 1992, i zamknięto je 30 listopada 1997, w wyniku decyzji niezależnej komisji monitorującej wyniki.

Oszacowana wielkość populacji: Badanie zaprojektowano w sposób, który umożliwił jego przerwanie jeśli zaobserwowano by wyraźnie korzystny efekt interferonu. Maksymalną populację oszacowano na 600 pacjentów, a układ badania zapewniał wykrycie różnicy w 2 letnim przeżyciu od 20% w grupie medroksyprogesteronu do 32% w grupie interferonu (HR 0,71), z 90% mocą przy poziomie istotności 5%. Ustalono, że potrzeba 150-250 zgonów aby można przerwać badanie jeśli wyraźnie nie byłoby różnic pomiędzy ramionami, lub po 200-300 zgonach jeśli obserwowano by korzystny efekt interferonu.

Założenia metodyki: Wykazanie wyższości (ocena *superiority*) interfonu α nad stosowaniem octanu medroksyprogesteronu w I linii leczenia chorych z przerzutowym rakiem nerki.

Analiza statystyczna: Analizę przeprowadzono zgodnie z zasadą *intention to treat*. W ocenie pośredniej oraz ostatecznej dla głównego punktu końcowego posłużono się testem log-rank, wykorzystując stratyfikację ze względu na wcześniejszą nefrektomię. Drugorzędowy punkt końcowy analizowano porównując krzywe Kaplana-Meiera za pomocą testu log-rank. Wyniki dotyczące jakości życia analizowano w grupach, za pomocą testu chi-kwadrat lub Fishera. Ponieważ taka analiza obejmowała wielokrotne porównania, dlatego jako poziom istotności przyjęto $p = 0,01$.

Sponsor: Francuskie ministerstwo zdrowia, *Association for Reaserch Against Cancer*, Roche.

Kryteria włączenia: Histologicznie lub cytologicznie potwierdzony przerzutowy rak nerki, stan sprawności wg WHO oceniony na 0-2 punktów, oraz możliwy do oceny stan przerzutów. Ocenie odpowiedzi na leczenie poddawano zmiany przerzutowe, a w przypadku pacjentów u których nie przeprowadzono nefrektomii – guz pierwotny.

Liczba pacjentów włączonych do badania: 350 pacjentów (174 w grupie interferonu oraz 176 w grupie medroksyprogesteronu; do czasu przedwczesnego zakończenia badania w 1997 roku randomizacji poddano 335 pacjentów: 167 w grupie interferonu oraz 168 w grupie medroksyprogesteronu - włączonych do analizy pośredniej).

Interferon (n = 167): 72% mężczyzn, 23% pacjentów posiadało stan sprawności 2 w skali WHO, 83% posiadało wieloogniskowe przerzuty.

Medroksyprogesteron (n = 168): 65% mężczyzn, 27% pacjentów posiadało stan sprawności 2 w skali WHO, 85% posiadało wieloogniskowe przerzuty.

Wyjściowa ocena różnic pomiędzy grupami: Charakterystyki wyjściowe pacjentów były podobne w obu grupach.

Populacja

Interwencja

Interwencja: Interferon α podawany podskórnym w dawce 10 MU 3x/tydzień, przez 12 tygodni. W pierwszym tygodniu leczenia trzy dawki interferonu wyniosły odpowiednio 5 MU, 5 MU oraz 10 MU.

Kontrola: Medroksyprogesteron podawany doustnie raz dziennie (rano) przez 12 tygodni, w dawce 300 mg.

Dodatkowe leczenie: Nie sprecyzowano.

MRC RE-01 (Ritchie 1999, Hancock 2000)

Punkty końcowe	<p>Główne: Przeżycie całkowite.</p> <p>Dodatkowe: Przeżycie bez progresji.</p> <p>W badaniu oceniano również jakość życia pacjentów oraz bezpieczeństwo.</p>
Wyniki	<p>Skuteczność: W grupie otrzymującej interferon α zmarło 111 pacjentów, natomiast w grupie otrzymującej medroksyprogesteron – 125. Zaobserwowano 28% redukcję ryzyka zgonu w grupie otrzymującej interferon – HR = 0,72 (95% CI: 0,55; 0,94), p = 0,017. Interferon α powodował poprawę jedno-rocznego przeżycia o 12% (31% w grupie medroksyprogesteronu, 43% w grupie interferonu), oraz poprawę w medianie przeżycia o 2,5 miesiąca (mediany przeżycia wyniosły 6 oraz 8,5 miesięcy, odpowiednio w grupie medroksyprogesteronu i interferonu).</p> <p>Bezpieczeństwo: Działania niepożądane odnotowano u 88 (73%) pacjentów otrzymujących interferon, oraz u 20 (19%) otrzymujących medroksyprogesteron. Działaniami niepożądanymi obserwowanymi w grupie interferonu były objawy podobne do grypy, gorączka, nudności, depresja, utrata apetytu oraz zmęczenie. U jednego z pacjentów nastąpiła utrata przytomności, u jednego odnotowano napad padaczkowy, u kolejnego przerwano leczenie z powodu wybroczyn w miejscu iniekcji. W grupie medroksyprogesteronu obserwowano złe samopoczucie, podrażnienia skóry, trudności w oddychaniu oraz zmienny stan psychiczny. Redukcja dawki leku była potrzebna u 24% pacjentów otrzymujących interferon, oraz u 7% otrzymujących medroksyprogesteron.</p>
Uwagi	<p>Badanie przeprowadzono bez zaślepienia.</p> <p>Badanie zostało zakończone w 1997 roku decyzją komisji oceniającej wyniki, jednak było wiarygodne gdyż zostało zaprojektowane w sposób umożliwiający takie zakończenie. Wyniki podane w publikacji pochodzą z szóstej w kolejności z zaplanowanych ocen pośrednich, w której udało się osiągnąć założone minimum zgonów potrzebne do oszacowania korzystnego efektu interferonu.</p> <p>Randomizację przeprowadzono z wykorzystaniem systemu telefonicznego, metodą minimalizacji, w warstwach ze względu na ośrodek, wcześniejszą nefrektomię, oraz na ilość przerzutów (pojedyncze vs wielokrotne).</p> <p>Od lutego 1992 do listopada 1997 do badania włączono 350 chorych; 174 i 176 poddano randomizacji odpowiednio do grupy interferonu i medroksyprogesteronu (w analizie pośredniej uwzględniono 335 chorych, ponieważ 15 włączono do badania po jej przeprowadzeniu); chorzy, którzy zakończyli leczenie: 63/335 (19%), w tym z powodu progresji choroby 30/335 (9%), działań niepożądanych 17/335 (5%), innych powodów 16/335 (5%); do momentu przeprowadzenia 6 analizy pośredniej odnotowano 236/335 (70%) zgonów (90% z powodu raka nerki).</p> <p>Po randomizacji stan pacjentów był oceniany co 4 tygodnie przez 12 tygodni, następnie po minimum 6 miesiącach oraz po 1 roku od randomizacji; po tym czasie pacjentów poddawano ocenie co 6 miesięcy aż do wystąpienia zgonu.</p> <p>Jakość życia oceniano za pomocą kwestionariusza <i>Rotterdam Symptom Checklist</i>.</p> <p>W przypadku doniesienia konferencyjnego <i>Hancock 2000</i> przedstawiono ostateczne wyniki dla analizy przeżycia całkowitego (wykonane aby potwierdzić efekt zaobserwowany w analizie <i>interim</i>) w całej randomizowanej populacji (350 pacjentów: 174 w grupie interferonu oraz 176 w grupie medroksyprogesteronu)</p>

Steineck 1990

Metodyka

Prospektywne badanie z randomizacją, grupami równoległymi.

Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa interferonu w porównaniu z medroksyprogesteronem u pacjentów z lokalnie nawracającym lub przerzutowym gruczolakiem nerki.

Liczba ośrodków: brak danych.

Zaślepienie: brak danych.

Skala Jadad: 1.

Klasyfikacja AOTM: IIA

Okres obserwacji: Rekrutacja pacjentów do grupy trwała od 27 stycznia 1983 do 9 września 1985. Badanie zakończono 1 lutego 1986.

Oszacowana wielkość populacji: brak danych.

Założenia metodyki: Wykazanie wyższości (ocena *superiority*) interferonu α -2a nad stosowaniem octanu medroksyprogesteronu w I linii leczenia chorych z lokalnie nawracającym lub przerzutowym gruczolakiem nerki.

Analiza statystyczna: Przyjmując dychotomiczny podział danych w formie proporcji, podano dla nich 95% przedziały ufności. Porównania proporcji pomiędzy grupami dokonano przy użyciu dokładnego testu Fisher'a z podaniem dwustronnych wartości *p*.

Sponsor: nie podano.

Populacja

Kryteria włączenia: Pacjenci z miejscowo nawracającym lub przerzutowym gruczolakiem nerki, w wieku ≥ 18 lat i poniżej „fizjologicznego wieku 70 lat”, z przewidywanym przeżyciem powyżej 12 tygodni, o diagnozie potwierdzonej histologicznie i/lub cytologicznie. Pacjenci mogli być uprzednio poddani nefrektomii, naświetlaniu, bądź usunięciu guza przerzutowego.

Kryteria wyłączenia: Pacjenci poddani jakiegokolwiek innej, niż wymieniona powyżej, terapii medycznej raka nerki; chorzy na jakąkolwiek inną poważną chorobę lub osłabioną czynnością organizmu oszacowanymi na podstawie badań krwi (kreatynina > 200 mmol/l, bilirubina całkowita > 30 mmol/l, wapń w surowicy > 3 mmol/l, liczba białych krwinek $< 3 \times 10^9/l$, granulocytów $< 1 \times 10^9/l$, płytek krwi $< 100 \times 10^9/l$).

Liczba pacjentów włączonych do badania: 60, 30 do grupy interferonu i 30 do grupy medroksyprogesteronu.

Wyjściowa ocena różnic pomiędzy grupami: Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w charakterystykach wyjściowych pacjentów pomiędzy żadną z leczonych grup.

Interwencja

Interwencja: Rekombinowany leukocytarny interferon α -2a (Roferon-A): dawka początkowa, (10 pierwszych pacjentów) 50 MU/m^2 podawana domięśniowo 3 razy w tygodniu, spowodowała wystąpienie rozległych działań niepożądanych. Wprowadzono więc poprawkę do protokołu: dawka została zmniejszona do 10 MU/m^2 3 razy w tygodniu. Dawkę zwiększano o $2,5 \text{ MU/m}^2$ tygodniowo, aż do osiągnięcia maksymalnie 20 MU/m^2 , jeśli to było możliwe. Jeśli występowały zbyt dokuczliwe działania niepożądane, dawkę zmniejszano, bądź czasowo wstrzymywano terapię. Pierwszym 18 pacjentom podawano interferon w formie oligomerycznej, a pozostałym w formie monomeru.

Kontrola: 1 g octanu medroksyprogesteronu (Farlutal) podawany domięśniowo 3 razy w tygodniu przez 5 tygodni, a następnie 1 g raz w tygodniu.

Obie terapie kontynuowano do momentu, kiedy u pacjenta wystąpiły działania niepożądane, które nie mogły być tolerowane, bądź następowała gwałtowna progresja choroby.

Dodatkowe leczenie:

- leki zabronione: kortykosteroidy
- leki niewskazane (not advisable): leki przeciwzapalne (np. kwas acetylosalicylowy)

Steineck 1990

Punkty
końcowe

Całkowite przeżycie, remisja (całkowita, częściowa) lub progresja choroby, choroba stabilna oraz bezpieczeństwo.

Skuteczność: Całkowite przeżycie było podobne w obu grupach. Całkowita remisja wystąpiła tylko u 2 pacjentów (jednego w grupie interferonu i jednego w grupie medroksyprogesteronu). Częściową remisję stwierdzono u 1 pacjenta (3%), tylko w grupie interferonu. U 4 (13%) i 3 (10%) osób, odpowiednio w grupie interferonu i medroksyprogesteronu, wystąpiła choroba stabilna. Progresja choroby pojawiła się u odpowiednio 19 (63%) i 22 (73%) badanych z grupy interferonu i medroksyprogesteronu. Rozwoju choroby nie oceniono, odpowiednio u 5 (17%) i 4 (13%) pacjentów z grupy interferonu i medroksyprogesteronu.

Wyniki

Bezpieczeństwo: Tolerancja leczenia w grupie interferonu została oceniona jako dobra i bardzo dobra u 8 badanych, przeciętna u 13, słaba u 3 i zła u 6 osób. W grupie medroksyprogesteronu wszyscy (z wyjątkiem jednego) pacjenci wykazywali dobrą lub bardzo dobrą tolerancję. U pacjentów leczonych interferonem obserwowano istotnie większy poziom transaminaz w surowicy ($p < 0,001$), niż u osób przyjmujących medroksyprogesteron. U nieznacznie większej liczby osób z grupy interferonu wystąpiła anemia, 12 (40%), w porównaniu do 9 (30%) osób z anemią w grupie medroksyprogesteronu. Natomiast leukopenia wystąpiła tylko w grupie interferonu u 14 (47%) osób. Wszystkie osoby przyjmujące interferon wykazywały objawy grypopodobne. Istotnie więcej osób leczonych interferonem, niż medroksyprogesteronem, odczuwało zmęczenie ($p < 0,001$). W badaniu nie podało szczegółów dotyczących odsetka chorych przerywających leczenie z powodu działań niepożądanych.

Badanie przeprowadzono bez zaślepienia.

Nie przedstawiono opisu przepływu chorych i procesu randomizacji.

W celu zmniejszenia poważnych (*acute*) działań niepożądanych (takich jak gorączka lub dreszcze) prawie wszystkim pacjentom z grupy interferonu podawano 1 g paracetamolu, przed lub czasem po iniekcji leku.

Uwagi

Wśród 60 włączonych pacjentów, 15 pacjentom po zakończeniu terapii medroksyprogesteronem podawano interferon. Jednak danych zebranych po zmianie terapii nie podano (oprócz dwóch przypadków z działaniami niepożądanymi).

Badanie fizykalne, analizę moczu i oszacowanie poziomu przeciwciał interferonu przeprowadzono w momencie rozpoczęcia badania i później co 4 tygodnie. Badanie biochemiczne krwi wykonywano co 2 tygodnie.

4.11.3 Sunitynib

Motzer 2007 (Motzer 2007, Motzer 2009, Cella 2008, Cella 2010, Negrier 2008, Patil 2010, Patil 2012)

Metodyka	<p>Prospektywne badanie III fazy z randomizacją i kontrolą w postaci interferonu α.</p> <p>Cel: Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa sunitynibu w porównaniu do interferonu α u pacjentów z przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym.</p> <p>Liczba ośrodków: 101.</p> <p>Zaślepienie: brak.</p> <p>Skala Jadad: 3.</p> <p>Klasyfikacja AOTM: IIA.</p> <p>Okres obserwacji: Pacjentów rekrutowano do badania między sierpniem 2004, a październikiem 2005 roku.</p> <p>Oszacowana wielkość populacji: Aby wykryć klinicznie istotne wydłużenie przeżycia bez progresji z 4,7 do 6,2 miesiący (na podstawie danych z wcześniejszych prób klinicznych) u pacjentów leczonych sunitynibem wykorzystując dwustronny, niestratyfikowany test log-rank z poziomem istotności 0,05 i mocą statystyczną 90% liczbę zdarzeń (progresja choroby lub zgon z jakiegokolwiek powodu) ustalono na 471. Oszacowano, że uwzględniając randomizację w stosunku 1:1, taką liczbę zdarzeń zaobserwuje się w przypadku włączenia do badania 690 chorych.</p> <p>Założenia metodyki: wykazanie wyższości sunitynibu (ocena <i>superiority</i>) nad stosowaniem interferonu α w I linii leczenia chorych z przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym.</p> <p>Analiza statystyczna: Analiza czasu do wystąpienia została przeprowadzona zgodnie z metodą Kaplana-Meiera. Potencjalny wpływ parametrów wyjściowych charakterystyk (takich jak: wiek, płeć, znane czynniki ryzyka) na przeżycie bez progresji analizowano stratyfikowanym testem log-rank i modelem regresji Coxa. Odsetki pacjentów z obiektywną odpowiedzią nowotworu na leczenie w każdej grupie porównywano używając metody χ^2 Pearsona. Analizę danych dotyczących jakości życia związanej ze zdrowiem przeprowadzono z wykorzystaniem modelu efektów mieszanych powtarzalnych, aby przetestować ogólne różnice między badanymi grupami.</p> <p>Sponsor: Pfizer.</p>
Populacja	<p>Kryteria włączenia: wiek pacjentów ≥ 18 lat, przerzutowy rak nerkowokomórkowy (o jasnokomórkowej histologii), potwierdzony przez uczestniczące ośrodki, brak wcześniejszej terapii systemowej dla raka nerkowokomórkowego, zmiana mierzalna, stopień sprawności 0-1 ECOG, prawidłowe funkcje koagulacyjne, hematologiczne, wątrobowe, nerkowe i sercowe.</p> <p>Kryteria wyłączenia: przerzuty do mózgu, niekontrolowane nadciśnienie, istotnie klinicznie zdarzenia sercowo-naczyniowe lub choroby w ciągu ostatnich 12 miesięcy.</p> <p>Liczba pacjentów poddanych randomizacji/ocenie skuteczności/ocenie bezpieczeństwa: 750/750/735.</p> <p>Sunitynib (n = 375): średni wiek pacjentów wyniósł 62 lata (zakres: 27-87), 267 mężczyzn (71%), liczba pacjentów z 0 stopniem sprawności wg skali Zubroda – 231 (62%), liczba pacjentów z 1 stopniem sprawności wg skali Zubroda – 144 (38%).</p> <p>Interferon α (n = 375): średni wiek pacjentów wyniósł 60 lat (zakres: 30-74), 269 mężczyzn (72%), liczba pacjentów z 0 stopniem sprawności wg skali Zubroda – 229 (61%), liczba pacjentów z 1 stopniem sprawności wg skali Zubroda – 146 (39%).</p> <p>Wyjściowa ocena różnic między grupami: w badaniu nie stwierdzono istotnych różnic między badanymi grupami pod względem wyjściowych charakterystyk demograficznych i klinicznych.</p>

Interwencja	<p>Grupa sunitynib: Sunitynib podawano pacjentom doustnie raz dziennie w dawce 50 mg w 6-tygodniowych cyklach (4 tygodnie leczenia i 2 tygodnie bez terapii), niezależnie od posiłków.</p> <p>Grupa interferon α: Interferon podawano pacjentom w postaci podskórnych zastrzyków trzy razy w tygodniu (ale nie w ciągu kolejnych dni) w dawce 3 milionów jednostek podczas 1 tygodnia, 6 milionów jednostek w tygodniu drugim i 9 milionów jednostek w kolejnych tygodniach.</p> <p>Redukcję dawek leków (sunitynib do 37,5 mg, a następnie do 25 mg dziennie lub interferonu (do 6 milionów jednostek, a następnie do 3 milionów jednostek) dokonywano w przypadku odnotowania działań niepożądanych, typem i ciężkością zgodnych z protokołem. Leczenie w obu grupach było kontynuowane do momentu wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnych działań niepożądanych lub wycofania zgody na udział w badaniu.</p> <p>Dodatkowe leczenie: nie sprecyzowano.</p>
Punkty końcowe	<p>Główny: przeżycie bez progresji (czas od momentu randomizacji do pierwszego udokumentowanego przypadku progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek powodu, jeśli wystąpił wcześniej).</p> <p>Dodatkowe: odpowiedź na leczenie, przeżycie całkowite, obserwacje pacjenta oraz bezpieczeństwo.</p>

Skuteczność:

Motzer 2007: Mediana przeżycia bez progresji była istotnie dłuższa w grupie sunitynibu w porównaniu do grupy interferonu (11 vs 5 miesięcy), odpowiadając hazardowi względnemu na poziomie 0,42 (95% CI: 0,32; 0,54), $p < 0,001$. Terapia sunitynibem wiązała się również z wyższym odsetkiem obiektywnych odpowiedzi niż w grupie interferonu (31% vs 6%, $p < 0,001$). Istotnie lepsza jakość życia była raportowana w grupie pacjentów leczonych sunitynibem w porównaniu do chorych poddanych terapii interferonem ($p < 0,001$).

Cella 2008: Pacjenci otrzymujący sunitynib uzyskali wyższe wyniki punktacji FKSI-15 i FKSI-DRS w każdym cyklu w porównaniu do pacjentów otrzymujących interferon, ze znamioną różnicą wykazaną metodą najmniejszych kwadratów (odpowiednio: 3,27 vs 1,98; $p < 0,001$). Podobne obserwacje poczyniono w przypadku skali FACT-G, EQ-VAS, i EQ-5D Index ($P < 0,01$ na korzyść sunitynibu). Dla ustalonych przed oceną progów istotności, znamienne klinicznie różnice w średnich wartościach między stosowanymi terapiami zaobserwowano po 4 cyklu dla FKSI-DRS, we wszystkich ocenach dla FKSI-15, FACT-G i dla podskali dobrego samopoczucia FACT-G.

Motzer 2009: Mediana przeżycia całkowitego była wyższa w grupie sunitynibu w porównaniu do interferonu (26,4 vs 21,8 miesiąca; HR = 0,821 [95% CI: 0,673; 1,001]; $p = 0,51$) dla analizy z użyciem niestratyfikowanego test log-rank ($p = 0,13$ dla niestratyfikowanego test Wilcoxon). W przypadku analizy z użyciem stratyfikowanego testu log-rank HR = 0,818 (95% CI: 0,669; 0,999); $p = 0,049$. W grupie pacjentów leczonych interferonem, którzy ukończyli terapię 33% chorych otrzymywało sunitynib, a 32% inny inhibitor VEGF. Odsetek obiektywnych odpowiedzi wyniósł 47% dla terapii sunitynibem w porównaniu do 12% w grupie interferonu.

Cella 2010: U pacjentów leczonych sunitynibem odnotowano lepsze wyniki w skali FKSI-DRS (w całej populacji pacjentów) – $p < 0,05$; oraz w dziewiątym, piątym i szóstym punkcie końcowym kwestionariuszy w całej próbie, odpowiednio w populacji chorych ze Stanów Zjednoczonych i Unii Europejskiej $p < 0,05$. Nie odnotowano znamienych różnic w między pacjentami ze Stanów Zjednoczonych, a Unii Europejskiej z wyjątkiem podpunktu skali FKSI związanym z trudnościami wynikającymi z działań niepożądanych spowodowanych leczeniem ($p = 0,02$).

Patil 2010: Przeżycie wolne od progresji choroby skorygowane o toksyczność było wyższe u chorych otrzymujących sunitynib, w porównaniu do tych leczonych interferonem.

Bezpieczeństwo:

Motzer 2007: Odsetek pacjentów, u których odnotowano przypadki zmęczenia w stopniu 3. lub 4. związanego z leczeniem był istotnie wyższy w grupie pacjentów leczonych interferonem, natomiast biegunka była częstsza w grupie sunitynibu ($p < 0,05$).

Motzer 2009: Najczęstszymi działaniami niepożądanymi odnotowanymi jako związanymi z leczeniem sunitynibem w stopniu 3. były: nadciśnienie (12%), zmęczenie (11%), biegunka (9%) i zespół rękostopa (9%).

Badanie przeprowadzono bez zaślepienia.

Randomizację w badaniu przeprowadzono blokowo (bloki po 4 pacjentów) i warstwami ze względu na wyjściowy poziom dehydrogenazy mleczanowej ($> 1,5$ vs $\leq 1,5$ x górna granica wartości prawidłowej), stopnie sprawności ECOG (0 vs 1) i wcześniejszą nefrektomię (tak vs nie).

Badanie zostało przeprowadzone zgodnie z Deklaracją Helsińską i wytycznymi dobrej praktyki lekarskiej. Protokół badania został zatwierdzony przez instytutowe komisje etyczne i rewizyjne we wszystkich uczestniczących ośrodkach, a pacjenci wyrazili pisemną zgodę na udział w badaniu.

W badaniu zaplanowano trzy analizy pośrednie (*interim*) – badanie *Motzer 2007* prezentuje dane drugiej z nich. Data odcięcia danych dla zaplanowanej analizy pośredniej to 15 listopad 2005 r. W publikacji *Motzer 2009* zaprezentowano dane analizy końcowej.

Randomizacji poddano 750 chorych (po 375 w grupie sunitynibu i interferonu α); populacja zgodna z leczeniem: $n = 375$ i $n = 360$ (15 [4%] chorych z grupy interferonu wycofało zgodę przed rozpoczęciem leczenia, jednak zostali uwzględnieni w analizie czasu wolnego od progresji, ale nie w ocenie bezpieczeństwa); chorzy, którzy przzerwali leczenie: 361 (48%), w tym z powodu choroby progresywnej (35%) działań niepożądanych 77 (10%), wycofania zgody (2,7%), złamania protokołu (0,3%)

Mediana czasu leczenia w pierwotnej analizie wyniosła 6 miesięcy (1-15) dla grupy sunitynibu i 4 miesiące (1-13) w grupie interferonu.

Po zmianie protokołu w lutym 2006 roku 25 chorych (7%) z grupy interferonu rozpoczęło leczenie sunitynibem (*cross-over*).

4.12 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

4.13 Spis tabel

Tabela 1. Strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE przez PubMed.	46
Tabela 2. Strategia wyszukiwania w bazie EmBase przez Elsevier.	47
Tabela 3. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane i CRD.	48
Tabela 4. Opis przeglądu systematycznego LaPlant 2010.	56
Tabela 5. Opis przeglądu systematycznego Pick 2012.	57
Tabela 6. Opis przeglądu systematycznego Keisner 2011.	58
Tabela 7. Opis przeglądu systematycznego Sanford 2010.	59
Tabela 8. Opis przeglądu systematycznego Di Lorenzo 2009.	60
Tabela 9. Opis przeglądu systematycznego Di Lorenzo 2011.	61
Tabela 10. Opis przeglądu systematycznego Coppin 2011.	61
Tabela 11. Opis przeglądu systematycznego Sonpavde 2012.	62
Tabela 12. Opis przeglądu systematycznego Leung 2011.	63
Tabela 13. Opis przeglądu systematycznego GSK 2010.	64
Tabela 14. Opis przeglądu systematycznego Sivendran 2012.	65
Tabela 15. Charakterystyka metodyki badań włączonych do oceny efektywności klinicznej pazopanibu.	75
Tabela 16. Wynik oceny jakości badania VEG105192 według skali Jadad.	76
Tabela 17. Utrata chorych w badaniu VEG105192; pazopanib vs placebo.	77
Tabela 18. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych włączonych do analizowanych badań klinicznych.	78
Tabela 19. Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane – próby VEG105192 oraz VEG102616.	80
Tabela 20. Hazard względny wystąpienia zgonu w badaniu VEG105192 na podstawie różnych źródeł.	83
Tabela 21. Przeżycie wolne od progresji choroby; pazopanib vs placebo; VEG105192 (Sternberg 2010). *	86
Tabela 22. Przeżycie wolne od progresji choroby w badaniu VEG102616 (Hutson 2010).	87
Tabela 23. Ocena odpowiedzi na leczenie; pazopanib vs placebo; populacja ogólna; VEG105192 (Sternberg 2010).	89
Tabela 24. Odpowiedź na leczenie w badaniu VEG102616 (Hutson 2010).	90
Tabela 25. Częstość ogólnej odpowiedzi; pazopanib vs placebo; populacja ogólna; VEG105192 (Sternberg 2010).	90
Tabela 26. Ogólna odpowiedź na leczenie w badaniu VEG102616 (Hutson 2010).	91
Tabela 27. Czas do wystąpienia odpowiedzi oraz czas jej trwania, populacja ogólna, badanie VEG105192.	92
Tabela 28. Wynik oceny jakości życia w 48 tygodniu badania, pazopanib vs placebo, populacja ogólna, badanie VEG105192.	92
Tabela 29. Przynajmniej 20% pogorszenie HRQoL, pazopanib vs placebo, populacja ogólna, badanie VEG105192.	94
Tabela 30. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły jakiegokolwiek działania niepożądane w 3. lub 4. stopniu ciężkości; pazopanib vs placebo; VEG105192 (Sternberg 2010).	97
Tabela 31. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła biegunka; pazopanib vs placebo; VEG105192 (Sternberg 2010).	98

Tabela 32. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiło nadciśnienie tętnicze; pazopanib vs placebo; VEG105192 (Sternberg 2010).	99
Tabela 33. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły zmiany koloru włosów; pazopanib vs placebo; VEG105192 (Sternberg 2010).	99
Tabela 34. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły nudności; pazopanib vs placebo; VEG105192 (Sternberg 2010).	100
Tabela 35. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła anoreksja utrata łaknienia; pazopanib vs placebo; VEG105192 (Sternberg 2010).	101
Tabela 36. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły wymioty; pazopanib vs placebo; VEG105192 (Sternberg 2010).	102
Tabela 37. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiło zmęczenie; pazopanib vs placebo; VEG105192 (Sternberg 2010).	103
Tabela 38. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła astenia; pazopanib vs placebo; VEG105192 (Sternberg 2010).	103
Tabela 39. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpił ból brzucha; pazopanib vs placebo; VEG105192 (Sternberg 2010).	104
Tabela 40. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpił ból głowy; pazopanib vs placebo; VEG105192 (Sternberg 2010).	105
Tabela 41. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła leukopenia; pazopanib vs placebo; VEG105192 (Sternberg 2010).	105
Tabela 42. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła neutropenia; pazopanib vs placebo; VEG105192 (Sternberg 2010).	106
Tabela 43. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła trombocytopenia; pazopanib vs placebo; VEG105192 (Sternberg 2010).	107
Tabela 44. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła limfocytopenia; pazopanib vs placebo; VEG105192 (Sternberg 2010).	107
Tabela 45. Liczba i odsetek pacjentów, u których zakończono leczenie z powodu działań niepożądanych; pazopanib vs placebo; VEG105192 (Sternberg 2010).	108
Tabela 46. Liczba i odsetek pacjentów, u których nastąpił zgon z powodu działań niepożądanych; pazopanib vs placebo; VEG105192 (Sternberg 2010).	109
Tabela 47. Liczba i odsetek pacjentów, u których nastąpił zgon związany ze stosowanym leczeniem; pazopanib vs placebo; VEG105192 (Sternberg 2010).	109
Tabela 48. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły nieprawidłowości w zakresie parametrów biochemicznych; pazopanib vs placebo; VEG105192 (Sternberg 2010).	110
Tabela 49. Częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych wśród pacjentów otrzymujących pazopanib; uaktualnione wyniki dotyczące bezpieczeństwa (doniesienie konferencyjne Sternberg 2010a oraz Sternberg 2011).	112
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.	115
Tabela 51. Wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania pazopanibu w poszczególnych liniach leczenia chorych na RCC; badania przedstawione w postaci abstraktów z doniesień konferencyjnych.	117
Tabela 52. Opis metodyki, populacji i interwencji badania PISCES; dodatkowe materiały otrzymane od Podmiotu Odpowiedzialnego.	119

Tabela 53. Wyniki oceny preferencji; badanie PISCES; dodatkowe materiały otrzymane od Podmiotu Odpowiedzialnego.	121
Tabela 54. Wyniki oceny odpowiedzi na leczenie; badanie PISCES; dodatkowe materiały otrzymane od Podmiotu Odpowiedzialnego.	122
Tabela 55. Wyniki oceny jakości życia; badanie PISCES; dodatkowe materiały otrzymane od Podmiotu Odpowiedzialnego.	123
Tabela 56. Wyniki oceny bezpieczeństwa – 10 najczęstszych działań niepożądanych dla obu leków; badanie PISCES; dodatkowe materiały otrzymane od Podmiotu Odpowiedzialnego.	125
Tabela 57. Wyniki oceny bezpieczeństwa – najczęstsze poważne działania niepożądane dla obu leków (przynajmniej u 1% chorych w jednej z grup); badanie PISCES; dodatkowe materiały otrzymane od Podmiotu Odpowiedzialnego.	126
Tabela 58. Redukcja dawki oraz przerwania leczenia; badanie PISCES; dodatkowe materiały otrzymane od Podmiotu Odpowiedzialnego.	127
Tabela 59. Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych; badanie PISCES; dodatkowe materiały otrzymane od Podmiotu Odpowiedzialnego.	128
Tabela 60. Liczby i odsetki pacjentów z poszczególnymi działaniami niepożądanymi; Hawkins 2009.	129
Tabela 61. Liczby i odsetki pacjentów z poszczególnymi działaniami niepożądanymi; VEG105192 (Sternberg 2010) i VEG102616 (Hutson 2010).	131
Tabela 62. Zestawienie działań niepożądanych związanych ze stosowaniem pazopanibu na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Votrient.	135
Tabela 63. Zestawienie działań niepożądanych związanych ze stosowaniem preparatu Votrient (FDA 2012).	141
Tabela 64. Zestawienie zaburzeń hematologicznych i biochemicznych związanych ze stosowaniem preparatu Votrient (FDA 2012).	142
Tabela 65. Charakterystyka metodyki badań RCT uwzględnionych w porównaniu pośrednim.	148
Tabela 66. Zestawienie ważniejszych kryteriów włączenia oraz wykluczenia chorych w poszczególnych badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim.	151
Tabela 67. Zestawienie parametrów oraz podstawowych charakterystyk pacjentów w badaniach włączonych do każdej ze stron porównania pośredniego.	154
Tabela 68. Wynik porównania pośredniego dla przeżycia całkowitego, pazopanib vs interferon, metoda Buchera.	157
Tabela 69. Wynik porównania pośredniego dla przeżycia wolnego od progresji choroby, pazopanib vs interferon, metoda Buchera.	160
Tabela 70. Wynik porównania pośredniego dla odsetka ogólnych odpowiedzi, pazopanib vs interferon, metoda Buchera.	162
Tabela 71. Wynik porównania pośredniego dla anemii w 3. lub 4. stopniu ciężkości, pazopanib vs interferon, metoda Buchera.	164
Tabela 72. Wynik porównania pośredniego dla zmęczenia w 3. lub 4. stopniu ciężkości, pazopanib vs interferon, metoda Buchera.	165
Tabela 73. Wynik porównania pośredniego dla gorączki w 3. lub 4. stopniu ciężkości, pazopanib vs interferon, metoda Buchera.	166
Tabela 74. Wynik porównania pośredniego dla neutropenii w 3. lub 4. stopniu ciężkości, pazopanib vs interferon, metoda Buchera.	167

Tabela 75. Wynik porównania pośredniego dla biegunki w 3. lub 4. stopniu ciężkości, pazopanib vs interferon, metoda Buchera.	168
Tabela 76. Wynik porównania pośredniego dla nudności w 3. lub 4. stopniu ciężkości, pazopanib vs interferon, metoda Buchera.	169
Tabela 77. Wynik porównania pośredniego dla nadciśnienia tętniczego w 3. lub 4. stopniu ciężkości, pazopanib vs interferon, metoda Buchera.	170
Tabela 78. Wynik porównania pośredniego dla zespołu ręka-stopa w 3. lub 4. stopniu ciężkości, pazopanib vs interferon, metoda Buchera.	171
Tabela 79. Wynik porównania pośredniego dla astenii w 3. lub 4. stopniu ciężkości, pazopanib vs interferon, metoda Buchera.	172
Tabela 80. Wynik porównania pośredniego dla leukopenii w 3. lub 4. stopniu ciężkości, pazopanib vs interferon, metoda Buchera.	173
Tabela 81. Wynik porównania pośredniego dla trombocytopenii w 3. lub 4. stopniu ciężkości, pazopanib vs interferon, metoda Buchera.	174
Tabela 82. Wynik porównania pośredniego dla przeżycia całkowitego, pazopanib vs sunitynib, metoda Buchera.	176
Tabela 83. Wynik porównania pośredniego dla przeżycia wolnego od progresji choroby, pazopanib vs sunitynib, metoda Buchera.	183
Tabela 84. Wynik porównania pośredniego dla odsetka ogólnych odpowiedzi, pazopanib vs sunitynib, metoda Buchera.	186
Tabela 85. Wynik porównania pośredniego dla anemii w 3. lub 4. stopniu ciężkości, pazopanib vs sunitynib, metoda Buchera.	188
Tabela 86. Wynik porównania pośredniego dla zmęczenia w 3. lub 4. stopniu ciężkości, pazopanib vs sunitynib, metoda Buchera.	189
Tabela 87. Wynik porównania pośredniego dla gorączki w 3. lub 4. stopniu ciężkości, pazopanib vs sunitynib, metoda Buchera.	190
Tabela 88. Wynik porównania pośredniego dla neutropenii w 3. lub 4. stopniu ciężkości, pazopanib vs sunitynib, metoda Buchera.	191
Tabela 89. Wynik porównania pośredniego dla biegunki w 3. lub 4. stopniu ciężkości, pazopanib vs sunitynib, metoda Buchera.	192
Tabela 90. Wynik porównania pośredniego dla nudności w 3. lub 4. stopniu ciężkości, pazopanib vs sunitynib, metoda Buchera.	193
Tabela 91. Wynik porównania pośredniego dla nadciśnienia w 3. lub 4. stopniu ciężkości, pazopanib vs sunitynib, metoda Buchera.	194
Tabela 92. Wynik porównania pośredniego dla zespołu ręka-stopa w 3. lub 4. stopniu ciężkości, pazopanib vs sunitynib, metoda Buchera.	195
Tabela 93. Wynik porównania pośredniego dla astenii w 3. lub 4. stopniu ciężkości, pazopanib vs sunitynib, metoda Buchera.	196
Tabela 94. Wynik porównania pośredniego dla leukopenii w 3. lub 4. stopniu ciężkości, pazopanib vs sunitynib, metoda Buchera.	197
Tabela 95. Wynik porównania pośredniego dla trombocytopenii w 3. lub 4. stopniu ciężkości, pazopanib vs sunitynib, metoda Buchera.	198
Tabela 96. Badania w toku dotyczące pazopanibu.	199
Tabela 97. Podsumowanie wyników badań z randomizacją wg GRADE: pazopanib vs placebo.	209
Tabela 98. Charakterystyka metodyki badań włączonych do oceny efektywności interferonu.	272

Tabela 99. Wynik oceny jakości badań analizowanych badań według skali Jadad.	274
Tabela 100. Utrata chorych w analizowanych badaniach wraz z przyczyną; interferon vs placebo. .	275
Tabela 101. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych włączonych do analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa interferonu – Steineck 1990, Kriegmair 1995, Pyrhönen 1999, MRC RE-01 i PERCY.	278
Tabela 102. Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane; interferon vs placebo.	281
Tabela 103. Całkowite przeżycie; interferon vs kontrola; badania Steineck 1990, Kriegmair 1995, Pyrhönen 1999, MRC RE-01, oraz PERCY.	286
Wykres 104. Analiza wrażliwości oszacowanego hazardu względnego zgonu; interferon vs kontrola	290
Tabela 105. Przeżycie wolne od progresji choroby; interferon vs kontrola; badania Pyrhönen 1999, MRC RE-01 oraz PERCY.	292
Wykres 106. Porównanie przeprowadzonych metaanaliz hazardu względnego wystąpienia progresji choroby; interferon vs kontrola	294
Tabela 107. Całkowita odpowiedź na leczenie; interferon vs kontrola; badania: Steineck 1990, Kriegmair 1995, Pyrhönen 1999, MRC RE-01 oraz PERCY.	296
Tabela 108. Częściowa odpowiedź na leczenie; interferon vs kontrola; badania: Steineck 1990, Kriegmair 1995, Pyrhönen 1999, MRC RE-01 oraz PERCY.	298
Tabela 109. Choroba stabilna; interferon vs kontrola; badania: Steineck 1990, Kriegmair 1995, Pyrhönen 1999, MRC RE-01 oraz PERCY.	300
Tabela 110. Czas trwania odpowiedzi całkowitej i częściowej, grupa z interferonem, badania Kriegmair 1995 i Pyrhönen 1999.	302
Tabela 111. Obiektywna odpowiedź na leczenie; interferon vs kontrola; badania: Steineck 1990, Kriegmair 1995, Pyrhönen 1999, MRC RE-01 (Ritchie 1999) i PERCY (Negrier 2007).	302
Tabela 112. Jakość życia związana ze zdrowiem; interferon vs kontrola; badanie: MRC RE-01.	304
Tabela 113. Ryzyko wystąpienia gorączki wśród pacjentów otrzymujących interferon, w porównaniu do kontroli.	306
Tabela 114. Ryzyko wystąpienia zmęczenia wśród pacjentów otrzymujących interferon, w porównaniu do kontroli.	309
Tabela 115. Ryzyko wystąpienia dreszczy lub drgawek wśród pacjentów otrzymujących interferon, w porównaniu do kontroli.	311
Tabela 116. Ryzyko wystąpienia nudności wśród pacjentów otrzymujących interferon, w porównaniu do kontroli.	313
Tabela 117. Ryzyko wystąpienia utraty apetytu wśród pacjentów otrzymujących interferon, w porównaniu do kontroli.	315
Tabela 118. Ryzyko wystąpienia objawów podobnych do grypy wśród pacjentów otrzymujących interferon, w porównaniu do kontroli.	317
Tabela 119. Ryzyko wystąpienia objawów podobnych do grypy wśród pacjentów otrzymujących interferon, w porównaniu do kontroli.	317
Tabela 120. Ryzyko wystąpienia objawów podobnych do grypy wśród pacjentów otrzymujących interferon, w porównaniu do kontroli.	318
Tabela 121. Ryzyko wystąpienia nadciśnienia tętniczego wśród pacjentów otrzymujących interferon, w porównaniu do kontroli.	318

Tabela 122. Ryzyko wystąpienia biegunki wśród pacjentów otrzymujących interferon, w porównaniu do kontroli.	319
Tabela 123. Ryzyko wystąpienia łysienia wśród pacjentów otrzymujących interferon, w porównaniu do kontroli.	320
Tabela 124. Ryzyko wystąpienia anemii wśród pacjentów otrzymujących interferon, w porównaniu do kontroli.	322
Tabela 125. Ryzyko wystąpienia leukopenii wśród pacjentów otrzymujących interferon, w porównaniu do kontroli.	324
Tabela 126. Ryzyko wystąpienia trombocytopenii wśród pacjentów otrzymujących interferon, w porównaniu do kontroli.	326
Tabela 127. Ryzyko wystąpienia neutropenii 3. lub 4. stopnia wśród pacjentów otrzymujących interferon, w porównaniu do kontroli.	328
Tabela 128. Sunitynib – charakterystyka metodyki badań klinicznych.	330
Tabela 129. Wynik oceny jakości badania Motzer 2007 według skali Jadad.	331
Tabela 130. Utrata chorych w badaniu Motzer 2007 wraz z przyczyną; sunitynib vs interferon.	331
Tabela 131. Sunitynib – wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna włączonych pacjentów, badanie Motzer 2007.	332
Tabela 132. Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane; sunitynib vs interferon; badanie Motzer 2007.	333
Tabela 133. Przeżycie całkowite; sunitynib vs interferon; badanie Motzer 2007.	334
Tabela 134. Analiza hazardu względnego dla przeżycia całkowitego z uwzględnieniem różnic w czynnikach wyjściowych pacjentów, sunitynib vs interferon, publikacja Motzer 2009.	335
Tabela 135. Przeżycie wolne od progresji choroby; sunitynib vs interferon; badanie Motzer 2007. ..	336
Tabela 136. Ocena odpowiedzi na leczenie; sunitynib vs interferon; badanie Motzer 2007 (Motzer 2007, Motzer 2009).	338
Tabela 137. Częstość ogólnej odpowiedzi; sunitynib vs interferon; badanie Motzer 2007.	341
Tabela 138. Sunitynib – kwestionariusz FACT-G.	343
Tabela 139. Sunitynib – kwestionariusz FKSJ.	343
Tabela 140. Sunitynib – kwestionariusz EQ-5D.	344
Tabela 141. Sunitynib – przyczyny wykluczenia pacjentów z badania.	345
Tabela 142. Leki stosowane w leczeniu raka nerki podlegające refundacji w warunkach polskich (MZ 2012/19).	353
Tabela 143. Ocena stanu sprawności według skali ECOG/WHO/Zubrod.	355
Tabela 144. Strategia wyszukiwania wraz z liczbą trafień w bazie MEDLINE przez PubMed, wyszukiwanie do 22 kwietnia 2012 r.	362
Tabela 145. Strategia wyszukiwania wraz z liczbą trafień w bazie EmBase przez Elsevier, wyszukiwanie do 22 kwietnia 2012 r.	363
Tabela 146. Strategia wyszukiwania wraz z liczbą trafień w bazie Cochrane, wyszukiwanie do 22 kwietnia 2012 r.	364

4.14 Spis wykresów

Wykres 1. Sieć porównań w ramach badań RCT dla pazopanibu, sunitynibu, IFN-alfa i placebo w leczeniu I linii mRCC.	54
Wykres 2. Diagram opisujący proces wyszukiwania publikacji pierwotnych.	72
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).	111
Wykres 4. Schemat zależności w przeprowadzonym porównaniu pośrednim.	147
Wykres 5. Wynik porównania pośredniego dla przeżycia całkowitego, pazopanib vs interferon, metoda Buchera.	160
Wykres 6. Wynik porównania pośredniego dla przeżycia wolnego od progresji choroby, metoda Buchera, pazopanib vs interferon.	162
Wykres 7. Wynik porównania pośredniego dla obiektywnej odpowiedzi na leczenie, metoda Buchera, pazopanib vs interferon.	163
Wykres 8. Wynik porównania pośredniego dla anemii w 3. lub 4. stopniu ciężkości, pazopanib vs interferon, metoda Buchera.	164
Wykres 9. Wynik porównania pośredniego dla zmęczenia w 3. lub 4. stopniu ciężkości, pazopanib vs interferon, metoda Buchera.	165
Wykres 10. Wynik porównania pośredniego dla gorączki w 3. lub 4. stopniu ciężkości, pazopanib vs interferon, metoda Buchera.	166
Wykres 11. Wynik porównania pośredniego dla neutropenii w 3. lub 4. stopniu ciężkości, pazopanib vs interferon, metoda Buchera.	167
Wykres 12. Wynik porównania pośredniego dla biegunki w 3. lub 4. stopniu ciężkości, pazopanib vs interferon, metoda Buchera.	168
Wykres 13. Wynik porównania pośredniego dla nudności w 3. lub 4. stopniu ciężkości, pazopanib vs interferon, metoda Buchera.	169
Wykres 14. Wynik porównania pośredniego dla nadciśnienia tętniczego w 3. lub 4. stopniu ciężkości, pazopanib vs interferon, metoda Buchera.	170
Wykres 15. Wynik porównania pośredniego dla zespołu ręka-stopa w 3. lub 4. stopniu ciężkości, pazopanib vs interferon, metoda Buchera.	171
Wykres 16. Wynik porównania pośredniego dla astenii w 3. lub 4. stopniu ciężkości, pazopanib vs interferon, metoda Buchera.	172
Wykres 17. Wynik porównania pośredniego dla leukopenii w 3. lub 4. stopniu ciężkości, pazopanib vs interferon, metoda Buchera.	173
Wykres 18. Wynik porównania pośredniego dla trombocytopenii w 3. lub 4. stopniu ciężkości, pazopanib vs interferon, metoda Buchera.	174
Wykres 19. Wynik porównania pośredniego dla przeżycia całkowitego, metoda Buchera, pazopanib vs sunitynib.	181
Wykres 20. Wynik porównania pośredniego dla przeżycia wolnego od progresji choroby, pazopanib vs sunitynib, metoda Buchera.	185
Wykres 21. Wynik porównania pośredniego dla obiektywnej odpowiedzi na leczenie, metoda Buchera, pazopanib vs sunitynib.	187
Wykres 22. Wynik porównania pośredniego dla anemii w 3. lub 4. stopniu ciężkości, pazopanib vs sunitynib, metoda Buchera.	188

Wykres 23. Wynik porównania pośredniego dla zmęczenia w 3. lub 4. stopniu ciężkości, pazopanib vs sunitynib, metoda Buchera.....	189
Wykres 24. Wynik porównania pośredniego dla gorączki w 3. lub 4. stopniu ciężkości, pazopanib vs sunitynib, metoda Buchera.....	190
Wykres 25. Wynik porównania pośredniego dla neutropenii w 3. lub 4. stopniu ciężkości, pazopanib vs sunitynib, metoda Buchera.....	191
Wykres 26. Wynik porównania pośredniego dla biegunki w 3. lub 4. stopniu ciężkości, pazopanib vs sunitynib, metoda Buchera.....	192
Wykres 27. Wynik porównania pośredniego dla nudności w 3. lub 4. stopniu ciężkości, pazopanib vs sunitynib, metoda Buchera.....	193
Wykres 28. Wynik porównania pośredniego dla nadciśnienia w 3. lub 4. stopniu ciężkości, pazopanib vs sunitynib, metoda Buchera.	194
Wykres 29. Wynik porównania pośredniego dla zespołu ręka-stopa w 3. lub 4. stopniu ciężkości, pazopanib vs sunitynib, metoda Buchera.....	195
Wykres 30. Wynik porównania pośredniego dla astenii w 3. lub 4. stopniu ciężkości, pazopanib vs sunitynib, metoda Buchera.....	196
Wykres 31. Wynik porównania pośredniego dla leukopenii w 3. lub 4. stopniu ciężkości, pazopanib vs sunitynib, metoda Buchera.....	197
Wykres 32. Wynik porównania pośredniego dla trombocytopenii w 3. lub 4. stopniu ciężkości, pazopanib vs sunitynib, metoda Buchera.....	198
Wykres 33. Metaanaliza hazardu względnego zgonu; interferon vs kontrola; badania: Steineck 1990, Kriegmair 1995, Pyrhönen 1999, Hancock 2000 (MRC RE-01) oraz PERCY (Negrier 2007).	289
Wykres 34. Metaanaliza hazardu względnego progresji choroby; interferon vs kontrola; badania: Pyrhönen 1999, Hancock 2000 (MRC RE-01) oraz PERCY (Negrier 2007).	293
Wykres 35. Metaanaliza całkowitej odpowiedzi na leczenie; interferon vs kontrola; badania: Steineck 1990, Kriegmair 1995, Pyrhönen 1999, MRC RE-01 (Ritchie 1999) oraz PERCY (Negrier 2007).	297
Wykres 36. Metaanaliza częściowej odpowiedzi na leczenie; interferon vs kontrola; badania: Steineck 1990, Kriegmair 1995, Pyrhönen 1999, MRC RE-01 (Ritchie 1999) oraz PERCY (Negrier 2007).	299
Wykres 37. Metaanaliza choroby stabilnej; interferon vs kontrola; badania: Steineck 1990, Kriegmair 1995, Pyrhönen 1999, MRC RE-01 (Ritchie 1999) oraz PERCY (Negrier 2007).	301
Wykres 38. Metaanaliza oceny obiektywnej odpowiedzi; interferon vs kontrola; badania: Steineck 1990, Kriegmair 1995, Pyrhönen 1999, MRC RE-01 (Ritchie 1999) oraz PERCY (Negrier 2007).	303
Wykres 39. Metaanaliza ryzyka wystąpienia gorączki w 3. lub 4. stopniu ciężkości, interferon vs kontrola, badania Kriegmair 1995 oraz PERCY (Negrier 2007).	308
Wykres 40. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zmęczenia, interferon vs kontrola, badania Steineck 1990 oraz MRC RE-01 (Ritchie 1999).	310
Wykres 41. Metaanaliza ryzyka wystąpienia dreszczy lub drgawek, interferon vs kontrola, badania Steineck 1990 oraz MRC RE-01 (Ritchie 1999).	312
Wykres 42. Metaanaliza ryzyka wystąpienia nudności bez względu na stopień ciężkości, interferon vs kontrola, badania Steineck 1990 oraz MRC RE-01 (Ritchie 1999).	314
Wykres 43. Metaanaliza ryzyka wystąpienia utraty apetytu, interferon vs kontrola, badania Steineck 1990 oraz MRC RE-01 (Ritchie 1999).	316
Wykres 44. Metaanaliza ryzyka wystąpienia łysienia, interferon vs kontrola, badania Steineck 1990 oraz Kriegmair 1995.	321

Wykres 45. Metaanaliza ryzyka wystąpienia anemii, interferon vs kontrola, badania Steineck 1990 oraz Kriegmair 1995.	323
Wykres 46. Metaanaliza ryzyka wystąpienia leukopenii, interferon vs kontrola, badania Steineck 1990 oraz Kriegmair 1995.	325
Wykres 47. Metaanaliza ryzyka wystąpienia trombocytopenii, interferon vs kontrola, badania Steineck 1990 oraz Kriegmair 1995.	327
Wykres 48. Metaanaliza ryzyka wystąpienia neutropenii, interferon vs kontrola, badania Pyrhönen 1999 oraz PERCY (Negrier 2007).	329
Wykres 49. Sunitynib – wykluczenie pacjentów z badania.	345
Wykres 50. Sunitynib vs interferon α – działania niepożądane stopnia 1-4 (Motzer 2007).	346
Wykres 51. Sunitynib vs interferon- α – działania niepożądane stopnia 3-4 (Motzer 2007).	347
Wykres 52. Sunitynib vs interferon- α – działania niepożądane stopnia 1-4 (Motzer 2009).	349
Wykres 53. Sunitynib vs interferon- α – działania niepożądane stopnia 1-4, ciąg dalszy (Motzer 2009).	350
Wykres 54. Sunitynib vs interferon- α – działania niepożądane stopnia 3. lub 4. (Motzer 2009).	351
Wykres 55. Sunitynib vs interferon- α – działania niepożądane stopnia 3. lub 4. ciąg dalszy (Motzer 2009).	352