

**Aksytynib (Inlyta®)
w II linii leczenia zaawansowanego
raka nerkowokomórkowego**

Analiza kliniczna



Warszawa
grudzień 2012

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

Pfizer Polska Sp. z o.o.
ul. Postępu 17B
02-676 Warszawa
tel: (22) 335 61 00

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

Patrycja Prząda-Machno
patrycja.przada@pfizer.com
Pfizer Polska Sp. z o.o.
ul. Postępu 17B
02-676 Warszawa
tel: (22) 335 61 00

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania aksytynibu (Inlyta®, Pfizer) w II linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia sunitynibem lub cytokiną, w porównaniu z sorafenibem i ewerolimusem.

Wybór komparatorów był podyktowany aktualną praktyką kliniczną w Polsce, zaleceniami i rekomendacjami towarzystw naukowych oraz agencji oceniających technologie medyczne.

Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków. Korzystano z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających zdefiniowane kryteria. Jakość badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad. Przegląd systematyczny piśmiennictwa wykonano z datą odcięcia 05.06.2012, a następnie zaktualizowano na dzień 22.11.2012 r.

W niniejszej analizie skuteczność i bezpieczeństwo aksytynibu oceniano na podstawie randomizowanych badań klinicznych. Dodatkowo, w celu uwzględnienia pełnego efektu terapeutycznego interwencji, do przeglądu włączono także badania obserwacyjne z grupą kontrolną oraz badania opisowe (serie przypadków, badania grupy pacjentów; poziom IV A-C klasyfikacji doniesień naukowych wg Agencji Oceny Technologii Medycznych).

Poszukiwano badań bezpośrednio porównujących aksytynib z wybranym komparatorem, a w przypadku ich braku – badań umożliwiających porównanie pośrednie.

Wyniki przeglądu badań pierwotnych

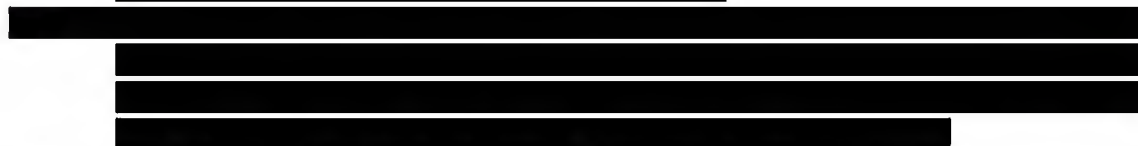
Do dnia 22.11.2012 r. zidentyfikowano 1 randomizowane kontrolowane badanie kliniczne, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania aksytynibu w II linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia sunitynibem lub cytokiną, w porównaniu z sorafenibem. Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących aksytynib z ewerolimusem. Porównanie pośrednie było możliwe poprzez badania AXIS (aksytynib vs sorafenib), TARGET (sorafenib vs placebo) i RECORD-1 (ewerolimus vs placebo) – porównanie przez podwójną grupę referencyjną (tj. placebo i sorafenib).

Do przeglądu włączono również 5 badań opisowych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo aksytynibu w populacji chorych z przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym.

Wyniki analizowano w populacji całkowitej (niezależnie od leczenia stosowanego przez chorych w I linii).

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa aksytynibu w porównaniu z sorafenibem w oparciu randomizowane badanie kliczne AXIS, przeprowadzone metodą *head to head* wykazała:

1. dla analizy skuteczności:
 - 1.1. w grupie chorych leczonych aksytynibem **mediana przeżycia wolnego od progresji choroby** (czas od randomizacji do progresji choroby lub zgonu) **była istotnie statystycznie większa niż w grupie chorych leczonych sorafenibem** (odpowiednio 6,7 miesiąca [95%CI: 6,3; 8,6] oraz 4,7 miesiąca [95%CI: 4,6; 5,6], HR=0,665 [95%CI: 0,544; 0,812], $p<0,0001$);
 - 1.2. w grupie chorych leczonych aksytynibem mediana przeżycia całkowitego (czas od randomizacji do zgonu) była większa niż w grupie chorych leczonych sorafenibem, ale wynik nie osiągnął istotności statystycznej (odpowiednio 20,1 miesiąca [95%CI: 16,7; 23,4] oraz 19,2 miesiąca [95%CI: 17,5; 22,3], HR=0,969 [95%CI: 0,800; 1,174], $p=0,374$);



- 1.9. mediana czasu odpowiedzi na leczenie (czas od pierwszej odpowiedzi na leczenie do progresji choroby lub zgonu) była większa w grupie aksytynibu niż w grupie sorafenibu, ale w publikacji z badania nie podano informacji dotyczącej istotności

statystycznej wyniku (11,0 miesiąca [95%CI: 7,4; bd] vs 10,6 miesiąca [95%CI: 8,8; 11,5], p=bd);

- 1.10. w grupie chorych leczonych aksyty nibem czas do nasilenia objawów choroby (czas od randomizacji do zgonu, progresji choroby lub pogorszenia objawów choroby mierzonego według kwestionariuszy *Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-15* lub *Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms*) **był istotnie statystycznie dłuższy niż w grupie chorych leczonych sorafenibem** (według kwestionariusza *Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-15*: odpowiednio 3,1 miesiąca [95%CI: 2,8; 4,5] oraz 2,8 miesiąca [95%CI: 2,7; 3,0], HR=0,829 [95%CI: 0,701; 0,981], p=0,014; według kwestionariusza *Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms*: odpowiednio 3,7 miesiąca [95%CI: 2,8; 4,6] oraz 2,9 miesiąca [95%CI: 2,8; 3,5], HR=0,838 [95%CI: 0,707; 0,993], p=0,0203);

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

(AXIS). Ze względu na brak możliwości bezpośredniego porównania aksytynibu z ewerolimusem (brak opublikowanych badań porównujących oba leki) w analizie przedstawiono wyniki porównania pośredniego na podstawie badań: AXIS (aksytynib vs sorafenib), TARGET (sorafenib vs placebo) i RECORD-1 (ewerolimus vs placebo).

Wykazano, że aksytynib istotnie wydłuża czas przeżycia wolnego od progresji w porównaniu z sorafenibem. Ponadto aksytynib wykazuje wyższą skuteczność niż sorafenib w osiągnięciu częściowej odpowiedzi na leczenie, wydłużeniu czasu do nasilenia objawów choroby oraz utrzymaniu choroby stabilnej ≥ 20 tygodni. Analiza profilu bezpieczeństwa aksytynibu nie wykazała zwiększonego ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 oraz powodujących przerwanie leczenia.
















Porównanie pośrednie aksytynibu z ewerolimusem wykazało zbliżoną skuteczność obu leków. Należy pamiętać, że porównanie pośrednie cechuje się niższą wiarygodnością jednak przedstawione wyniki stanowią istotny element pełnej oceny interwencji w porównaniu z lekiem wskazanym, jako aktualna praktyka kliniczna.

Słowa kluczowe

aksytynib, rak nerkowokomórkowy, analiza kliniczna

Spis treści

Streszczenie	5
Słowa kluczowe	10
Spis treści	11
Skróty i akronimy	15
1 Cel raportu	17
2 Analiza problemu decyzyjnego	18
2.1 Opis problemu zdrowotnego – dane epidemiologiczne	20
2.2 Opis technologii opcjonalnych – aktualny status finansowania	21
3 Metody	23
3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia	23
3.1.1 Kryteria włączenia	23
3.1.2 Kryteria wykluczenia	23
3.2 Źródła danych	24
3.3 Strategia wyszukiwania badań	24
3.3.1 Aktualizacja wyszukiwania badań	30
3.4 Selekcja informacji	34
3.5 Ocena wiarygodności badań klinicznych	34
3.6 Strategia ekstrakcji danych	34
3.7 Analiza statystyczna	35
4 Wyniki przeglądu systematycznego	36
4.1 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych	36
4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych	37
4.2.1 Metody badań randomizowanych	39
4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych	43
4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia w badaniach pierwotnych	44
4.2.4 Charakterystyka populacji	45
4.2.5 Różnice w charakterystyce populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego	52
4.2.6 Zestawienie punktów końcowych	53

4.2.7	Chorzy, którzy nie ukończyli badań	54
5	Analiza kliniczna - ocena skuteczności	58
5.1	Aksyтынib vs sorafenib.....	59
5.1.1	Przeżycie wolne od progresji choroby	63
5.1.2	Przeżycie całkowite.....	63
5.1.1	Całkowita odpowiedź na leczenie	64
5.1.2	Częściowa odpowiedź na leczenie.....	65
5.1.3	Choroba stabilna ≥20 tygodni.....	66
5.1.4	Choroba stabilna <20 tygodni.....	68
5.1.5	Progresja choroby.....	69
5.1.6	Łączna odpowiedź na leczenie.....	70
5.1.7	Czas trwania odpowiedzi na leczenie	72
5.1.8	Czas do nasilenia objawów choroby.....	72
5.1.9	Jakość życia.....	73
		73
		73
		75
6	Analiza kliniczna - ocena bezpieczeństwa	78
		79
		86
		
	 87	
		89
		91
		93
		105
		117
		
		122
		127
7	Pozostałe dowody naukowe	128

7.1	Rixe 2007	128
7.2	Rini 2009.....	130
7.3	Tomita 2011.....	131
7.4	Daimon 2012	132
7.5	Mukohara 2010.....	132
8	Zestawienie wyników	133
9	Ograniczenia.....	139
10	Dyskusja.....	141
11	Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych.....	145
12	Wnioski	149
13	Aneks.....	167
13.1	Arkusz oceny badania wg Jadad.....	167
13.2	Kryteria oceny według GRADE.....	167
13.3	Strategia wyszukiwania badań nierandomizowanych i opracowań wtórnych 169	
13.4	Skale diagnostyczne używane w badaniach klinicznych włączonych do przeglądu	171
13.4.1	Kryteria RECIST.....	171
13.4.2	Skala sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)	172
13.4.3	Skala Karnofsky'ego.....	173
13.4.4	Klasyfikacja ryzyka wg MSKCC.....	173
13.4.5	Klasyfikacja ryzyka wg Heng'a.....	174
13.5	Kwestionariusze jakości życia.....	174
13.5.1	FKSI-15.....	174
13.5.2	FKSI-DRS	174
13.5.3	QLQ-C30.....	175
13.5.4	EQ-5D.....	175
13.6	Metaanaliza sieciowa – metody.....	175
13.7	Wyniki przeglądu rejestrów badań klinicznych	178
13.8	Spis badań włączonych do przeglądu	179
13.9	Spis badań wykluczonych z przeglądu	184

13.10 Krytyczna ocena badań randomizowanych.....	184
Spis tabel.....	189
Spis rycin	192
Piśmiennictwo	195

Skróty i akronimy

95% CI	95% przedział ufności (ang. <i>95% confidence interval</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
AXI	akсыtynib
bd	brak danych
BSC	najlepsze leczenie wspomagające (ang. <i>best supportive care</i>)
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
DRS	podskala kwestionariusza jakości życia FKSI oceniająca objawy związane z chorobą (ang. <i>Disease-Related Symptoms</i>)
ECOG	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EVE	ewerolimus
FKSI	kwestionariusz jakości życia stosowany u chorych z rakiem nerki (ang. <i>Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index</i>)
HR	hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i>)
IPCW	ang. <i>inverse probability of censored weighting</i>
ITT	zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention to treat</i>)
MSKCC	ang. <i>Memorial Sloan-Kettering Cancer Center</i>
MTC	ang. <i>Mixed Treatment Comparison</i>
mTOR	cel rapamycyny u ssaków (ang. <i>inammalian target of rapamycin</i>)
N_i	liczba chorych w grupie przyjmujących badaną interwencję
N_k	liczba chorych w grupie przyjmujących komparator
$NNH_{5,7 \text{ mies.}}$	liczba chorych, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to harm</i>); w indeksie dolnym podano czas stosowania leczenia w ocenianym badaniu
$NNT_{5,7 \text{ mies.}}$	liczba chorych, których należy leczyć przez określony czas w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat</i>); w indeksie dolnym podano czas stosowania leczenia w ocenianym badaniu
na	nie dotyczy (ang. <i>not applicable</i>)
ns	brak istotności statystycznej (ang. <i>non-significant</i>)
p	poziom istotności statystycznej
PLA	placebo
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)

RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
RPSFT	ang. <i>rank preserving structural failure time</i>
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
SOR	sorafenib
VEGF	czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (ang. <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>)
ZN	zdarzenia niepożądane

1 Cel raportu

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania aksytynibu (Inlyta®, Pfizer) w II linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego w porównaniu z sorafenibem i ewerolimusem. Poszukiwano badań bezpośrednio porównujących aksytynib z wybranym komparatorem, a w przypadku ich braku – badań umożliwiających porównanie pośrednie.

Wybór komparatorów był podyktowany praktyką kliniczną w Polsce, zaleceniami i rekomendacjami towarzystw naukowych oraz agencji oceniających technologie medyczne.

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [REDACTED]

[REDACTED]

2 Analiza problemu decyzyjnego

Szczegółową analizę problemu decyzyjnego, w tym opis obszarów zdefiniowanych w ramach schematu PICO, przedstawiono w osobnym dokumencie: [REDACTED]

Przyjęty kontekst kliniczny analizy dotyczącej ogólnej oceny skuteczności i bezpieczeństwa aksytynibu wg schematu PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	dorośli chorzy z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym po niepowodzeniu leczenia cytokinami/sunitynibem
Interwencja (I)	aksytynib (Inlyta®, Pfizer)
Komparator (C)	<ul style="list-style-type: none"> • sorafenib (Nexavar®, Bayer) • ewerolimus (Afinitor®, Novartis)
Efekty zdrowotne (O)	<p><u>ocena skuteczności:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji choroby (czas od randomizacji do progresji choroby lub zgonu); • przeżycie całkowite (czas od randomizacji do zgonu); • całkowita odpowiedź na leczenie (ustąpienie wszystkich zidentyfikowanych ognisk nowotworowych, zmniejszenie wielkości wszystkich węzłów chłonnych poniżej 10 mm w osi krótkiej); • częściowa odpowiedź na leczenie (zmniejszenie sumy wymiarów ognisk ocenianych o >30%, określane w stosunku do wartości wyjściowej); • choroba stabilna ≥20 tygodni (zmniejszenie wymiarów guza lub sumy wymiarów guzów mniej niż o 30% lub zwiększenie wymiarów guza lub sumy wymiarów guzów o mniej niż 20%); • choroba stabilna <20 tygodni (zmniejszenie wymiarów guza lub sumy wymiarów guzów mniej niż o 30% lub zwiększenie wymiarów guza lub sumy wymiarów guzów o mniej niż 20%); • progresja choroby (zwiększenie o >20% wymiarów guza lub sumy największych wymiarów guzów (bezwzględny wzrost sumy wymiarów o min. 5 mm) i/lub pojawienie się nowych ognisk nowotworowych); • łączna odpowiedź na leczenie (odpowiedź całkowita lub częściowa); • czas trwania odpowiedzi na leczenie (czas od pierwszej odpowiedzi na leczenie do progresji choroby lub zgonu); • czas do nasilenia objawów choroby (czas od randomizacji do zgonu, progresji choroby lub pogorszenia objawów choroby mierzonego wg kwestionariuszy FKS1-15 lub FKS1-DRS); • jakość życia chorych. <p><u>ocena bezpieczeństwa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane łącznie, • zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia, • ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie, • zdarzenia niepożądane stopnia ≥3 łącznie, • poszczególne zdarzenia niepożądane, • poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia ≥3, • zgony.

2.1 Opis problemu zdrowotnego – dane epidemiologiczne

Rak nerki jest 13. najczęściej występującym nowotworem złośliwym na całym świecie i 3. najczęściej diagnozowanym nowotworem układu moczowo-płciowego (po raku prostaty i raku pęcherza moczowego).¹

Zgodnie z danymi pochodzącymi z Zarządzenia Nr 10/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 lutego 2012 r. na raka nerki najczęściej chorują osoby między 50. a 70. rokiem życia, częściej mężczyźni. Chociaż nowotwór w postaci sporadycznej najczęściej rozwija się pomiędzy 50. a 70. rokiem życia, znane są nierzadkie przypadki zachorowań w wieku lat 20 czy 30.²

Według Polskiej Unii Onkologii na świecie i w Polsce obserwuje się stały wzrost zachorowalności na nowotwory nerki o około 1,5–5,9% rocznie, co wiąże się z większą zapadalnością i rozwojem nowych, nieinwazyjnych metod diagnostycznych oraz ich upowszechnieniem.³

Na podstawie Krajowej Bazy Danych Nowotworowych prowadzonej przez Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii – Instytut w Warszawie zapadalność na raka nerki w Polsce stanowi ok. 3,3% zapadalności na wszystkie nowotwory i w 2009 roku wyniosła 4 599 nowych zachorowań, w tym 1 866 nowych zachorowań kobiet i 2 733 nowych zachorowań mężczyzn, co stanowi odpowiednio 2,70% i 3,97% spośród wszystkich zachorowań na nowotwory. Rejestrowana śmiertelność z powodu RCC w Polsce to 2 537 zgonów w roku 2009, w tym 984 zgonów kobiet i 1 553 zgonów mężczyzn, co stanowi odpowiednio 2,41% i 2,96% spośród wszystkich zgonów nowotworowych. Surowy współczynnik umieralności dla kobiet wyniósł 5,0 i dla mężczyzn 8,4, natomiast standaryzowany współczynnik umieralności odpowiednio 2,3 i 5,5.⁴

Szczegółowy opis problemu decyzyjnego wraz z przedstawieniem epidemiologii raka nerki w Polsce i na świecie przedstawiono w osobnym dokumencie: [REDACTED]

[REDACTED]

Docelową populacją dla aksytynibu stanowią chorzy z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia sunitynibem lub cytokiną. Stosowanie leku w II linii leczenia w ramach programu lekowego z szczegółowo zdefiniowanymi kryteriami włączenia, oraz stosowanie łączenie z aktualnie dostępnymi powoduje, że dedykowana populacjach chorych jest bardzo ograniczona

[REDACTED]

2.2 Opis technologii opcjonalnych – aktualny status finansowania

Polskie i międzynarodowe wytyczne zalecają w II linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego stosowanie sorafenibu i pazopanibu (w przypadku, gdy wcześniejszą terapią były cytokiny) lub ewerolimusu (w przypadku, gdy wcześniejszą terapią był inhibitor VEGF).^{5,6,7,8}

W oparciu o wytyczne oraz rekomendacje Rady Konsultacyjnej i Prezesa AOTM^{9,10} uznano, że odpowiednim komparatorem dla aksyty nibu w II linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego będzie sorafenib i ewerolimus (pazopanib pominięto głównie ze względu na brak ostatecznej decyzji administracyjnej w sprawie refundacji leku).¹¹

Sorafenib i ewerolimus są obecnie finansowane zgodnie z z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2012 r.¹² W ramach programu finansowane jest m.in. leczenie sorafenibem w przypadku udokumentowanego niepowodzenia wcześniejszej immunoterapii z zastosowaniem interferonu alfa lub udokumentowanego przeciwwskazania do dalszego stosowania interferonu alfa (II linia) oraz ewerolimusem w przypadku udokumentowanego niepowodzenia wcześniejszego leczenia z zastosowaniem wielokinazowych inhibitorów (sunitynib lub sorafenib) stosowanych jako jedyne leczenie poprzedzające (II linia).

Leczenie aksyty nibem nie jest obecnie finansowane w Polsce i lek nie jest dostępny dla chorych na zaawansowanego raka nerkowokomórkowego.



Zgodnie z art. 14 ust. 1 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 z późn. zmianami¹³), Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji odpowiednich poziomów odpłatności, w tym bezpłatnie w przypadku leku, wyrobu medycznego mającego udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego, zaburzenia psychiatrycznego, upośledzenia umysłowego lub zaburzenia rozwojowego albo choroby zakaźnej o szczególnym zagrożeniu epidemicznym dla populacji, albo leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego.

Szczegółowy opis wyboru komparatorów przedstawiono w osobnym dokumencie:

[Redacted text block]

3 Metody

Poniżej przedstawiono metodykę przeglądu systematycznego dotyczącego badań pierwotnych, w których bezpośrednio porównywano aksytynib z sorafenibem lub ewerolimusem (oraz, w przypadku braku możliwości porównania bezpośredniego, badań umożliwiających porównanie pośrednie) w II linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego.

3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia

3.1.1 Kryteria włączenia

Do analizy efektywności klinicznej włączono badania, które zostały określone jako:

- prospektywne,
- z randomizacją,
- z grupą kontrolną.

Dodatkowo, w celu uwzględnienia pełnego efektu terapeutycznego, dla aksytynibu włączono także badania obserwacyjne z grupą kontrolną (badania kohortowe oraz kliniczno-kontrolne) oraz badania opisowe (serie przypadków, badania grupy pacjentów; poziom IV A-C klasyfikacji doniesień naukowych wg AOTM). Badania opisowe kwalifikowano do przeglądu jakościowego, ale nie włączano do metaanalizy ze względu na brak grupy kontrolnej.

Nie zastosowano ograniczeń językowych.

Prace włączano uwzględniając cel pracy, jakim było porównanie aksytynibu z sorafenibem i ewerolimusem. Poszukiwano badań bezpośrednio porównujących aksytynib z wybranym komparatorem, a w przypadku ich braku – badań umożliwiających porównanie pośrednie.

W kontekście porównań pośrednich włączono badania dające możliwość oceny przeżycia całkowitego i przeżycia bez progresji choroby, uznając te twarde punkty końcowe za kluczowe w ocenie skuteczności.

3.1.2 Kryteria wykluczenia

Wykluczono doniesienia ze względu na następujące kryteria:

- poglądowy i przeglądowy charakter publikacji,
- badania opisowe (dla sorafenibu i ewerolimusu; w tym opisy przypadków lub serii przypadków),
- doniesienia dostępne jedynie w postaci doniesień konferencyjnych (dla sorafenibu i ewerolimusu),
- badania dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych,

- badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia,
- badania porównujące różne dawki tego samego leku.

3.2 Źródła danych

Przeszukano następujące systemy bazy danych pod kątem pierwotnych badań klinicznych, przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 05 czerwca 2012 r.,
- EMBASE (*Biomedical Answers*) z datą odcięcia 05 czerwca 2012r.,
- *The Cochrane Library* z data odcięcia 05 czerwca 2012r.,
- *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 05 czerwca 2012r.

Dodatkowo przeszukano systemy baz danych pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA). Przeszukano bazy badań wtórnych na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*), w tym:

- NICE (*National Institute for Clinical Excellence*),
- NCCHTA (*National Coordinating Centre for Health Technology Assessment*),
- SBU (*Statens beredning för medicinsk utvärdering*),
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*).

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień pierwotnych,
- wyszukiwarek internetowych,
- rejestru badań klinicznych: <http://www.controlled-trials.com/>,
- rejestru badań klinicznych: <http://clinicaltrials.gov/>,
- stron internetowych producenta leku: <http://www.pfizer.com.pl/> oraz <http://www.pfizer.com/>.

Przy zachowaniu powyższej metodyki zaktualizowano wyszukiwania badań z datą odcięcia 22 listopada 2012 r. (patrz rozdz. 3.3.1 Aktualizacja wyszukiwania badań).

Konsultowano się z Wnioskodawcą w celu uzyskania opinii i identyfikacji istniejących dodatkowych dowodów naukowych (w tym badań i danych nieopublikowanych).

Wyniki z odszukanych opracowań wtórnych przedstawiono w rozdziale 4.1.

Wyniki przeglądu rejestrów badań klinicznych przedstawiono w aneksie 13.3.

3.3 Strategia wyszukiwania badań

Elektroniczne systemy baz danych przeszukiwano z datą odcięcia 05 czerwca 2012 r. Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby ██████████ W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie:

tabele 2-4, odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE (*Biomedical Answers*) oraz *The Cochrane Library*. Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

Z uwagi na ryzyko pominięcia publikacji, nie zastosowano ograniczeń dotyczących poszukiwanych punktów końcowych ani języka publikacji. W bazie danych *The Cochrane Library*, ze względu na niewielką liczbę trafień, nie ograniczono się także do rodzaju badań.

Strategię dla bazy Medline (PubMed) przedstawiono w postaci szczegółowej strategii wyszukiwania z wykorzystaniem dodatkowych filtrów nakierowanych na maksymalną czułość wyszukiwania randomizowanych badań klinicznych, zaproponowanych w podręczniku *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version (2008 revision); PubMed format)*.¹⁴

Bazę *Centre for Reviews and Dissemination* przeszukano używając następujących słów kluczowych: „axitinib”, „inlyta”, „AG 013736”, „AG013736”, „AG-013736”.

Dodatkowo, w celu wyszukania badań nierandomizowanych i opracowań wtórnych dla aksyтынibu, w bazach danych MEDLINE (PubMed) i EMBASE (*Biomedical Answers*) zastosowano strategie przedstawione w aneksie 13.3.

Tabela 2. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa aksytynibu w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 05.06.2012 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	renal cell carcinoma[mh]	19 390
#2	renal cell carcinoma[tw]	24 503
#3	kidney neoplasms[mh]	53 408
#4	kidney neoplasms[tw]	50 121
#5	renal[tw] OR kidney[tw]	777 394
#6	carcinoma*[tw] OR adenocarcinoma*[tw] OR cancer*[tw] OR neoplasm*[tw] OR tumor*[tw] OR tumour*[tw]	2 542 457
#7	#5 and #6	113 904
#8	hypernephroma*[tw] OR nephroid carcinoma[tw] OR ephroid carcinomas[tw] OR hypernephroid carcinoma[tw] OR hypernephroid carcinomas[tw]	1 414
#9	#1 or #2 or #3 or #4 or #7 or #8	116 019
#10	axitinib[nm]	88
#11	axitinib[tw]	181
#12	inlyta[tw]	1
#13	AG 013736[tw]	32
#14	AG013736[tw]	7
#15	AG-013736[tw]	32
#16	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6	190
#17	sorafenib[nm]	1 486
#18	sorafenib[tw]	2 526
#19	nexavar[tw]	95
#20	bay 545-9085[tw]	0
#21	bay-545-9085[tw]	0
#22	bay 43-9006[tw]	118
#23	#17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22	2 555
#24	everolimus[nm]	1 226
#25	everolimus[tw]	1 905
#26	afinitor[tw]	15
#27	votubia[tw]	0
#28	sdz-rad[tw]	66
#29	sdz rad[tw]	66
#30	certican[tw]	61
#31	rad 001[tw]	23
#32	rad001[tw]	263
#33	#24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32	1 980

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#34	#16 or #23 or #33	4 408
#35	#9 and #34	1 078
#36	randomized controlled trial[pt]	324 423
#37	controlled clinical trial[pt]	83 803
#38	randomized[tiab]	264 009
#39	placebo[tiab]	140 812
#40	drug therapy[sh]	1 520 215
#41	randomly[tiab]	181 447
#42	trial[tiab]	304 794
#43	groups[tiab]	1 200 274
#44	#36 or #37 or #38 or #39 or #40 or #41 or #42 or #43	2 984 871
#45	animals[mh] NOT humans[mh]	3 676 690
#45	#44 not #45	2 556 208
#45	#35 and #45	828

Tabela 3. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa aksytynibu w systemie bazy EMBASE (*Biomedical Answers*); dane na dzień 05.06.2012 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
1	'renal cell carcinoma'/exp	37 965
2	'kidney neoplasms'/exp	82 920
3	renal OR kidney	1 225 207
4	carcinoma* OR adenocarcinoma* OR cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour*	3 849 226
5	#3 AND #4	232 489
6	hypernephroma* OR 'nephroid carcinoma' OR 'ephroid carcinomas' OR 'hypernephroid carcinoma' OR 'hypernephroid carcinomas'	1 517
7	#1 OR #2 OR #5 OR #6	232 668
8	'axitinib'/exp	1 174
9	inlyta	7
10	'ag 013736'/exp	1 174
11	'ag013736'/exp	1 174
12	'ag-013736'/exp	1 174
13	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	1 175
14	'sorafenib'/exp	9 914
15	'nexavar'/exp	9 914
16	'bay 545-9085'	0
17	'bay-545-9085'	0

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
18	'bay 43-9006'/exp	9 914
19	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	9 914
20	'everolimus'/exp	7 912
21	'afinitor'/exp	7 912
22	'votubia'/exp	7 912
23	'sdz-rad'/exp	7 912
24	'sdz rad'/exp	7 912
25	'certican'/exp	7 912
26	'rad 001'/exp	7 912
27	'rad001'/exp	7 912
28	#20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #28	7 912
29	#13 OR #19 OR #28	16 450
30	#7 AND #29	4 923
31	'clinical trial (topic)'/exp	36 369
32	'controlled study'/exp	3 902 431
33	'double blind procedure'/exp	108 073
34	'single blind procedure'/exp	15 288
35	'randomized controlled trial'/exp	311 275
36	'controlled clinical trial'/exp	421 159
37	'randomization'/exp	57 609
38	randomized	498 305
39	randomly	217 977
40	random* AND allocation*	7 135
41	'control group'/exp	37 678
42	rct	11 219
43	#31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42	4 178 397
44	#30 AND #43	1 067
45	#44 AND [humans]/lim	948
46	#45 AND [embase]/lim	921

Tabela 4. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa aktywności w systemie bazy *The Cochrane Library* do dnia 05.06.2012 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH descriptor Carcinoma, Renal Cell explode all trees	393
#2	(renal cell carcinoma)	1 044
#3	MeSH descriptor Kidney Neoplasms explode all trees	574

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#4	(kidney neoplasms)	1 011
#5	renal OR kidney	34 657
#6	carcinoma* OR adenocarcinoma* OR cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour*	80 030
#7	(#5 AND #6)	3 593
#8	hypernephroma* OR nephroid carcinoma OR ephroid carcinomas OR hypernephroid carcinoma OR hypernephroid carcinomas	8
#9	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #7 OR #8)	3 608
#10	(axitinib)	15
#11	(inlyta)	1
#12	(AG 013736)	6
#13	(AG013736)	4
#14	(AG-013736)	6
#15	(#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14)	15
#16	(sorafenib)	138
#17	(nexavar)	9
#18	(bay 545-9085)	0
#19	(bay-545-9085)	0
#20	(bay 43-9006)	19
#21	(#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20)	145
#22	(everolimus)	317
#23	(afinitor)	6
#24	(votubia)	1
#25	(sdz-rad)	7
#26	(sdz rad)	7
#27	(certican)	40
#28	(rad 001)	61
#29	(rad001)	16
#30	(#22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29)	392
#31	(#15 OR #21 OR #30)	543
#32	(#9 AND #31)	95
#33	#32 in Cochrane Database of Systematic Reviews	22
#34	#32 in Database of Abstracts of Reviews of Effects	7
#34	#32 in Cochrane Central Register of Controlled Trial	51
#34	#32 in Health Technology Assessment Database	12
#34	#32 in NHS Economic Evaluation Database	2
#34	#32 in About The Cochrane Collaboration	1

3.3.1 Aktualizacja wyszukiwania badań

Tabela 5. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa aktywności w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 22.11.2012 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	renal cell carcinoma[mh]	19 949
#2	renal cell carcinoma[tw]	25 380
#3	kidney neoplasms[mh]	54 312
#4	kidney neoplasms[tw]	50 968
#5	renal[tw] OR kidney[tw]	791 437
#6	carcinoma*[tw] OR adenocarcinoma*[tw] OR cancer*[tw] OR neoplasm*[tw] OR tumor*[tw] OR tumour*[tw]	2 608 139
#7	#5 and #6	116 616
#8	hypernephroma*[tw] OR nephroid carcinoma[tw] OR ephroid carcinomas[tw] OR hypernephroid carcinoma[tw] OR hypernephroid carcinomas[tw]	1 418
#9	#1 or #2 or #3 or #4 or #7 or #8	118 748
#10	axitinib[nm]	98
#11	axitinib[tw]	205
#12	inlyta[tw]	4
#13	AG 013736[tw]	33
#14	AG013736[tw]	8
#15	AG-013736[tw]	33
#16	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6	214
#17	sorafenib[nm]	1 660
#18	sorafenib[tw]	2 843
#19	nexavar[tw]	101
#20	bay 545-9085[tw]	0
#21	bay-545-9085[tw]	0
#22	bay 43-9006[tw]	120
#23	#17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22	2 872
#24	everolimus[nm]	1 390
#25	everolimus[tw]	2 161
#26	afinitor[tw]	16
#27	votubia[tw]	0
#28	sdz-rad[tw]	66
#29	sdz rad[tw]	66
#30	certican[tw]	62
#31	rad 001[tw]	24
#32	rad001[tw]	282

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#33	#24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32	2 239
#34	#16 or #23 or #33	4 970
#35	#9 and #34	1 166
#36	randomized controlled trial[pt]	333 587
#37	controlled clinical trial[pt]	84 639
#38	randomized[tiab]	275 389
#39	placebo[tiab]	144 596
#40	drug therapy[sh]	1 554 986
#41	randomly[tiab]	188 743
#42	trial[tiab]	317 011
#43	groups[tiab]	1 240 622
#44	#36 or #37 or #38 or #39 or #40 or #41 or #42 or #43	3 070 078
#45	animals[mh] NOT humans[mh]	3 728 027
#45	#44 not #45	2 631 109
#45	#35 and #45	888
#46	#45 Publication date from 2012/01/01 to 2012/12/31	108

Tabela 6. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa aksytynibu w systemie bazy EMBASE (*Biomedical Answers*); dane na dzień 22.11.2012 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
1	'renal cell carcinoma'/exp	39 657
2	'kidney neoplasms'/exp	85 956
3	renal OR kidney	1 262 869
4	carcinoma* OR adenocarcinoma* OR cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour*	3 989 740
5	#3 AND #4	242 522
6	hypernephroma* OR 'nephroid carcinoma' OR 'ephroid carcinomas' OR 'hypernephroid carcinoma' OR 'hypernephroid carcinomas'	1 521
7	#1 OR #2 OR #5 OR #6	242 702
8	'axitinib'/exp	1 326
9	inlyta	24
10	'ag 013736'/exp	1 326
11	'ag013736'/exp	1 326
12	'ag-013736'/exp	1 326
13	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	1 327
14	'sorafenib'/exp	10 994
15	'nexavar'/exp	10 994

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
16	'bay 545-9085'	0
17	'bay-545-9085'	0
18	'bay 43-9006'/exp	10 994
19	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	10 994
20	'everolimus'/exp	9 028
21	'afinitor'/exp	9 028
22	'votubia'/exp	9 028
23	'sdz-rad'/exp	9 028
24	'sdz rad'/exp	9 028
25	'certican'/exp	9 028
26	'rad 001'/exp	9 028
27	'rad001'/exp	9 028
28	#20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #28	9 028
29	#13 OR #19 OR #28	18 492
30	#7 AND #29	5 382
31	'clinical trial (topic)'/exp	49 833
32	'controlled study'/exp	4 034 809
33	'double blind procedure'/exp	110 846
34	'single blind procedure'/exp	16 023
35	'randomized controlled trial'/exp	321 420
36	'controlled clinical trial'/exp	432 664
37	'randomization'/exp	59 427
38	randomized	525 837
39	randomly	229 142
40	random* AND allocation*	7 667
41	'control group'/exp	43 223
42	rct	12 507
43	#31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42	4 335 545
44	#30 AND #43	1 237
45	#44 AND [humans]/lim	1 113
46	#45 AND [embase]/lim	1 085
47	#46 AND [1-1-2012]/sd NOT [6-12-2012]/sd	324

Tabela 7. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa aksyty nibu w systemie bazy *The Cochrane Library* do dnia 22.11.2012 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH descriptor Carcinoma, Renal Cell explode all trees	406
#2	(renal cell carcinoma)	1 031
#3	MeSH descriptor Kidney Neoplasms explode all trees	588
#4	(kidney neoplasms)	1 016
#5	renal OR kidney	34 937
#6	carcinoma* OR adenocarcinoma* OR cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour*	80 689
#7	(#5 AND #6)	3 573
#8	hypernephroma* OR nephroid carcinoma OR ephroid carcinomas OR hypernephroid carcinoma OR hypernephroid carcinomas	8
#9	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #7 OR #8)	3 588
#10	(axitinib)	15
#11	(inlyta)	1
#12	(AG 013736)	5
#13	(AG013736)	0
#14	(AG-013736)	5
#15	(#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14)	15
#16	(sorafenib)	144
#17	(nexavar)	12
#18	(bay 545-9085)	0
#19	(bay-545-9085)	0
#20	(bay 43-9006)	17
#21	(#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20)	152
#22	(everolimus)	336
#23	(afinitor)	8
#24	(votubia)	1
#25	(sdz-rad)	7
#26	(sdz rad)	7
#27	(certican)	39
#28	(rad 001)	62
#29	(rad001)	14
#30	(#22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29)	412
#31	(#15 OR #21 OR #30)	569
#32	(#9 AND #31)	101
#33	#32 from 2011 to 2012	31
#34	#33 in Cochrane Database of Systematic Reviews	13

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#35	#33 in Database of Abstracts of Reviews of Effects	3
#36	#33 in Cochrane Central Register of Controlled Trial	8
#37	#33 in Health Technology Assessment Database	3
#38	#33 in NHS Economic Evaluation Database	3
#39	#33 in About The Cochrane Collaboration	1

3.4 Selekcja informacji

Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy [REDACTED]. Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

Selekcji badań dokonywano w oparciu o kontekst kliniczny wg schematu PICO z uwzględnieniem powyższych kryteriów włączenia i wykluczania badań z przeglądu systematycznego. Selekcję badań prowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie abstraktów, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Włączano badania niezależnie od języka publikacji.

3.5 Ocena wiarygodności badań klinicznych

Ocena wiarygodności badań klinicznych była prowadzona niezależnie przez dwoje badaczy [REDACTED].

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania badań oceniono przy użyciu skali Jadad – tabela 7, opis skali – aneks 12.2.¹⁵

Dodatkowo prace oceniano także pod kątem:

- wielkości badanej populacji;
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu;
- odsetka chorych, którzy nie ukończyli badania lub zostali wyłączeni z badania;
- okresu obserwacji.

Podsumowanie jakości randomizowanych badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego przedstawia tabela 10 w rozdziale 4.2.2.

W aneksie 13.10 przedstawiono krytyczną ocenę włączonych badań pierwotnych.

3.6 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych [REDACTED] przy użyciu elektronicznego formularza przygotowanego uprzednio przez jednego z autorów opracowania,

a następnie sprawdzane niezależnie przez innego badacza [REDACTED] pod kątem dokładności.

Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,
- charakterystyka populacji badanej,
- wyniki zdrowotne,
- zdarzenia niepożądane.

3.7 Analiza statystyczna

Analizowane dane dotyczące miar efektywności były zmiennymi dychotomicznymi. Jako miarę przewagi jednej terapii nad drugą wykorzystano miary względne w postaci ryzyka względnego (RR, ang. *relative risk*) oraz miary bezwzględne, takie jak różnica ryzyka (RD, ang. *risk difference*). Dodatkowo siłę interwencji przedstawiono w postaci liczby chorych, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu albo uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny w określonym czasie (NNT, ang. *number needed to treat*), lub uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny (NNH, ang. *number needed to harm*). Czas odpowiadający parametrom NNT i NNH obliczony został jako średnia arytmetyczna czasów stosowania leczenia w badaniach.

Wyniki przedstawione w postaci hazardu względnego (ang. *hazard ratio*, HR), opisują prawdopodobieństwo zajścia danego zdarzenia w badanych grupach w określonym czasie, zakładając, że zdarzenie to do tej pory nie wystąpiło.

Dodatkowe obliczenia statystyczne wykonywano przy pomocy Microsoft Excel 2007. Metaanalizy oraz wykresy *forest plot* wygenerowano w programie RevMan wersja 5.1.4.¹⁶

Porównanie pośrednie przeprowadzono metodą sieciową – patrz rozdz. 13.5.4.

4 Wyniki przeglądu systematycznego

4.1 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

W specyficznej dla opracowań wtórnych bazie *Centre for Reviews and Dissemination*, zidentyfikowano 1 publikację dotyczącą aktytynibu.

Łącznie, we wszystkich przeszukanych pod kątem badań wtórnych bazach (w tym MEDLINE, EMBASE, *Cochrane Library*), odnaleziono 4 publikacje, spośród których 3 nie miały cech przeglądu systematycznego. Ostatecznie zidentyfikowano 1 opracowanie wtórne dotyczącą analizowanego problemu decyzyjnego, tj. oceny stosowania aktytynibu, o cechach wiarygodnego przeglądu systematycznego literatury (m.in. co najmniej 2 autorów, przedstawiona strategia wyszukiwania badań, wyszukiwanie przeprowadzone w co najmniej 2 bazach danych). Krytyczną ocenę opracowań wtórnych włączonych do przeglądu przedstawiono razem z oceną badań pierwotnych w rozdziale 13.10.

Badanie Coppin 2011¹⁷ jest przeglądem systematycznym bez metaanalizy 28 badań klinicznych (w tym AXIS). W badaniu autorzy przeszukali bazy MEDLINE, EMBASE i *The Cochrane Library* oraz abstrakty konferencyjne *American Society of Clinical Oncology*, *European Cancer Organization*, *European Society of Medical Oncology* i AUA z datą odcięcia do czerwca 2011 roku. Poszukiwano randomizowanych badań klinicznych oceniających terapię celowaną w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego i raportujących przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, ang. *progression free survival*), przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*) lub odsetek chorych z obiektywną odpowiedzią na leczenie (ORR, ang. *objective response rate*). W badaniu nie podano słów kluczowych stosowanych w procesie wyszukiwania badań. Celem badania AXIS była ocena stosowania aktytynibu w porównaniu z sorafenibem w II linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego. Badanie przeprowadzono łącznie w grupie 723 chorych. Wyniki badania wykazały, że stosowanie aktytynibu wiązało się z większą medianą przeżycia wolnego od progresji choroby niż w przypadku stosowania sorafenibu (ocena wg niezależnego komitetu: 6,7 mies. vs 4,7 mies., HR=0,67, p<0,001). Dodatkowo, w grupie aktytynibu istotnie statystycznie częściej występowała całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie (ocena wg niezależnego komitetu: 19% vs 9%, p<0,001). Stosowanie aktytynibu wiązało się z większą częstością występowania nadciśnienia (40% vs 29%), niedoczynności tarczycy (19% vs 8%) oraz zmęczenia i dysfonii, ale także z mniejszą częstością występowania zespołu dłoniowopodeszwowego, wysypki i łysienia. Mniejszy odsetek chorych leczonych aktytynibem przerwał leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych niż w grupie sorafenibu. Wnioski autorów opracowania nie dotyczą osobno aktytynibu. **Według autorów terapia anty-VEGF (ang. *Vascular Endothelial Growth Factor*) i inhibitory mTOR (ang. *mammalian target of rapamycin*) poprawiają przeżycie wolne od**

progresji choroby zarówno w I, jak i w II linii leczenia raka nerkowokomórkowego.

4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Zidentyfikowano 33 prace, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia z właściwej części przeglądu. Diagram wg QUOROM¹⁸/PRISMA,¹⁹ przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych, przedstawiono na rysunku 1.

Poszukiwano badań bezpośrednio porównujących aksyтынib z wybranym komparatorem, a w przypadku ich braku – badań umożliwiających porównanie pośrednie. Zidentyfikowano sorafenib jako jedyny możliwy komparator pośredni dla aksyтынibu. Ze względu na brak bezpośredniego porównania sorafenibu z ewerolimusem, zidentyfikowano drugi komparator pośredni konieczny do przeprowadzenia porównania aksyтынibu z ewerolimusem, tj. placebo.

Ostatecznie do części właściwej przeglądu systematycznego zakwalifikowano 3 randomizowane badania kliniczne (25 publikacji i 8 abstraktów konferencyjnych). Dodatkowo włączono 5 badań (6 publikacji i 1 abstrakt konferencyjny) o niższej wiarygodności (badania opisowe) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo aksyтынibu w populacji chorych z przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym (patrz rozdział 7).

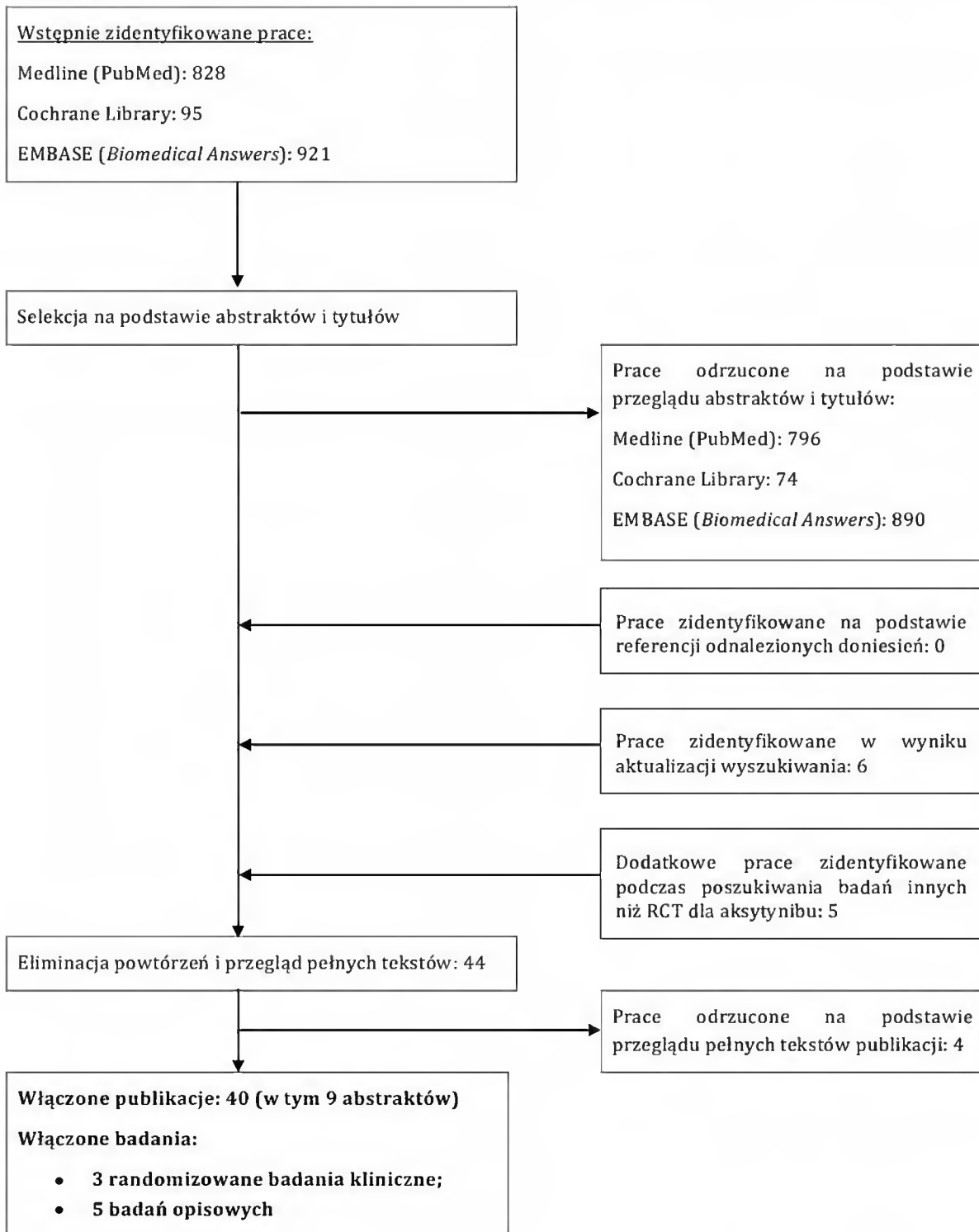
W ramach przeprowadzonej strategii wyszukiwania nie zidentyfikowano badań pragmatycznych, tj. badań randomizowanych bez określonych protokołem kryteriów włączenia, na podstawie których możliwa byłaby ocena skuteczności praktycznej.

Osiągnięto pełną zgodność między analitykami.

Listę publikacji włączonych do badania przedstawiono w aneksie 13.8.

Listę publikacji wykluczonych z opracowania przedstawiono w aneksie 13.9.

Rysunek 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa włączonych do części właściwej przeglądu (diagram QUOROM¹⁸ /PRISMA¹⁹).



4.2.1 Metody badań randomizowanych

Wszystkie włączone do analizy ilościowej badania były międzynarodowymi, wielośrodkowymi badaniami randomizowanymi. Badania TARGET i RECORD-1 były badaniami przeprowadzonymi metodą podwójnie ślepej próby, natomiast badanie AXIS – badaniem otwartym.

Wszystkie badania przeprowadzono w populacji chorych na zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po leczeniu systemowym I linii. W badaniu AXIS²⁰ oceniano stosowanie aksyтынibu w porównaniu z sorafenibem. Celem badania TARGET²¹ była ocena stosowania sorafenibu w porównaniu z placebo, natomiast badania RECORD-1²² – ewerolimusu w porównaniu z placebo.

Do badania AXIS włączono 723 chorych (361 w grupie aksyтынibu i 362 w grupie sorafenibu), do badania TARGET – 903 chorych (451 w grupie sorafenibu i 452 w grupie placebo), natomiast do badania RECORD-1 – 410 (272 chorych w grupie ewerolimusu i 138 w grupie placebo).

Mediana czasu przyjmowania leczenia wynosiła w badaniu AXIS 6,4 miesiąca w grupie aksyтынibu i 5,0 miesięcy w grupie sorafenibu. W badaniu TARGET mediana ta wynosiła 23 tygodnie w grupie sorafenibu i 12 tygodni w grupie placebo (mediana czasu obserwacji w obu grupach wynosiła 6,6 miesiąca), natomiast w badaniu RECORD-1 – 95 dni dla ewerolimusu i 57 dni dla placebo.

W badaniu AXIS początkowa dawka aksyтынibu wynosiła 5 mg/2xd i mogła zostać zwiększona do 7 mg/2xd i 10 mg/2xd lub zmniejszona do 3 mg/2xd i 2 mg/2xd, w zależności od tolerancji. Sorafenib podawano w początkowej dawce 400 mg/2xd, która w przypadku nietolerancji, mogła zostać zmniejszona do 400 mg dziennie lub 400 mg co drugi dzień. Średnia względna intensywność dawki (definiowana jako rzeczywista całkowita dawka / zamierzone dawki całkowitej×100) wyniosła 99% w aksyтынib grupy i 92% w grupie sorafenibu.

W badaniu TARGET sorafenib również podawano w dawce początkowej 400 mg/2xd, która mogła zostać zmniejszona do 400 mg/d lub 400 mg co drugi dzień. W badaniu RECORD-1 ewerolimus podawano w dawce 10 mg/d, którą w przypadku nietolerancji zmniejszano do 5 mg/d.

Do badania AXIS włączono chorych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, u których wystąpiła progresja choroby po leczeniu systemowym pierwszej linii złożonym z sunitynibu, bewacyzumabu i interferonu α, temsyrolimusu lub cytokin. Do badania RECORD-1 włączono chorych, u których progresja choroby wystąpiła w czasie lub po zakończeniu leczenia sunitynibem i/lub sorafenibem (wcześniejsze stosowanie bewacyzumabu, interleukiny 2 lub interferonu α było także dopuszczalne). W kryteriach włączenia chorych do badania TARGET nie sprecyzowano leków stosowanych w ramach I linii leczenia.

Szczegółową charakterystykę populacji chorych włączonych do poszczególnych badań przedstawiono w podrozdziale 4.2.4.

W badaniach AXIS, TARGET i RECORD-1 analizę skuteczności klinicznej przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem (populacja ITT, ang. *intention-to-treat*). Do analizy bezpieczeństwa włączono chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

Charakterystykę badań włączonych do opracowania oraz zestawienie danych dotyczących udziału sponsora oraz rodzaju analizy przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 8. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania – badania randomizowane.

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczoność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje (N)
AXIS	międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane, otwarte badanie kliniczne z randomizacją	równoległe	175 ośrodków w 22 krajach	723*	mediana okresu przyjmowania leku: dla aksyty nibu 6,4 miesiąca, dla sorafenibu 5,0 miesiąca	chorzy ≥ 18 . roku życia z histologicznie lub cytologicznie potwierdzonym rakiem nerkowokomórkowym z komponentem jasnokomórkowym i progresją choroby po leczeniu systemowym I linii**	<ul style="list-style-type: none"> • aksyty nib 2-10 mg/2xd,† N=361 • sorafenib 400 mg/2xd,†† N=362
TARGET	międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	117 ośrodków w 19 krajach	903#	mediana okresu przyjmowania leku: dla sorafenibu 23 tyg., dla placebo 12 tyg.‡	chorzy ≥ 18 . roku życia z histologicznie potwierdzonym jasnokomórkowym rakiem nerkowokomórkowym z przerzutami i progresją choroby podczas leczenia systemowego I linii w ciągu ostatnich 8 miesięcy	<ul style="list-style-type: none"> • sorafenib 400 mg/2xd,†† n=451 • placebo, n=452

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczoność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje (N)
RECORD-1	międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	86 ośrodków w Australii, Kanadzie, Europie i USA	410##	mediana okresu przyjmowania leku: dla ewerolimusu 95 dni, dla placebo 57 dni	chorzy ≥ 18 . roku życia z przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym z komponentem jasnokomórkowym i progresją choroby podczas leczenia sunitynibem i/lub sorafenibem lub w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia	<ul style="list-style-type: none"> • ewerolimus 10 mg/d + BSC,††† n=272 • placebo + BSC, n=138

* 714 chorych włączonych do analizy bezpieczeństwa; ** progresja choroby wg kryteriów RECIST 1.0 (patrz aneks 13.4.1); # 902 chorych włączonych do analizy bezpieczeństwa; ## 404 chorych włączonych do analizy bezpieczeństwa; † początkowa dawka aktywności wynosiła 5 mg/2xd i mogła zostać zwiększona do 7 mg/2xd i 10 mg/2xd lub zmniejszona do 3 mg/2xd i 2 mg/2xd, w zależności od tolerancji; †† dawka sorafenibu, w przypadku nietolerancji, mogła zostać zmniejszona do 400 mg dziennie lub 400 mg co drugi dzień; ††† w przypadku nietolerancji dawka ewerolimusu została zmniejszona do 5 mg/d; BSC – najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*); ‡ mediana okresu obserwacji w obu grupach wynosiła 6,6 miesiąca.

Tabela 9. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania – c.d.

Badanie	Szczegółowy protokół	Metody statystyczne	Sponsor badania	Analiza ITT	Hipoteza	Uzasadnienie liczebności próby
AXIS	tak	opisane	badanie sponsorowane przez Pfizer Inc.	tak*	H: <i>superiority</i>	tak
TARGET	tak	opisane	badanie sponsorowane przez Bayer Pharmaceuticals i Onyx Pharmaceuticals	tak*	H: <i>superiority</i>	tak
RECORD-1	tak	opisane	badanie sponsorowane przez Novartis Oncology	tak*	H: <i>superiority</i>	tak

* bezpieczeństwo oceniano w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych

Jakość badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego została oceniona za pomocą metody zaproponowanej przez Jadad i wsp.¹⁵ Oceniano opis procesu randomizacji, opis metod zaślepienia badania oraz opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania. Maksymalna możliwa do uzyskania liczba punktów wynosiła 5.

Badania zakwalifikowane do przeglądu systematycznego skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa aksyтынibu w II linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego charakteryzowały się wysoką jakością. Łączna ocena jakości dowodów wyniosła średnio 4,33 pkt. (zakres: 3-5 pkt.). 2 badania otrzymały maksymalną liczbę punktów. Krytyczna ocena badania AXIS wynika z braku zaślepienia.

Zestawienie oceny jakości badań wg Jadad wraz z określeniem podtypu badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych Agencji Oceny Technologii Medycznych przedstawia poniższa tabela.

Tabela 10. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania, wg skali Jadad oraz wytycznych AOTM.

Badanie	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Podtyp badania wg wytycznych AOTM
AXIS	2	0 - badanie otwarte	1	3	IIA
TARGET	2	2	1	5	IIA
RECORD-1	2	2	1	5	IIA

4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia w badaniach pierwotnych

Poniższa tabela przedstawia zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu.

Tabela 11. Porównanie kryteriów kwalifikacji i wykluczenia chorych - badania pierwotne.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
AXIS	<ul style="list-style-type: none"> wiek: co najmniej 18 lat; histologicznie lub cytologicznie potwierdzony rak nerkowokomórkowy z komponentem jasnokomórkowym; choroba mierzalna wg RECIST 1.0 i progresja choroby po leczeniu systemowym I linii dopuszczonym do stosowania w momencie projektowania badania (sunitynib, bewacyzumab + interferon α, temsyrolimus, cytokiny); co najmniej 2 tygodnie od zakończenia leczenia I linii (co najmniej 4 tygodnie od zakończenia leczenia bewacyzumabem i interferonem α; stan sprawności 0 lub 1 wg ECOG; przewidywana długość życia co najmniej 12 tygodni; prawidłowa czynność nerek, wątroby oraz prawidłowe wyniki badań hematologicznych. 	<ul style="list-style-type: none"> choroba nowotworowa inna niż rak nerki; stosowanie lub przewidywane zapotrzebowanie na inhibitory izoenzymu CYP3A4 cytochromu P450, induktory izoenzymów CYP3A4 oraz CYP1A2; rozpoznane HIV ((ang. <i>human immunodeficiency virus</i>) lub zespół nabytego niedoboru odporności (AIDS, ang. <i>Acquired Immune Deficiency Syndrome</i>); przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego; niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, zawał serca, niekontrolowana dławica piersiowa, zastoinowa niewydolność serca lub udar mózgu w ciągu ostatnich 12 miesięcy; zakrzepica żył głębokich lub zatorowość płucna w ciągu ostatnich 6 miesięcy.
TARGET	<ul style="list-style-type: none"> wiek: co najmniej 18 lat; histologicznie potwierdzony 	<ul style="list-style-type: none"> przerzuty do mózgu; wcześniejsza ekspozycja na terapię

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>jasnokomórkowy rak nerkowokomórkowy z przerzutami i progresja podczas leczenia systemowego I linii w ciągu ostatnich 8 miesięcy;</p> <ul style="list-style-type: none"> • stan sprawności 0 lub 1 wg ECOG; • korzystne lub pośrednie rokowanie wg klasyfikacji MSKCC; • przewidywana długość życia co najmniej 12 tygodni; • prawidłowy obraz szpiku kostnego, prawidłowa czynność wątroby, trzustki i nerek; • czas protrombinowy lub czas częściowej tromboplastyny <1,5 razy górna granica normy. 	<p>anty-VEGF.</p>
RECORD-1	<ul style="list-style-type: none"> • wiek: co najmniej 18 lat; • przerzutowy rak nerkowokomórkowy z komponentem jasnokomórkowym i progresja choroby podczas leczenia sunitynibem i/lub sorafenibem lub w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia; • dopuszczalne leczenie bawacyzumabem, interleukiną 2 i interferonem α; • choroba mierzalna wg RECIST; • stan sprawności $\geq 70\%$ w skali Karnofsky'ego; • prawidłowy obraz szpiku kostnego, prawidłowa czynność wątroby i nerek. 	<ul style="list-style-type: none"> • wcześniejsze leczenie inhibitorem mTOR (temsyrolimus); • nieleczone przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego; • niekontrolowane schorzenia takie jak: niestabilna dławica piersiowa, objawowa niewydolność serca, przebyte ostatnio zawał mięśnia sercowego, cukrzyca.

RECIST – ang. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*; ECOG – ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*; MSKCC – ang. *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*; VEGF – ang. *vascular endothelial growth factor*; mTOR – ang. *mammalian target of rapamycin*.

4.2.4 Charakterystyka populacji

W poniższych tabelach przedstawiono charakterystyki populacji chorych w poszczególnych grupach w badaniach pierwotnych.

Do badania AXIS włączono chorych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, u których wystąpiła progresja choroby po leczeniu systemowym pierwszej linii złożonym z sunitynibu, bewacyzumabu i interferonu α , temsyrolimusu lub cytokin. Do badania RECORD-1 włączono chorych, u których progresja choroby wystąpiła w czasie lub po zakończeniu leczenia sunitynibem i/lub sorafenibem (wcześniejsze stosowanie bewacyzumabu, interleukiny 2 lub interferonu α było także dopuszczalne). W kryteriach

włączenia chorych do badania TARGET nie sprecyzowano leków stosowanych w ramach I linii leczenia.

Średnia wieku chorych w badaniu AXIS wynosiła 61 lat, natomiast w badaniach TARGET i RECORD-1 odpowiednio 59 i 61 lat. We wszystkich badaniach mężczyźni stanowili więcej niż 70% populacji. W badaniu AXIS 76% populacji stanowili przedstawiciele rasy białej, a 22% - przedstawiciele rasy azjatyckiej.

W badaniu TARGET średni czas trwania choroby wynosił 2 lata.

W badaniach TARGET i RECORD-1 większość chorych miała 3 lub więcej miejsc przerzutów (odpowiednio 57% i 64%), w tym przerzuty do płuc występowały odpowiednio u 77% i 76% populacji, a przerzuty do wątroby - odpowiednio u 26% i 35%. W badaniu RECORD-1 przerzuty do węzłów chłonnych wystąpiły u 73% chorych, a do kości - u 35%.

Stan sprawności chorych w badaniach AXIS i TARGET oceniono na 0 w skali ECOG odpowiednio u 55% i 48% populacji, natomiast na 1 w skali ECOG - u 45% i 51%. W badaniu RECORD-1 28% chorych charakteryzowało się stanem sprawności Karnofsky'ego 100%, 37% chorych - stanem sprawności 90%, natomiast 24% chorych - stanem sprawności 80%.

W badaniu AXIS rokowanie korzystne wg MSKCC występowało u 28% chorych, rokowanie pośrednie u 37%, natomiast rokowanie niekorzystne u 33%. W badaniu TARGET rokowania korzystne i pośrednie występowały u porównywalnego odsetka chorych (51% i 49%) i u żadnego chorego nie obserwowano rokowania niekorzystnego. W badaniu RECORD-1 u większości chorych (56%) występowało rokowanie pośrednie, a rokowania korzystne u 29%. Niekorzystne rokowanie obserwowano jedynie u 15%.

54% chorych w badaniu AXIS było wcześniej leczonych sunitynibem. W badaniu RECORD-1 lek ten bez sorafenibu stosowało wcześniej 45%, natomiast w skojarzeniu z sorafenibem - 26%. Sorafenib bez sunitynibu przyjmowało 29% populacji. W badaniu AXIS wcześniejsze leczenie cytokinami stosowało 35% chorych, natomiast w badaniu TARGET - 82%. 8% chorych w badaniu AXIS i 9% w badaniu RECORD-1 było wcześniej leczonych bewacyzumabem, a 3% w badaniu AXIS - temsyrolimusem. Interferon stosowało 68% chorych w badaniu TARGET i 51% w badaniu RECORD.

W badaniach TARGET i RECORD-1 odpowiednio 26% i 30% chorych stosowało wcześniej radioterapię, natomiast nefrektomię przeprowadzono u 93% i 96% chorych. 14% populacji w badaniu RECORD-1 było leczonych chemioterapią.

W ramach poszczególnych badań proces randomizacji był skuteczny i nie raportowano istotnych różnic w charakterystyce chorych włączonych do poszczególnych ramion.

Zarówno różnice we wcześniejszym leczeniu chorych włączonych do poszczególnych badań, jak i różnice w rokowaniu powodują, że porównanie pośrednie aksytynibu z ewerolimusem należy interpretować z ostrożnością.

Zestawienie wyjściowych danych demograficznych i klinicznych przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 12. Charakterystyka populacji chorych w badaniach pierwotnych.

Badanie, grupa	Liczba pacjentów, N	Wiek (lata), mediana (zakres)	Mężczyźni, n (%)	Rasa biała, n (%)	Rasa czarna, n (%)	Rasa azjatycka, n (%)	Czas trwania choroby (lata), mediana (zakres)	1 miejsce przerzutów, n (%)	2 miejsca przerzutów, n (%)	3 miejsca przerzutów, n (%)	≥4 miejsca przerzutów, n (%)
AXIS											
AXI	361	61 (20-82)	265 (73)	278 (77)	1 (<1)	77 (21)	bd	bd	bd	bd	bd
SOR	362	61 (22-80)	258 (71)	269 (74)	4 (1)	81 (22)	bd	bd	bd	bd	bd
TARGET											
SOR	451	58 (19-86)	315 (70)	bd	bd	bd	2 (<1-19)	62 (14)	131 (29)		>2*
PLA	452	59 (29-84)	340 (75)	bd	bd	bd	2 (<1-20)	63 (14)	129 (29)		256 (57)
RECORD-1											
EVE	272	61 (27-85)	212 (78)	bd	bd	bd	bd	26 (10)	67 (25)	87 (32)	88 (32)
PLA	138	60 (29-79)	105 (76)	bd	bd	bd	bd	14 (10)	35 (25)	41 (30)	45 (33)

AXI – aksytynib; SOR – sorafenib; EVE – ewerolimus; PLA – placebo; * brak danych dla 2 chorych z grupy sorafenibu i 2 chorych z grupy placebo; ** u 7 chorych nie oceniono liczby miejsc przerzutów.

Tabela 13. Charakterystyka populacji chorych w badaniach pierwotnych - c.d.

Badanie, grupa	Licz e b n. óć p opul acji, N	Przerzuty do wąz łów chłonnych, n (%)	Przerzuty do płuc, n (%)	Przerzuty do k óści, n (%)	Przerzuty do wątroby, n (%)	Stan sprawn óści 1 wg; ECOG, n (%)	Stan sprawn óści 1 wg; ECOG, n (%)	Stan sprawn óści 2 wg; ECOG, n (%)	Stan sprawn óści 100% wg; Karnofsky'e 00	Stan sprawn óści 90% wg; Karnofsky'e 00	Stan sprawn óści 80% wg; Karnofsky'e 00	Stan sprawn óści 70 % wg; Karnofsky' ego
AXIS									ECOG>1*			
AXI	361	bd	bd	bd	bd	195 (54)	162 (45)	1 (<1)	bd	bd	bd	bd
SOR	362	bd	bd	bd	bd	200 (55)	160 (44)	0 (0)	bd	bd	bd	bd
TARGET								**				
SOR	451	bd	348 (77)	bd	116 (26)	219 (49)	223 (49)	7 (2)	bd	bd	bd	bd
PLA	452	bd	348 (77)	bd	117 (26)	210 (46)	236 (52)	4 (1)	bd	bd	bd	bd
RECORD-1									***	***	***	***
EVE	272	203 (75)	199 (73)	100 (37)	94 (35)	bd	bd	bd	75 (28)	98 (36)	70 (26)	28 (10)
PLA	138	98 (71)	112 (81)	43 (31)	49 (36)	bd	bd	bd	40 (29)	53 (38)	30 (22)	15 (11)

AXI - aksyty nib; SOR - sorafenib; EVE - ewerolimus; PLA - placebo; ECOG - Eastern Cooperative Oncology Group; * u 1 chorego stan sprawności wg ECOG był większy niż 1 (naruszenie protokołu); ** brak danych dla 2 chorych z grupy sorafenibu i 2 chorych z grupy placebo; *** brak danych dla 1 chorego z grupy ewerolimusu.

Tabela 14. Charakterystyka populacji chorych w badaniach pierwotnych – c.d.

Badanie, grupa	Liczba osób w populacji, N	Rokowanie korzystne wg MSKCC, n (%)	Rokowanie niekorzystne wg MSKCC, n (%)	Rokowanie niekorzystne wg MSKCC, n (%)	Rokowanie korzystne wg Heng'a, n (%)	Rokowanie niekorzystne wg Heng'a, n (%)	Rokowanie niekorzystne wg Heng'a, n (%)
AXIS		*	*	*	**	**	**
AXI	361	100 (28)	134 (37)	118 (33)	66 (18)	236 (65)	37 (10)
SOR	362	101 (28)	130 (36)	120 (33)	79 (22)	225 (62)	24 (9)
TARGET							
SOR	451	233 (52)	218 (48)	0 (0)	bd	bd	bd
PLA	452	228 (50)	223 (49)	0 (0)	bd	bd	bd
RECORD-1		#	#	#			
EVE	272	79 (29)	153 (56)	40 (15)	bd	bd	bd
PLA	138	39 (28)	78 (57)	21 (15)	bd	bd	bd

AXI – aksytynib; SOR – sorafenib; EVE – ewerolimus; PLA – placebo; MSKCC – Memorial Sloan-Kettering Cancer Center; * brak danych dla 9 chorych w grupie AXI i 11 chorych w grupie SOR, uwzględniono 3 czynniki ryzyka: stężenie hemoglobiny (≤ 130 g/l vs > 130 g/l dla mężczyzn i ≤ 115 g/l vs > 115 g/l dla kobiet), stężenie wapnia ($< 2,5$ mmol/l vs $\geq 2,5$ mmol/l) oraz stan sprawności wg ECOG (0 vs 1); ** brak danych dla 22 chorych w grupie AXI i 24 chorych w grupie SOR; # uwzględniono 3 czynniki ryzyka: niskie stężenie hemoglobiny, podwyższone stężenie wapnia w surowicy i słaby stan sprawności chorego.

Tabela 15. Charakterystyka populacji chorych w badaniach pierwotnych - c.d.

Badanie, grupa	Liczba pacjentów, N	Wcześniej ze leczenia sunitynibem, n (%)	Wcześniej ze leczenia SOR bez sunitynibu, n (%)	Wcześniej ze leczenia SOR i sunitynibu, n (%)	Wcześniej ze leczenia cytokinami, n (%)	Wcześniej ze leczenia bevacyzumabem, n (%)	Wcześniej ze leczenia temsyrolimusem, n (%)	Wcześniej ze leczenia interferonem, n (%)	Wcześniej ze leczenia interleukiną 2, n (%)	Wcześniej z radioterapią, n (%)	Wcześniej z chemioterapią, n (%)	Wcześniej z nefrektomią, n (%)
AXIS												
AXI	361	194 (54)	bd	bd	126 (35)	29 (8)	12 (3)	bd	bd	bd	bd	bd
SOR	362	195 (54)	bd	bd	125 (35)	30 (8)	12 (3)	bd	bd	bd	bd	bd
TARGET												
SOR	451	bd	bd	bd	374 (83)	bd	bd	307 (68)	191 (42)	124 (27)	bd	422 (94)
PLA	452	bd	bd	bd	368 (81)	bd	bd	314 (69)	189 (42)	108 (24)	bd	421 (93)
RECORD-1												
		bez SOR										
EVE	272	124 (46)	77 (28)	71 (26)	bd	24 (9)	bd	138 (51)	60 (22)	83 (31)	36 (13)	262 (96)
PLA	138	60 (43)	42 (30)	36 (26)	bd	14 (10)	bd	72 (52)	33 (24)	38 (28)	22 (16)	131 (95)

AXI – aksyty nib; SOR – sorafenib; EVE – ewerolimus; PLA – placebo; * zarówno interferonem, jak i interleukiną 2 byli leczeni 124 (27%) chorzy z grupy sorafenibu i 135 (30%) chorzy z grupy placebo.

4.2.5 Różnice w charakterystyce populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego

W poniższej tabeli przedstawiono wcześniejsze leczenie i rokowanie chorych w poszczególnych badaniach włączonych do porównania pośredniego aksytynibu z ewerolimusem.

Zarówno różnice we wcześniejszym leczeniu chorych włączonych do poszczególnych badań, jak i różnice w rokowaniu powodują, że porównanie pośrednie aksytynibu z ewerolimusem należy interpretować z ostrożnością.

Tabela 16. Zestawienie punktów końcowych.

Badanie	AXIS		TARGET		RECORD-1	
	AXI, N=361	SOR, N=362	SOR, N=451	PLA, N=452	EVE, N=272	PLA, N=133
Rokowanie korzystne wg MSKCC, n (%)	100 (28)*	101 (28)*	233 (52)	228 (50)	79 (29)#	39 (28)#
Rokowanie pośrednie wg MSKCC, n (%)	134 (37)*	130 (36)*	218 (48)	223 (49)	153 (56)#	78 (57)#
Rokowanie niekorzystne wg MSKCC, n (%)	118 (33)*	120 (33)*	0 (0)	0 (0)	40 (15)#	21 (15)#
Wcześniejsze leczenie sunitynibem, n (%)	194 (54)	195 (54)	bd	bd	bez SOR 124 (46)	bez SOR 60 (43)
Wcześniejsze leczenie SOR bez sunitynibu, n (%)	bd	bd	bd	bd	77 (28)	42 (30)
Wcześniejsze leczenie SOR i sunitynibem, n (%)	bd	bd	bd	bd	71 (26)	36 (26)
Wcześniejsze leczenie cytokinami, n (%)	126 (35)	125 (35)	374 (83)	368 (81)	bd	bd
Wcześniejsze leczenie bewacyzumabem, n (%)	29 (8)	30 (8)	bd	bd	24 (9)	14 (10)
Wcześniejsze leczenie temsyrolimusem, n (%)	12 (3)	12 (3)	bd	bd	bd	bd
Wcześniejsze leczenie interferonem, n (%)	bd	bd	307 (68)†	314 (69)†	138 (51)	72 (52)
Wcześniejsze leczenie interleukiną 2, n (%)	bd	bd	191 (42)†	189 (42)†	60 (22)	33 (24)
Wcześniejsza radioterapia, n (%)	bd	bd	124 (27)	108 (24)	83 (31)	38 (28)
Wcześniejsza chemioterapia, n (%)	bd	bd	bd	bd	36 (13)	22 (16)

Badanie	AXIS		TARGET		RECORD-1	
	AXI, N=361	SOR, N=362	SOR, N=451	PLA, N=452	EVE, N=272	PLA, N=133
Wcześniejsza nefrektomia, n (%)	bd	bd	422 (94)	421 (93)	262 (96)	131 (95)

AXI – aksyty nib; SOR – sorafenib; EVE – ewerolimus; PLA – placebo; MSKCC – *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*; * brak danych dla 9 chorych w grupie AXI i 11 chorych w grupie SOR, uwzględniono 3 czynniki ryzyka: stężenie hemoglobiny (≤ 130 g/l vs > 130 g/l dla mężczyzn i ≤ 115 g/l vs > 115 g/l dla kobiet), stężenie wapnia ($< 2,5$ mmol/l vs $\geq 2,5$ mmol/l) oraz stan sprawności wg ECOG (0 vs 1); # uwzględniono 3 czynniki ryzyka: niskie stężenie hemoglobiny, podwyższone stężenie wapnia w surowicy i słaby stan sprawności chorego; † zarówno interferonem, jak i interleukiną 2 byli leczeni 124 (27%) chorzy z grupy sorafenibu i 135 (30%) chorych z grupy placebo.

4.2.6 Zestawienie punktów końcowych

Poniższa tabela przedstawia zestawienie pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych dla randomizowanych badań klinicznych włączonych do niniejszego opracowania.

Tabela 17. Zestawienie punktów końcowych.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
AXIS	<ul style="list-style-type: none"> przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, ang. <i>progression free survival</i>) zdefiniowane jako czas między randomizacją a wystąpieniem progresji choroby wg RECIST lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (które wystąpi wcześniej). 	<ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite (OS, ang. <i>overall survival</i>); odsetek chorych z obiektywną odpowiedzią na leczenie (ORR, ang. <i>objective response rate</i>);* czas trwania odpowiedzi na leczenie; czas do nasilenia objawów choroby;** złożony punkt końcowy: czas do zgonu, progresji choroby lub nasilenia objawów choroby.
TARGET	<ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite (OS) zdefiniowane jako czas między randomizacją a wystąpieniem zgonu; 	<ul style="list-style-type: none"> przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) zdefiniowane jako czas między randomizacją a wystąpieniem progresji choroby wg RECIST lub zgonu; odsetek chorych z obiektywną odpowiedzią na leczenie (ORR, ang. <i>objective response rate</i>);* zdarzenia niepożądane.
RECORD-1	<ul style="list-style-type: none"> przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) zdefiniowane jako czas między randomizacją a wystąpieniem progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny 	<ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite (OS); odsetek chorych z obiektywną odpowiedzią na leczenie (ORR, ang. <i>objective response rate</i>);* objawy związane z chorobą; jakość życia; bezpieczeństwo.

* odsetek chorych z całkowitą lub częściową odpowiedzią na leczenie wg RECIST; ** 2 kolejne zmniejszone wyniki kwestionariusza FKSI-15 o co najmniej 5 pkt w porównaniu z wynikiem początkowym lub kwestionariusza FKSI-DRS o co najmniej 3 pkt w porównaniu z wynikiem początkowym (w przypadku wyniku końcowego jeden zmniejszony wynik był wystarczający).

4.2.7 Chorzy, którzy nie ukończyli badań

Przyczyny wykluczenia chorych z badań AXIS, TARGET i RECORD-1 zestawiono w poniższej tabeli.

Analizę odsetków chorych, którzy przerywali badania z powodu zdarzeń niepożądanych oraz analizę zgonów przedstawiono w rozdziałach 6.1.2 i 6.1.4.

Tabela 18. Chorzy, którzy nie ukończyli badania, n (%).

Badanie, grupa	Rand. mi zowani	Nie otrzymanie leczenia	Progresja /nawrót choroby	Zdarzenia niepożądane	Zgon	Odmowa leczenia/ wycofanie zgody	Odstępstwa od protokołu	Utrata z obserwacji	Globalne pogorszenie stanu zdrowia	Inne przyczyny	Odsetek chorych, którzy ukończyli badanie
AXIS											
AXI	361	2 (<1)	160 (44)	22 (6)	12 (3)	10 (3)	4 (1)	1 (<1)	9 (2)	3 (1)	138 (38)
SOR	362	7 (2)	180 (50)	33 (9)	13 (4)	7 (2)	2 (<1)	3 (1)	9 (2)	9 (2)	99 (27)
TARGET											
SOR	451	0 (0)	232 (51)	18 (4)	14 (3)	7 (2)	bd	bd	bd	11 (2)	169 (37)
PLA	452	1 (<1)	292 (65)	17 (4)	8 (2)	11 (2)	bd	bd	bd	10 (2)	113 (25)
RECORD-1											
EVE	272	3 (<1)	85 (31)	26 (10)	7 (3)	9 (3)	bd	2 (<1)	bd	bd	140 (51)
PLA	138	3 (2)*	100 (72)	2 (1)	3 (2)	0 (0)	bd	0 (0)	bd	bd	30 (22)

* 2 chorych nie otrzymało leczenia, 1 chory otrzymał leczenie, ale bezpieczeństwo oceniono u niego jedynie na początku badania.

[Redacted text block]

[Redacted text line]

Badanie	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

5 Analiza kliniczna – ocena skuteczności

Ocenę skuteczności przedstawiono na podstawie 3 włączonych do analizy randomizowanych badań klinicznych.

Skuteczność aksytynibu w porównaniu z sorafenibem oceniano na podstawie badania randomizowanego AXIS (porównanie bezpośrednie, *head-to-head*).

Ze względu na brak możliwości bezpośredniego porównania aksytynibu z ewerolimusem w populacji chorych na zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (brak opublikowanych badań porównujących oba leki), w niniejszej analizie przedstawiono wyniki porównania pośredniego na podstawie badań AXIS, TARGET i RECORD-1 wg poniższego schematu. W analizie wykorzystano wyniki analizy MTC (ang. *Mixed Treatment Comparison*) przeprowadzonej przez Wnioskodawcę.

Opis metod metaanalizy sieciowej przedstawiono w aneksie 13.5.4.

W niniejszej analizie uwzględniono następujące punkty końcowe:

- przeżycie wolne od progresji choroby (czas od randomizacji do progresji choroby lub zgonu);
- przeżycie całkowite (czas od randomizacji do zgonu);
- całkowita odpowiedź na leczenie (ustąpienie wszystkich zidentyfikowanych ognisk nowotworowych, zmniejszenie wielkości wszystkich węzłów chłonnych poniżej 10 mm w osi krótkiej);
- częściowa odpowiedź na leczenie (zmniejszenie sumy wymiarów ognisk ocenianych o >30%, określane w stosunku do wartości wyjściowej);
- choroba stabilna ≥ 20 tygodni (zmniejszenie wymiarów guza lub sumy wymiarów guzów mniej niż o 30% lub zwiększenie wymiarów guza lub sumy wymiarów guzów o mniej niż 20%);
- choroba stabilna <20 tygodni (zmniejszenie wymiarów guza lub sumy wymiarów guzów mniej niż o 30% lub zwiększenie wymiarów guza lub sumy wymiarów guzów o mniej niż 20%);
- progresja choroby (zwiększenie o >20% wymiarów guza lub sumy największych wymiarów guzów (bezwzględny wzrost sumy wymiarów o min. 5 mm) i/lub pojawienie się nowych ognisk nowotworowych);
- łączna odpowiedź na leczenie (odpowiedź całkowita lub częściowa);
- czas trwania odpowiedzi na leczenie (czas od pierwszej odpowiedzi na leczenie do progresji choroby lub zgonu);
- czas do nasilenia objawów choroby (czas od randomizacji do zgonu, progresji choroby lub pogorszenia objawów choroby mierzonego wg kwestionariuszy FKSI-15 lub FKSI-DRS);
- jakość życia chorych.

W badaniach AXIS, TARGET i RECORD-1 analizę skuteczności klinicznej przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem (populacja ITT, ang. *intention-to-treat*).

W badaniu AXIS większość punktów końcowych dotyczących skuteczności stosowanego leczenia zostało ocenionych zarówno przez badacza, jak i niezależny komitet.

Dodatkowo, w celu uwzględnienia pełnego efektu terapeutycznego, skuteczność aksytynibu oceniano także na podstawie badań o niższej wiarygodności (5 badań opisowych; patrz rozdział 7).

5.1 Aksytynib vs sorafenib

Do analizy skuteczności w badaniu AXIS włączono 723 chorych (populacja ITT). Mediana czasu przyjmowania leczenia wynosiła 6,4 miesiąca w grupie aksytynibu i 5,0 miesięcy w grupie sorafenibu.

W badaniu AXIS większość punktów końcowych dotyczących skuteczności stosowanego leczenia zostało ocenionych zarówno przez badacza, jak i niezależny komitet.

W poniższych tabelach zestawiono wyniki oceny skuteczności raportowane w badaniu AXIS.

Tabela 20. Analiza skuteczności – zestawienie wyników.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Przeżycie wolne od progresji choroby,* mies., mediana [95%CI]	Całkowita odpowiedź na leczenie,** n (%)	Częściowa odpowiedź na leczenie,*** n (%)
AXIS – ocena wg badacza		HR=658 [0,543; 0,798], p<0,0001		
AXI	361	8,3 [6,6; 9,0]	0 (0)	70 (19)
5OR	362	5,6 [4,7; 6,5]	1 (<1)	39 (11)
AXIS – ocena wg niezależnego komitetu		HR=0,665 [0,544; 0,812], p<0,0001		
AXI	361	6,7 [6,3; 8,6]	0 (0)	70 (19)
5OR	362	4,7 [4,6; 5,6]	0 (0)	34 (9)

* czas od randomizacji do progresji choroby lub zgonu; ** ustąpienie wszystkich zidentyfikowanych ognisk nowotworowych, zmniejszenie wielkości wszystkich węzłów chłonnych poniżej 10 mm w osi krótkiej; *** zmniejszenie sumy wymiarów ognisk ocenianych o >30%, określane w stosunku do wartości wyjściowej.

Tabela 21. Analiza skuteczności – zestawienie wyników c.d.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Choroba stabilna ≥20 tyg.,* n (%)	Choroba stabilna <20 tyg.,* n (%)	Progresja choroby,** n (%)	Łączna odpowiedź na leczenie,*** n (%)
AXIS – ocena wg badacza					
AXI	361	122 (34)	85 (25)	60 (17)	70 (19)
SOR	362	96 (27)	117 (32)	66 (18)	40 (11)
AXIS – ocena wg niezależnego komitetu					
AXI	361	96 (27)	84 (23)	78 (22)	70 (19)
SOR	362	77 (21)	120 (33)	76 (21)	34 (9)

* zmniejszenie wymiarów guza lub sumy wymiarów guzów mniej niż o 30% lub zwiększenie wymiarów guza lub sumy wymiarów guzów o mniej niż 20%; ** zwiększenie o >20% wymiarów guza lub sumy największych wymiarów guzów (bezwzględny wzrost sumy wymiarów o min. 5 mm) i/lub pojawienie się nowych ognisk nowotworowych; *** odpowiedź całkowita lub częściowa.

Tabela 22. Analiza skuteczności – zestawienie wyników c.d.

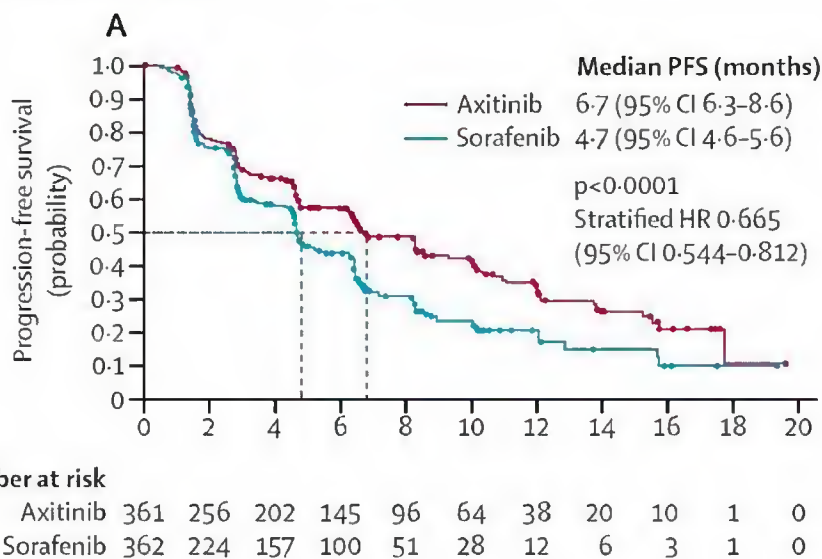
Badanie, grupa	Liczelnosc populacji, N	Przeżycie całkowite, mies., mediana [95%CI]*†	Czas trwania odpowiedzi na leczenie,** mies., mediana [95%CI]	Czas do nasilenia objawów choroby (wg FKSI-15), mies., mediana [95%CI]	Czas do nasilenia objawów choroby (wg FKSI-DRS), mies., mediana [95%CI]
AXIS		HR=0,969 [0,800; 1,174], p=0,374	p=bd	HR=0,829 [0,701; 0,981], p=0,014	HR=0,838 [0,707; 0,993], p=0,0203
AXI	361	20,1 [16,7; 23,4]	11,0 [7,4; bd]	3,1 [2,8; 4,5]	3,7 [2,8; 4,6]
SOR	362	19,2 [17,5; 22,3]	10,6 [8,8; 11,5]	2,8 [2,7; 3,0]	2,9 [2,8; 3,5]

* czas od randomizacji do zgonu; † dane opublikowane w Charakterystyce Produktu Leczniczego; ** czas od pierwszej odpowiedzi na leczenie do progresji choroby lub zgonu; # czas od randomizacji do zgonu, progresji choroby lub pogorszenia objawów choroby mierzonego wg kwestionariusza FKSI-15; ## czas od randomizacji do zgonu, progresji choroby lub pogorszenia objawów choroby mierzonego wg kwestionariusza FKSI-DRS; FKSI – kwestionariusz jakości życia stosowany u chorych z rakiem nerki (ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index*); DRS – objawy związane z chorobą (ang. *Disease-Related Symptoms*).

5.1.1 Przeżycie wolne od progresji choroby

W badaniu AXIS w grupie chorych leczonych aksyty nibem mediana przeżycia wolnego od progresji choroby (czas od randomizacji do progresji choroby lub zgonu) była istotnie statystycznie większa niż w grupie chorych leczonych sorafenibem (wg badacza: odpowiednio 8,3 miesiąca [95%CI: 6,6; 9,0] oraz 5,6 miesiąca [95%CI: 4,7; 6,5], HR=0,658 [95%CI: 0,543; 0,798], $p<0,0001$; wg niezależnego komitetu: odpowiednio 6,7 miesiąca [95%CI: 6,3; 8,6] oraz 4,7 miesiąca [95%CI: 4,6; 5,6], HR=0,665 [95%CI: 0,544; 0,812], $p<0,0001$).

Rysunek 8. Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji choroby - populacja całkowita (źródło: AXIS).

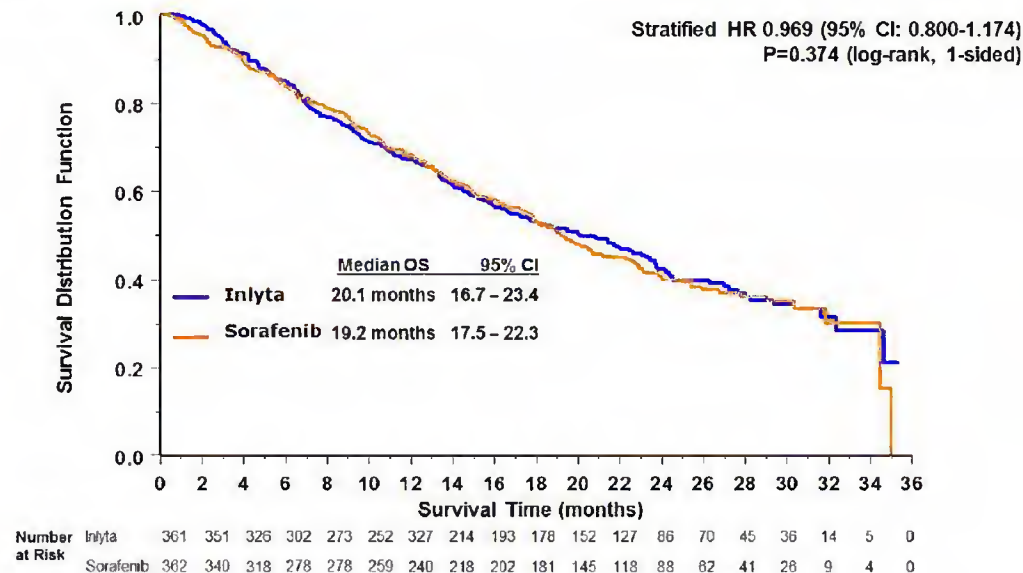


5.1.2 Przeżycie całkowite

W momencie tworzenia publikacji z badania AXIS dane dotyczące przeżycia całkowitego nie były wystarczające (zgon wystąpił u 223 chorych podczas gdy według opisu metod statystycznych do wykazania różnicy istotnej statystycznie wymaganych było 417 zdarzeń). W niniejszej analizie przedstawiono dane opublikowane w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

W badaniu AXIS po 5,7 miesiąca stosowania leczenia w grupie chorych leczonych aksyty nibem mediana przeżycia całkowitego (czas od randomizacji do zgonu) była większa niż w grupie chorych leczonych sorafenibem, ale wynik nie osiągnął istotności statystycznej (odpowiednio 20,1 miesiąca [95%CI: 16,7; 23,4] oraz 19,2 miesiąca [95%CI: 17,5; 22,3], HR=0,969 [95%CI: 0,800; 1,174], $p=0,374$).

Rysunek 9. Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego – populacja całkowita (źródło: dane Wnioskodawcy).



5.1.1 Całkowita odpowiedź na leczenie

W badaniu AXIS całkowita odpowiedź na leczenie (ustąpienie wszystkich zidentyfikowanych ognisk nowotworowych, zmniejszenie wielkości wszystkich węzłów chłonnych poniżej 10 mm w osi krótkiej) występowała z porównywalną częstością w grupach chorych leczonych aksytynibem i sorafenibem [REDACTED]

Tabela 23. Analiza skuteczności w populacji całkowitej – wyniki metaanalizy. Całkowita odpowiedź na leczenie.*

	N_i/N_k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Ocena wg badacza	361/362	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

* ustąpienie wszystkich zidentyfikowanych ognisk nowotworowych, zmniejszenie wielkości wszystkich węzłów chłonnych poniżej 10 mm w osi krótkiej.



5.1.2 Częściowa odpowiedź na leczenie

W badaniu AXIS częściowa odpowiedź na leczenie (zmniejszenie sumy wymiarów ognisk ocenianych o >30%, określane w stosunku do wartości wyjściowej) występowała istotnie statystycznie częściej w grupie aksyтынibu niż w grupie sorafenibu

Tabela 24. Analiza skuteczności w populacji całkowitej - wyniki metaanalizy. Częściowa odpowiedź na leczenie.*

	N_i/N_k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Ocena wg badacza	361/362					
Ocena wg niezależnego komitetu	361/362					

* zmniejszenie sumy wymiarów ognisk ocenianych o >30%, określane w stosunku do wartości wyjściowej.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

5.1.3 Choroba stabilna ≥ 20 tygodni

W badaniu AXIS częstość występowania choroby stabilnej ≥ 20 tygodni (zmniejszenie wymiarów guza lub sumy wymiarów guzów mniej niż o 30% lub zwiększenie wymiarów guza lub sumy wymiarów guzów o mniej niż 20%) była istotnie statystycznie większa w grupie aksytynibu niż w grupie sorafenibu [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 25. Analiza skuteczności w populacji całkowitej - wyniki metaanalizy. Choroba stabilna \geq 20 tygodni.*

	N_i/N_k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Ocena wg badacza	361/362					
Ocena wg niezależnego komitetu	361/362					

* zmniejszenie wymiarów guza lub sumy wymiarów guzów mniej niż o 30% lub zwiększenie wymiarów guza lub sumy wymiarów guzów o mniej niż 20%.

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

5.1.4 Choroba stabilna <20 tygodni

W badaniu AXIS częstość występowania choroby stabilnej <20 tygodni (zmniejszenie wymiarów guza lub sumy wymiarów guzów mniej niż o 30% lub zwiększenie wymiarów guza lub sumy wymiarów guzów o mniej niż 20%) była istotnie statystycznie większa w grupie sorafenibu niż w grupie aksytynibu

Tabela 26. Analiza skuteczności w populacji całkowitej - wyniki metaanalizy. Choroba stabilna < 20 tygodni.*

	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Ocena wg badacza	361/362					
Ocena wg niezależnego komitetu	361/362					

* zmniejszenie wymiarów guza lub sumy wymiarów guzów mniej niż o 30% lub zwiększenie wymiarów guza lub sumy wymiarów guzów o mniej niż 20%.



5.1.5 Progresja choroby

W badaniu AXIS progresja choroby (zwiększenie o >20% wymiarów guza lub sumy największych wymiarów guzów (bezwzględny wzrost sumy wymiarów o min. 5 mm) i/lub pojawienie się nowych ognisk nowotworowych) występowała z porównywalną częstością w grupach aksytynibu i sorafenibu [redacted]

Tabela 27. Analiza skuteczności w populacji całkowitej - wyniki metaanalizy. Progresja choroby.*

	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Ocena wg badacza	361/362	[redacted]	■	[redacted]	■	■
Ocena wg niezależnego komitetu	361/362	[redacted]	■	[redacted]	■	■

* zwiększenie o >20% wymiarów guza lub sumy największych wymiarów guzów (bezwzględny wzrost sumy wymiarów o min. 5 mm) i/lub pojawienie się nowych ognisk nowotworowych.



5.1.6 Łączna odpowiedź na leczenie

W badaniu AXIS odsetek łącznych odpowiedzi na leczenie (odpowiedzi całkowitych lub częściowych) był istotnie statystycznie większy w grupie aksytynibu niż w grupie sorafenibu



Tabela 28. Analiza skuteczności w populacji całkowitej – wyniki metaanalizy. Łączna odpowiedź na leczenie.*

	N_i/N_k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Ocena wg badacza	361/362	██████████	████	██████████	████	██████████
Ocena wg niezależnego komitetu	361/362	██████████	████	██████████	████	██████████

* odsetek chorych z całkowitą lub częściową odpowiedzią na leczenie.

This section contains a large rectangular area that has been completely redacted with black ink, obscuring all text and data beneath it.

This section contains another large rectangular area that has been completely redacted with black ink, obscuring all text and data beneath it.

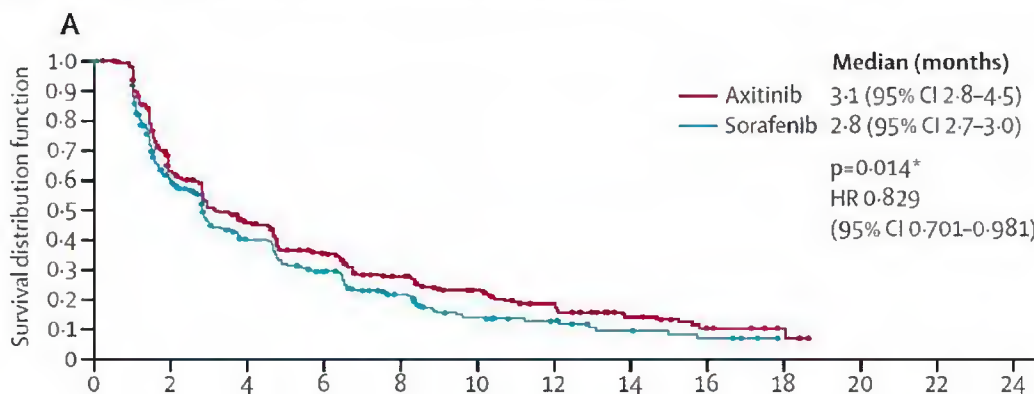
5.1.7 Czas trwania odpowiedzi na leczenie

W badaniu AXIS mediana czasu odpowiedzi na leczenie (czas od pierwszej odpowiedzi na leczenie do progresji choroby lub zgonu) była większa w grupie aksytynibu niż w grupie sorafenibu, ale w publikacji z badania nie podano informacji dotyczącej istotności statystycznej wyniku (11,0 miesiąca [95%CI: 7,4; bd] vs 10,6 miesiąca [95%CI: 8,8; 11,5], p=bd).

5.1.8 Czas do nasilenia objawów choroby

W badaniu AXIS w grupie chorych leczonych aksytynibem czas do nasilenia objawów choroby (czas od randomizacji do zgonu, progresji choroby lub pogorszenia objawów choroby mierzony wg kwestionariuszy FKSI-15 lub FKSI-DRS) był istotnie statystycznie dłuższy niż w grupie chorych leczonych sorafenibem (wg kwestionariusza FKSI-15: odpowiednio 3,1 miesiąca [95%CI: 2,8; 4,5] oraz 2,8 miesiąca [95%CI: 2,7; 3,0], HR=0,829 [95%CI: 0,701; 0,981], p=0,014; wg kwestionariusza FKSI-DRS: odpowiednio 3,7 miesiąca [95%CI: 2,8; 4,6] oraz 2,9 miesiąca [95%CI: 2,8; 3,5], HR=0,838 [95%CI: 0,707; 0,993], p=0,0203).

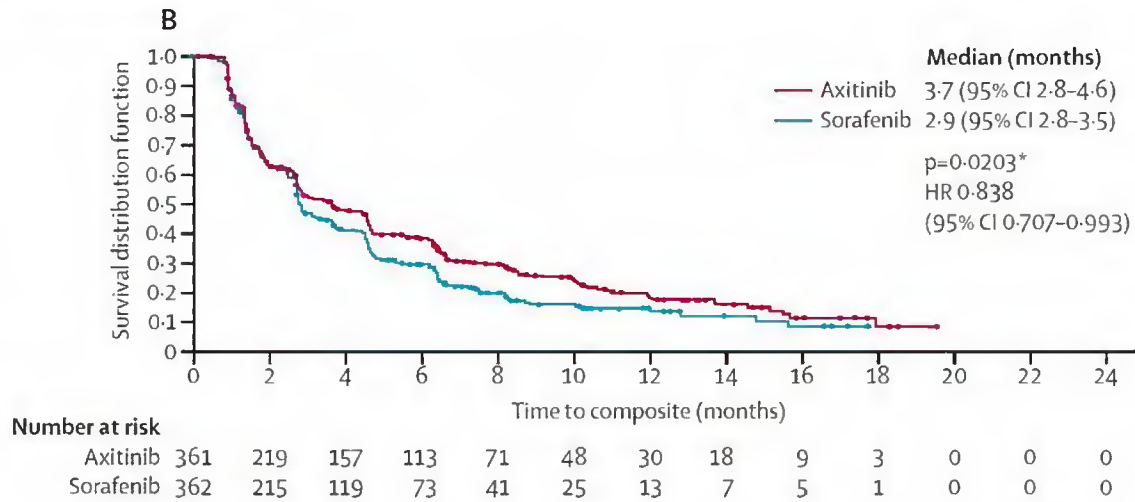
Rysunek 22. Krzywa Kaplana-Meiera dla nasilenia objawów choroby (FKSI-15) – populacja całkowita (źródło: AXIS).



Number at risk

Axitinib	361	216	150	101	68	47	30	18	9	2	0	0	0
Sorafenib	362	198	115	74	43	22	13	7	5	1	0	0	0

Rysunek 23. Krzywa Kaplana-Meiera dla nasilenia objawów choroby (FKSI-DRS) - populacja całkowita (źródło: AXIS).



5.1.9 Jakość życia

Dane dotyczące jakości życia zebrane zostały w ramach badania AXIS z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D. Średnia początkowa ocena jakości życia wg EQ-5D (dzień 1 cyklu 1) wyniosła 0,732 w grupie aksytynibu i 0,731 w grupie sorafenibu (dane wewnętrzne Wnioskodawcy). Ze względu na brak szczegółowych danych dotyczących użyteczności w innych punktach czasowych badania, przeprowadzenie dalszych obliczeń było niemożliwe.

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

Porównanie	Wyniki raportowane w publikacjach, HR [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]

	Porównanie pośrednie Buchera, HR [95%CI]	Porównanie pośrednie Bayesa, HR [95%CI]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

	Porównanie pośrednie Buchera, HR [95%CI]	Porównanie pośrednie Bayesa, HR [95%CI]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

Porównanie	Wyniki raportowane w publikacjach, HR [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]

Wariant	Porównanie pośrednie Bayesa, HR [95%CI]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

6 Analiza kliniczna – ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa przedstawiono na podstawie 2 włączonych do analizy randomizowanych badań klinicznych (AXIS, RECORD-1). Bezpieczeństwo aksytynibu w porównaniu z sorafenibem oceniono na podstawie badania AXIS (porównanie bezpośrednie, *head-to-head*).

Dodatkowo, uznając niezależność zdarzeń niepożądanych od wyjściowej charakterystyki chorych, przedstawiono zestawienie porównawcze ryzyka wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych dla aksytynibu (badanie AXIS) i ewerolimusu (badanie RECORD-1). Analiza dostarczona przez Wnioskodawcę nie zawierała wyników w postaci RR.

Zestawienie działań niepożądanych wskazanych w Charakterystyce Produktu Leczniczego przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego*.²⁴

Nie zidentyfikowano specjalnych oświadczeń Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*) oraz Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, ang. *Food and Drug Administration*) związanych z bezpieczeństwem analizowanej terapii.^{25,26}

Nie zidentyfikowano raportów i komunikatów dotyczących działań niepożądanych po stosowaniu aksytynibu nadesłanych do Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) w ramach spontanicznego monitorowania bezpieczeństwa.²⁷

W analizie uwzględniono m.in. następujące punkty końcowe:

- zdarzenia niepożądane łącznie,
- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia,
- ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie,*
- zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 łącznie,†
- poszczególne zdarzenia niepożądane,
- poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 ,
- zgony.

W badaniach AXIS i RECORD-1 analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji

* Ciężkie zdarzenie niepożądane – zdarzenie, które bez względu na zastosowaną dawkę produktu leczniczego powoduje zgon pacjenta, zagrożenie życia, konieczność hospitalizacji lub jej przedłużenie, trwałe lub znaczny uszczerbek na zdrowiu lub inne działanie produktu leczniczego, które lekarz według swojego stanu wiedzy uzna za ciężkie, lub jest chorobą, wadą wrodzoną lub uszkodzeniem płodu (na podstawie: Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (t. j. Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271)).

† Stopień nasilenia zdarzeń niepożądanych wg *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE): 1 – nasilenie łagodne, 2 – nasilenie umiarkowane, 3 – nasilenie ciężkie, 4 – zagrażające życiu, 5 – zgon.

chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

Dodatkowo, w celu uwzględnienia pełnego efektu terapeutycznego, bezpieczeństwo aksytynibu oceniano także na podstawie badań o niższej wiarygodności (5 badań opisowych; patrz rozdział 7).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[REDACTED]										
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]										
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[Redacted header]

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

[Redacted footer]

[Redacted header]

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

[Redacted footer]

[Redacted header]

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

[Redacted footer]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

	N _i /N _e	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [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 text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

	N _i /N _e	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [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 text block]

[†] Ciężkie zdarzenie niepożądane - zdarzenie, które bez względu na zastosowaną dawkę produktu leczniczego powoduje zgon pacjenta, zagrożenie życia, konieczność hospitalizacji lub jej przedłużenie, trwałe lub znaczny uszczerbek na zdrowiu lub inne działanie produktu leczniczego, które lekarz według swojego stanu wiedzy uzna za ciężkie, lub jest chorobą, wadą wrodzoną lub uszkodzeniem płodu (na podstawie: Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (t. j. Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271)).

[§] Stopień nasilenia zdarzeń niepożądanych wg *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE): 1 - nasilenie łagodne, 2 - nasilenie umiarkowane, 3 - nasilenie ciężkie, 4 - zagrażające życiu, 5 - zgon.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted content]

	N _i /N _k	RR [95%CI]	P	RD [95%CI]	P	NNH [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]

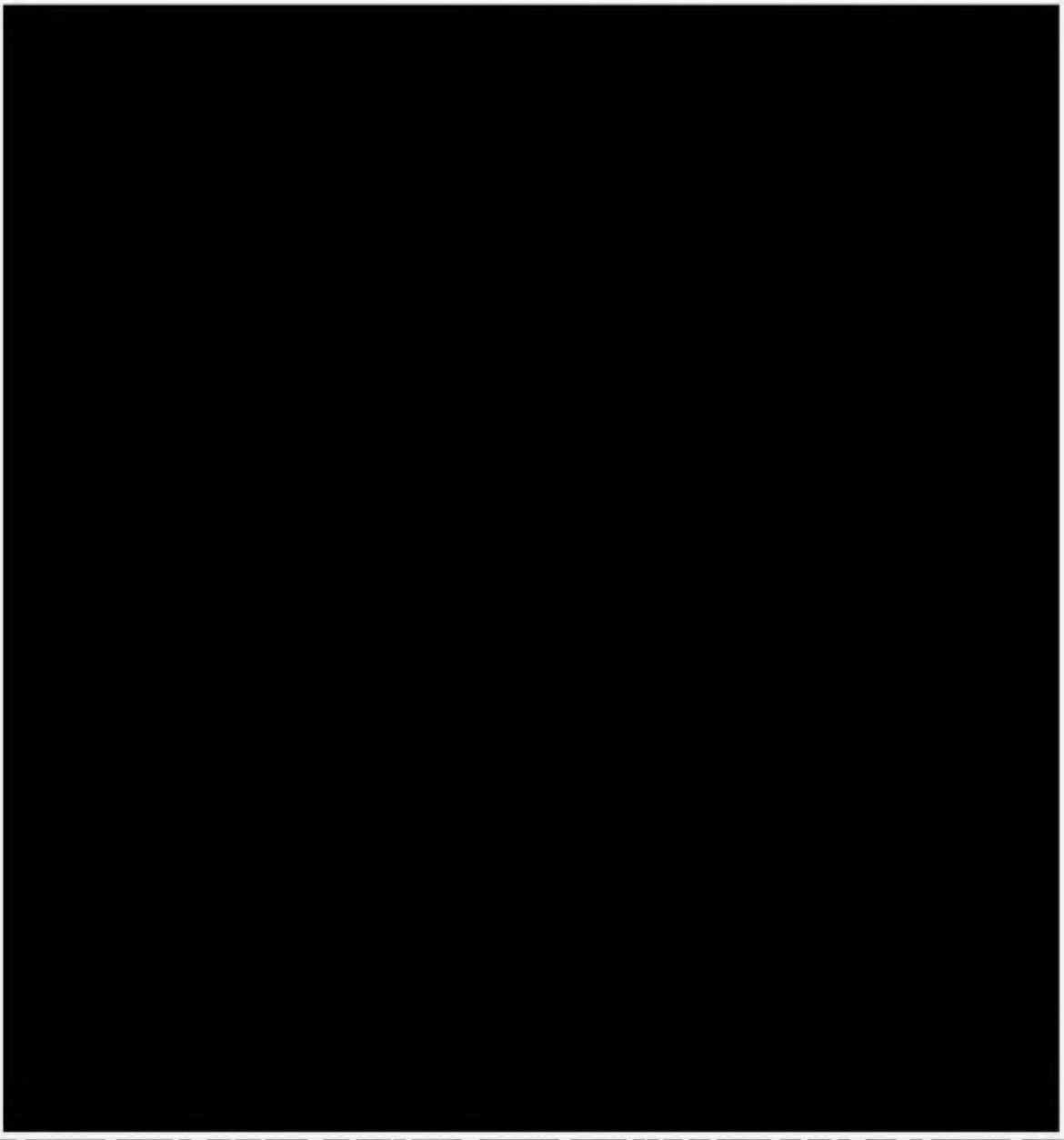
[REDACTED]

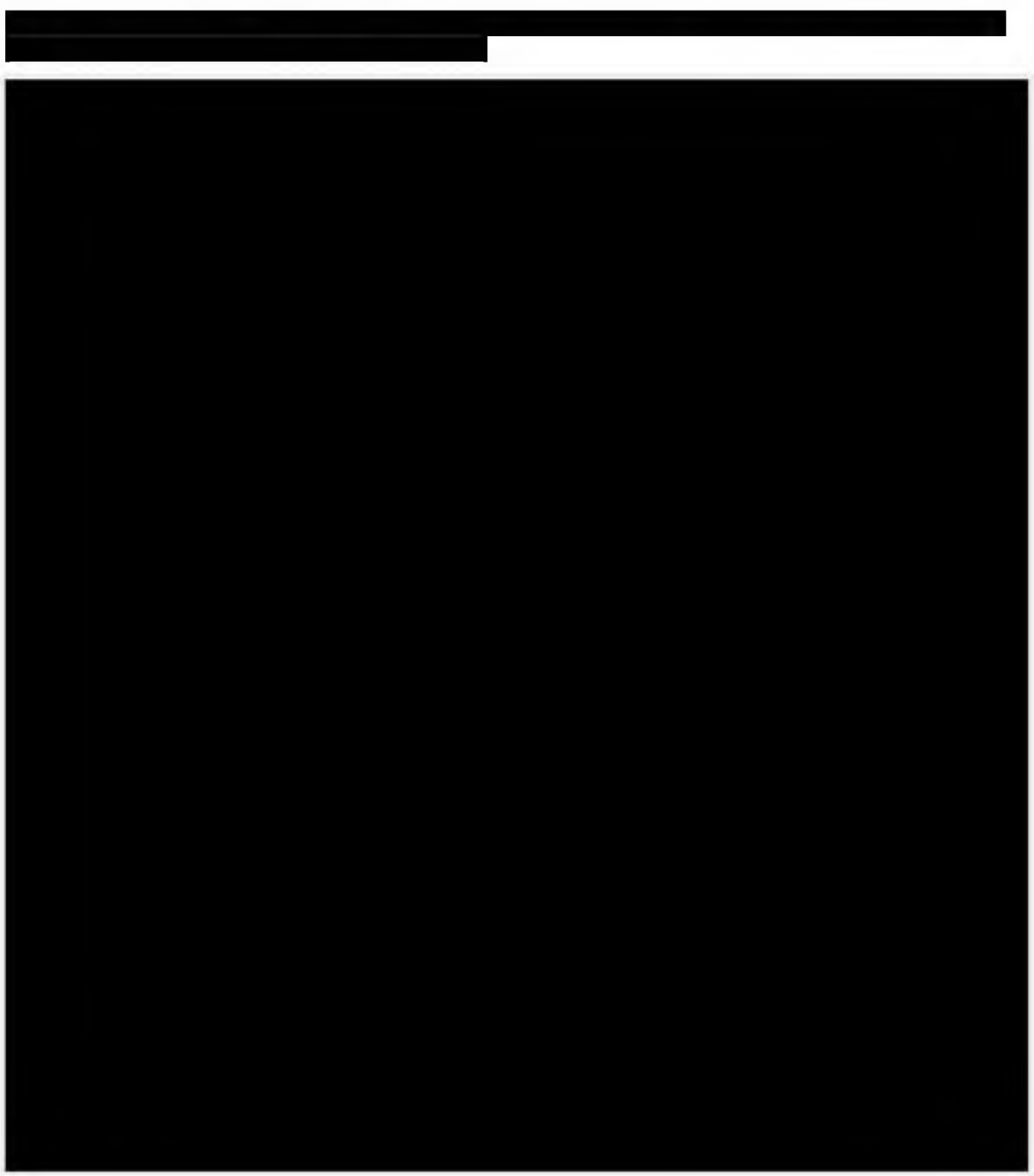
[REDACTED]

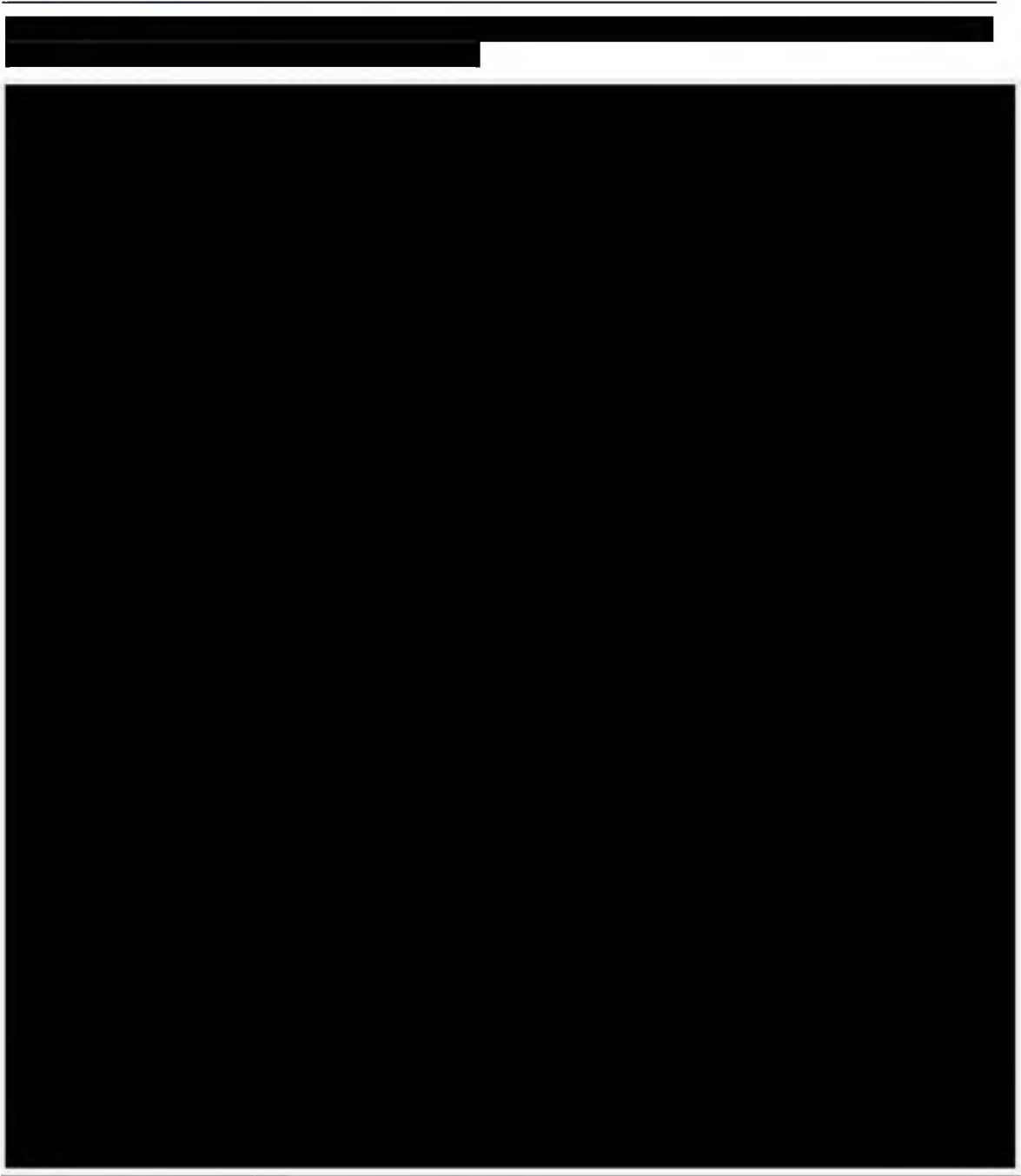


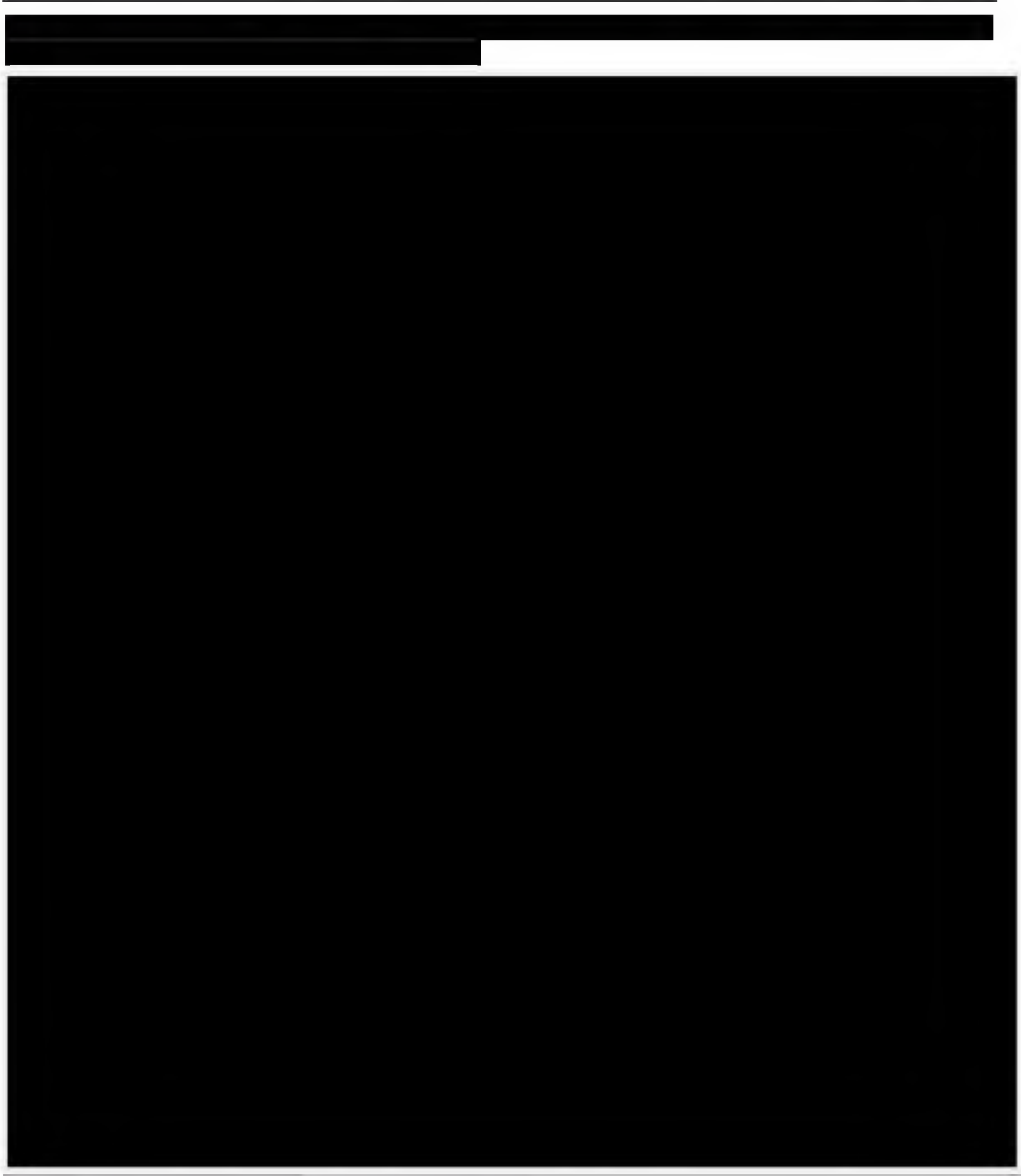
[Redacted text line]

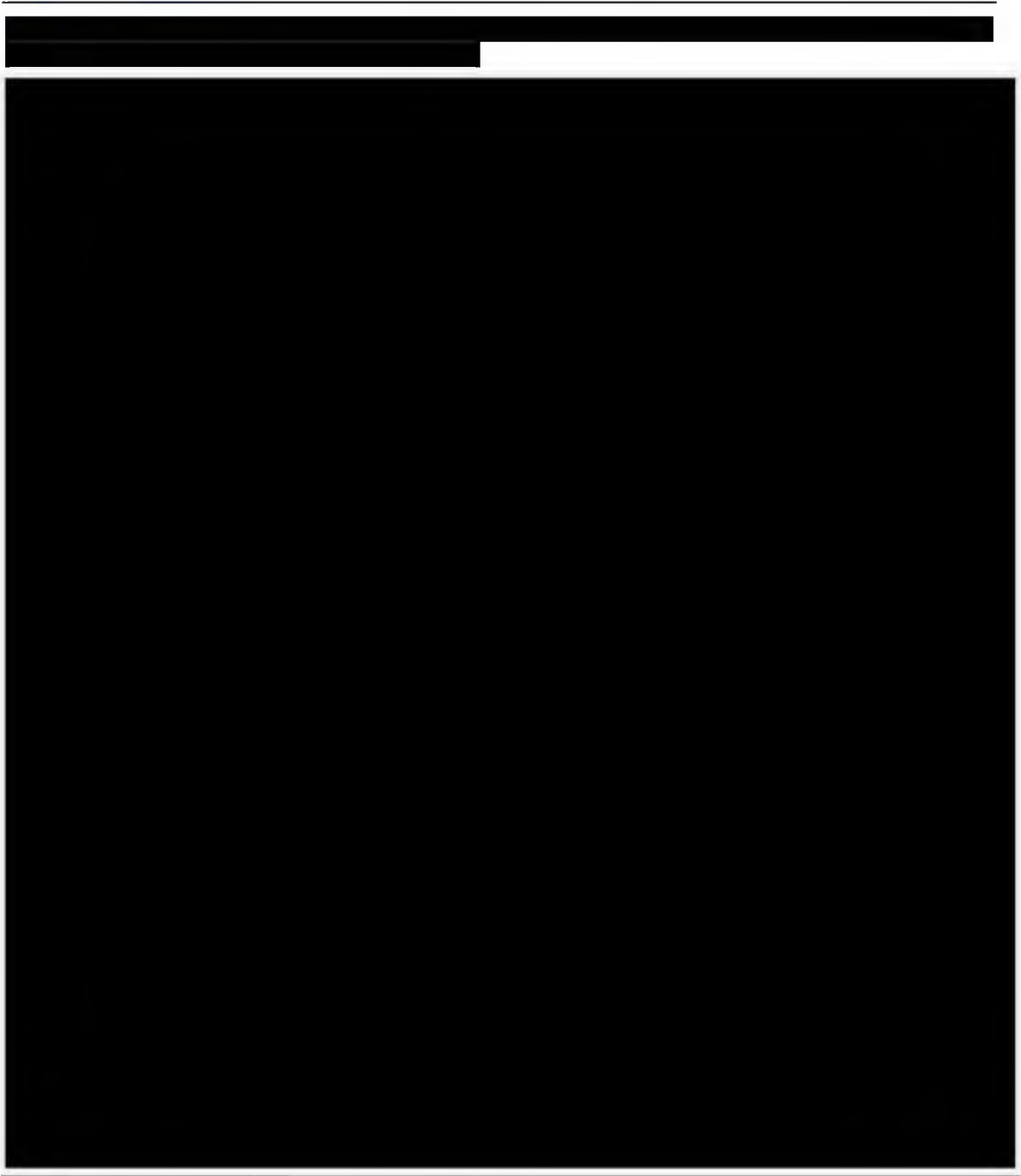
[Redacted text block consisting of multiple lines of blacked-out text]

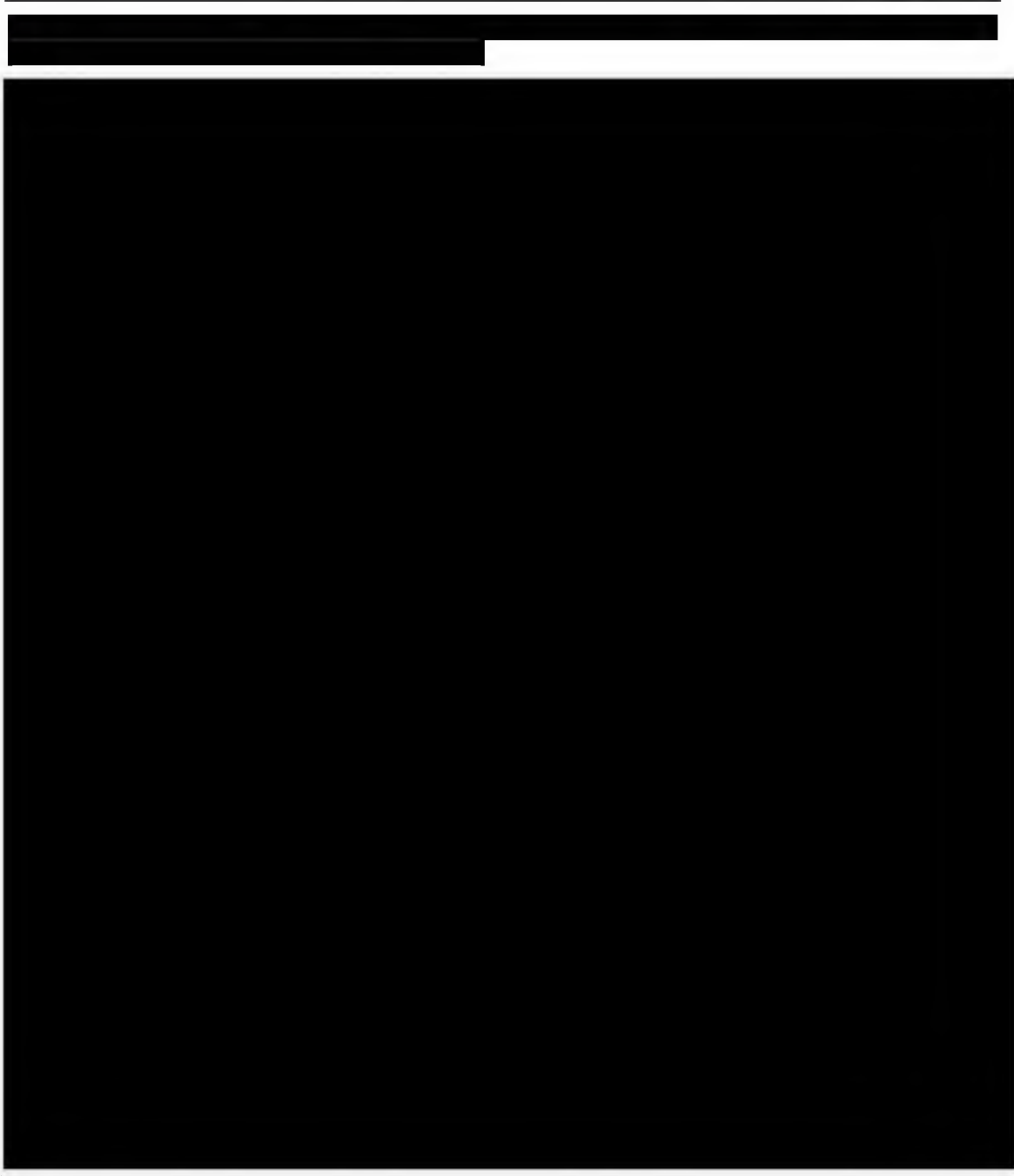


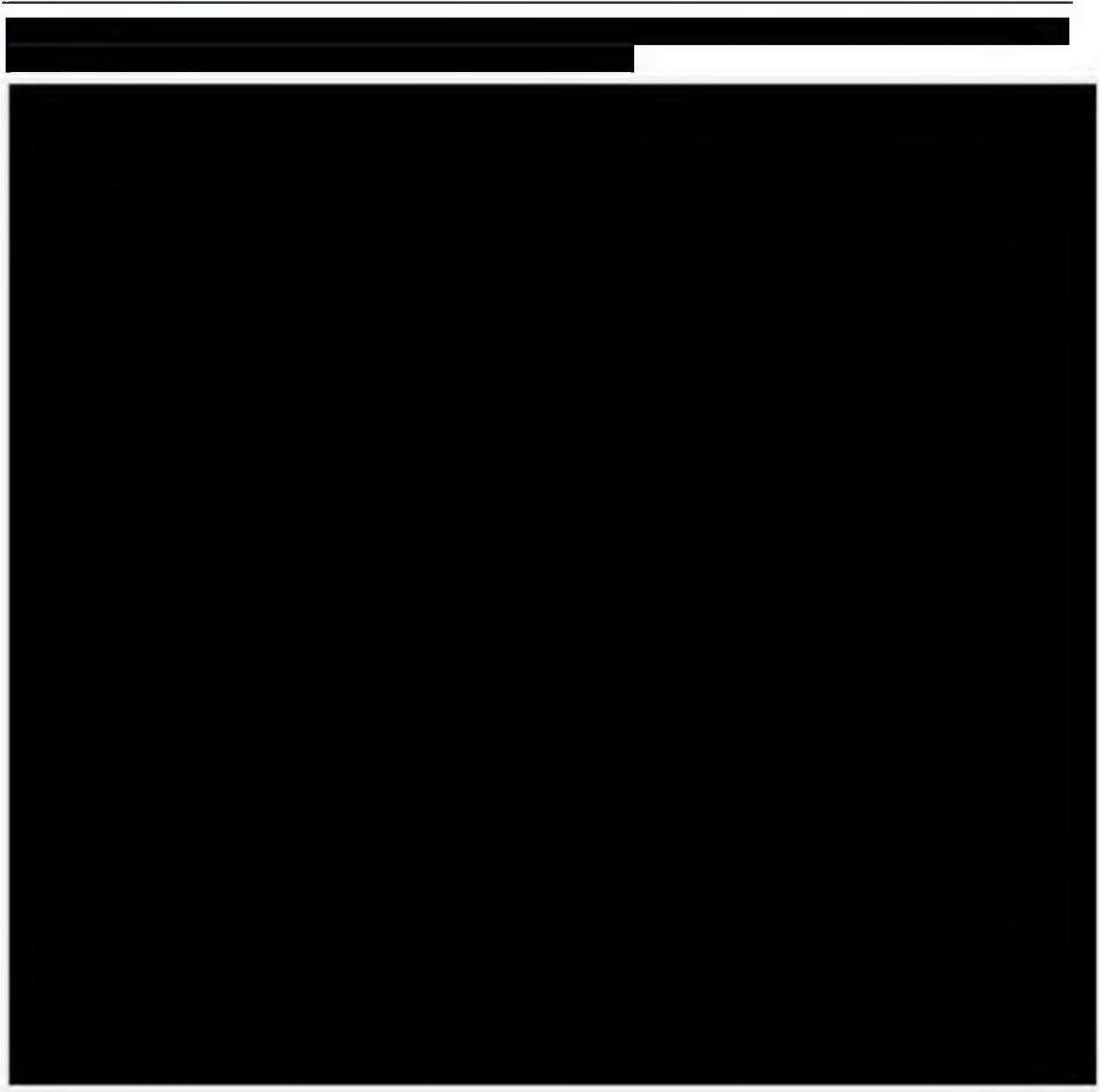


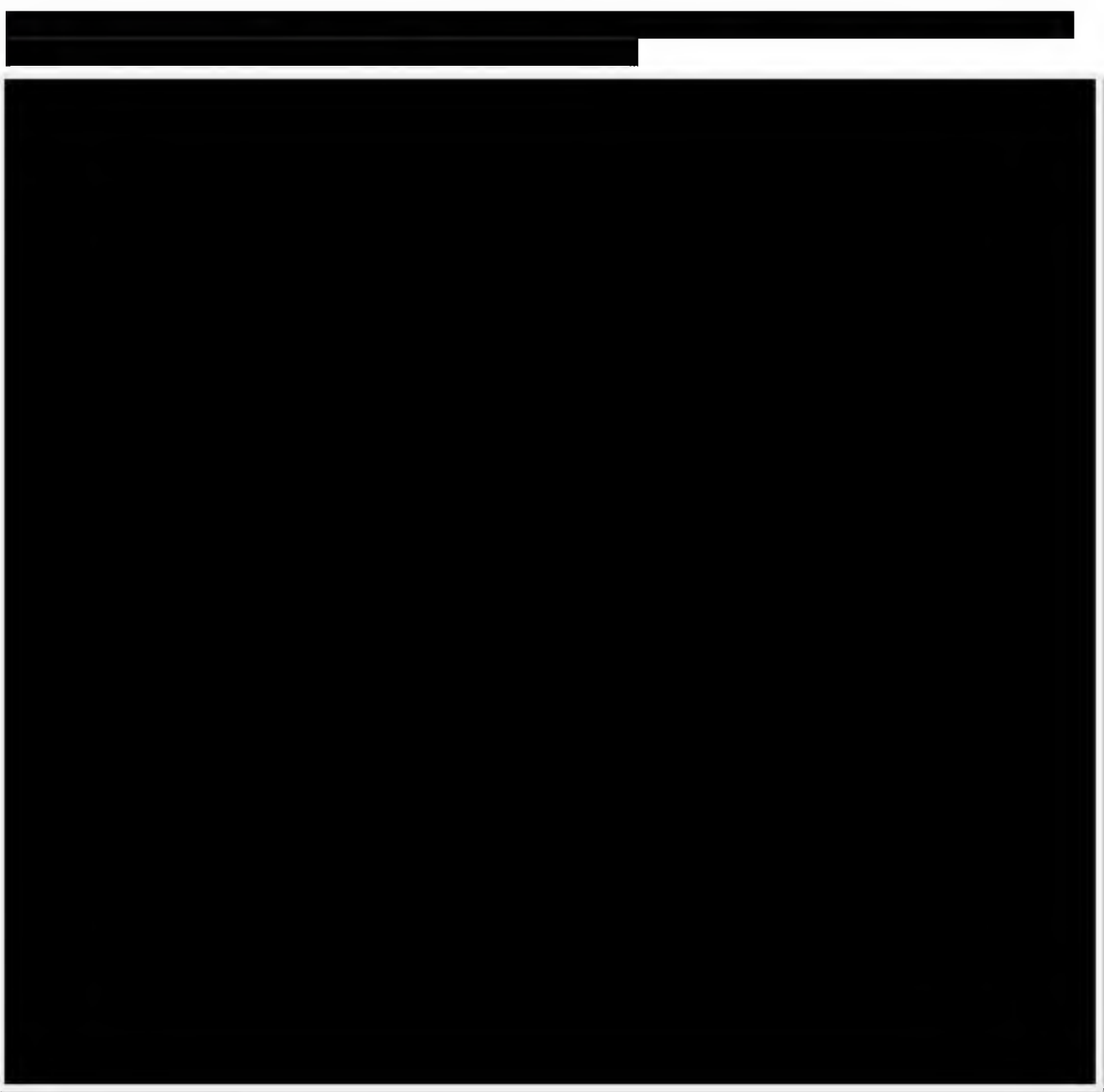


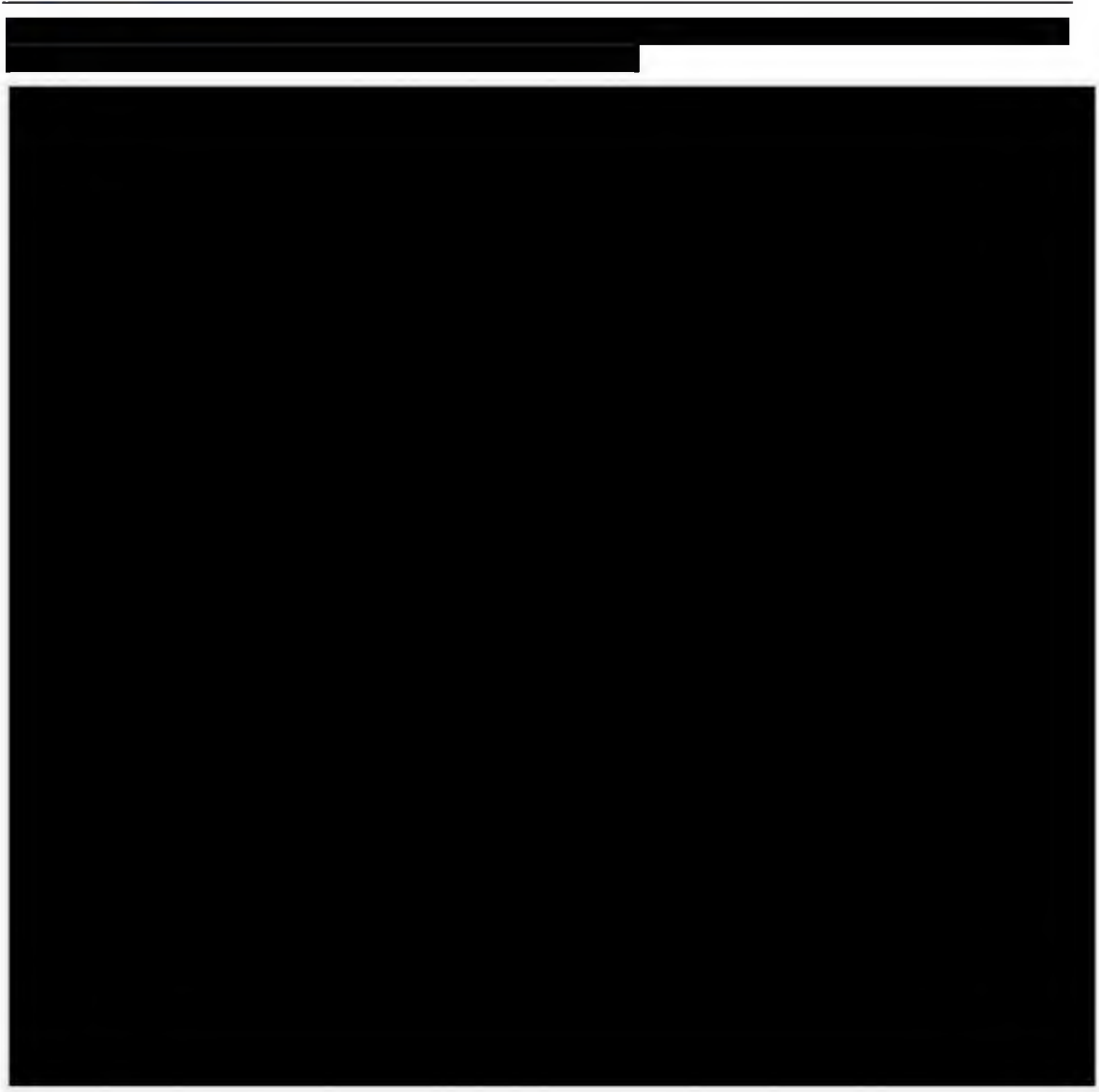


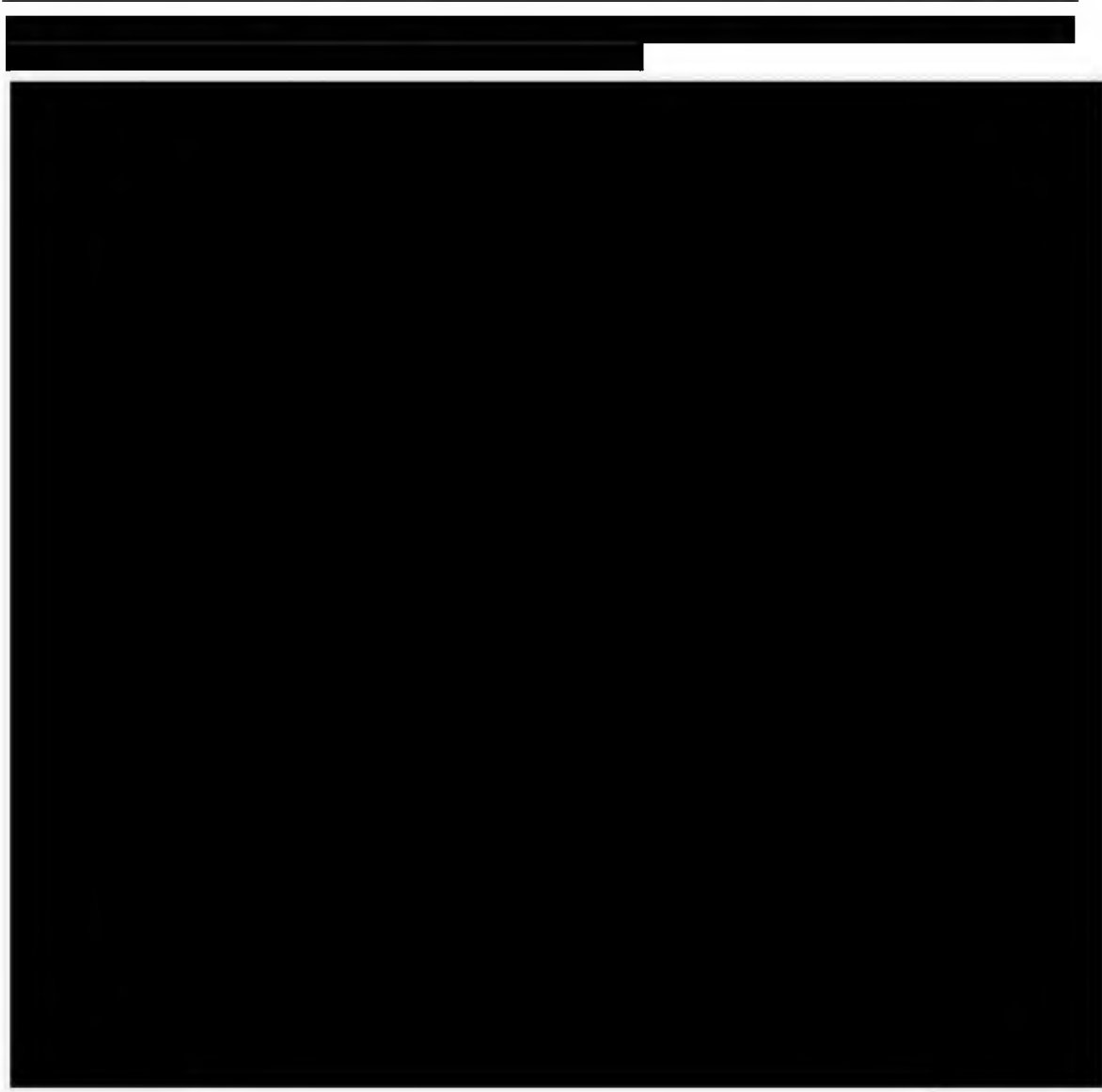






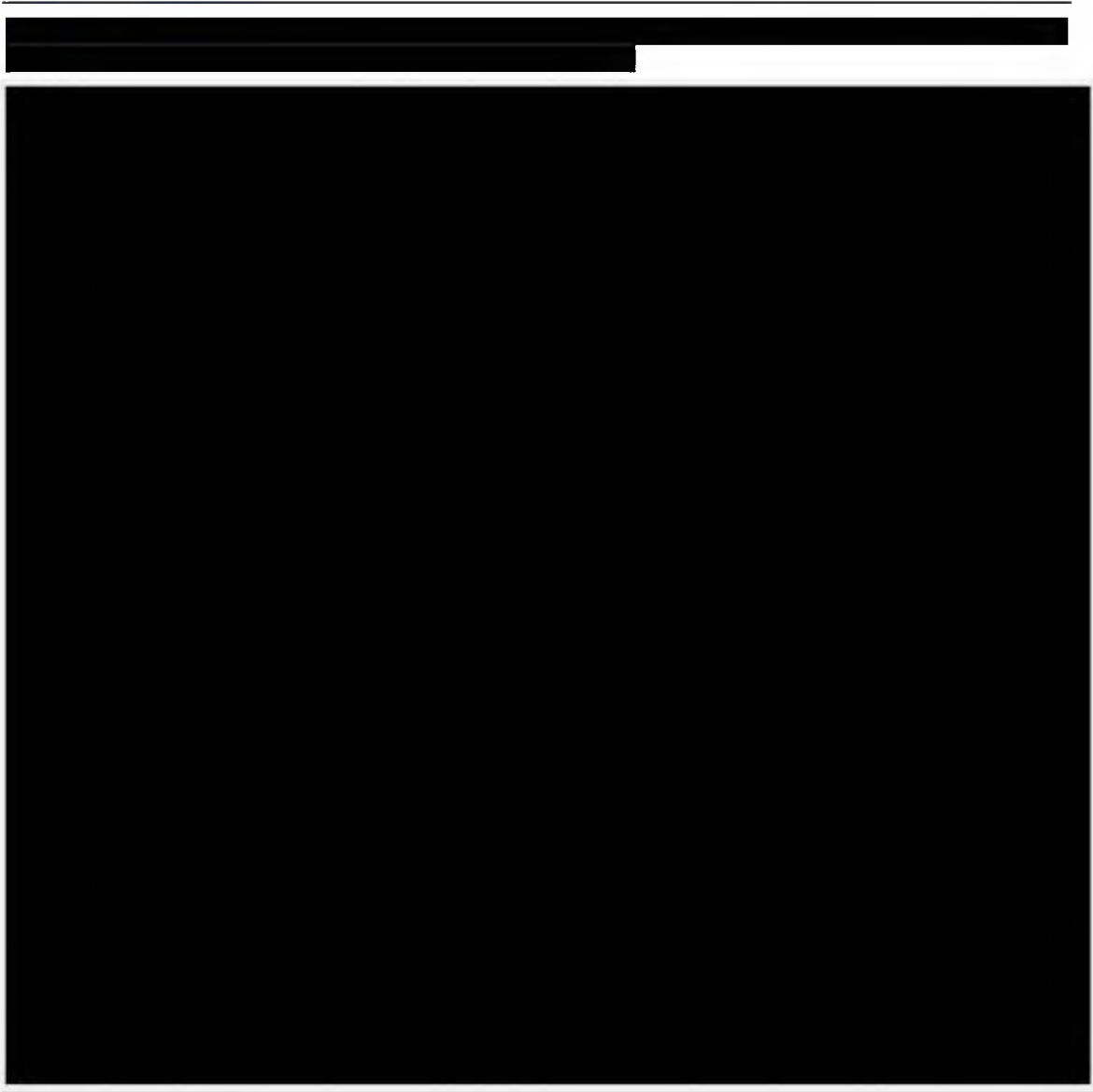




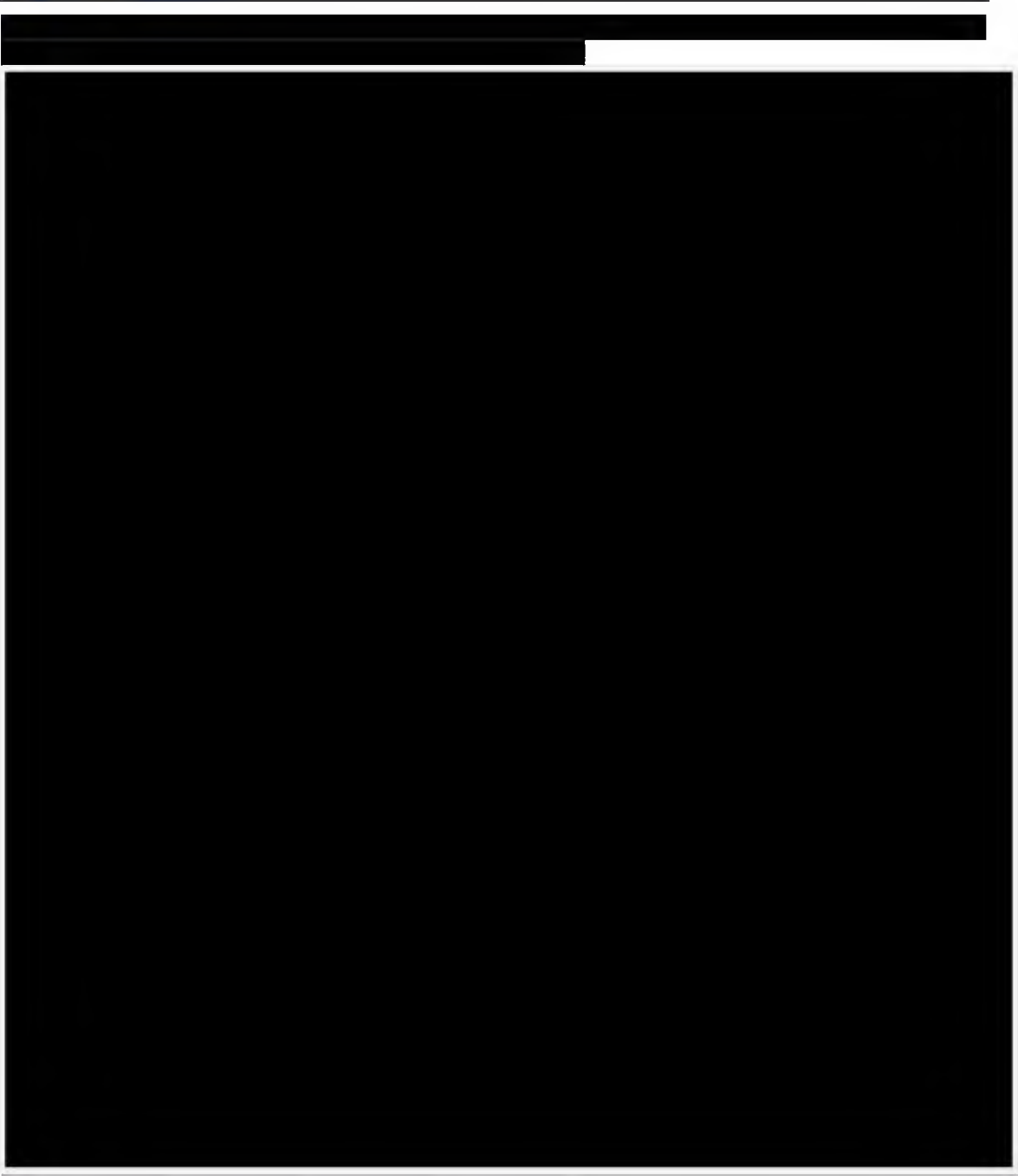


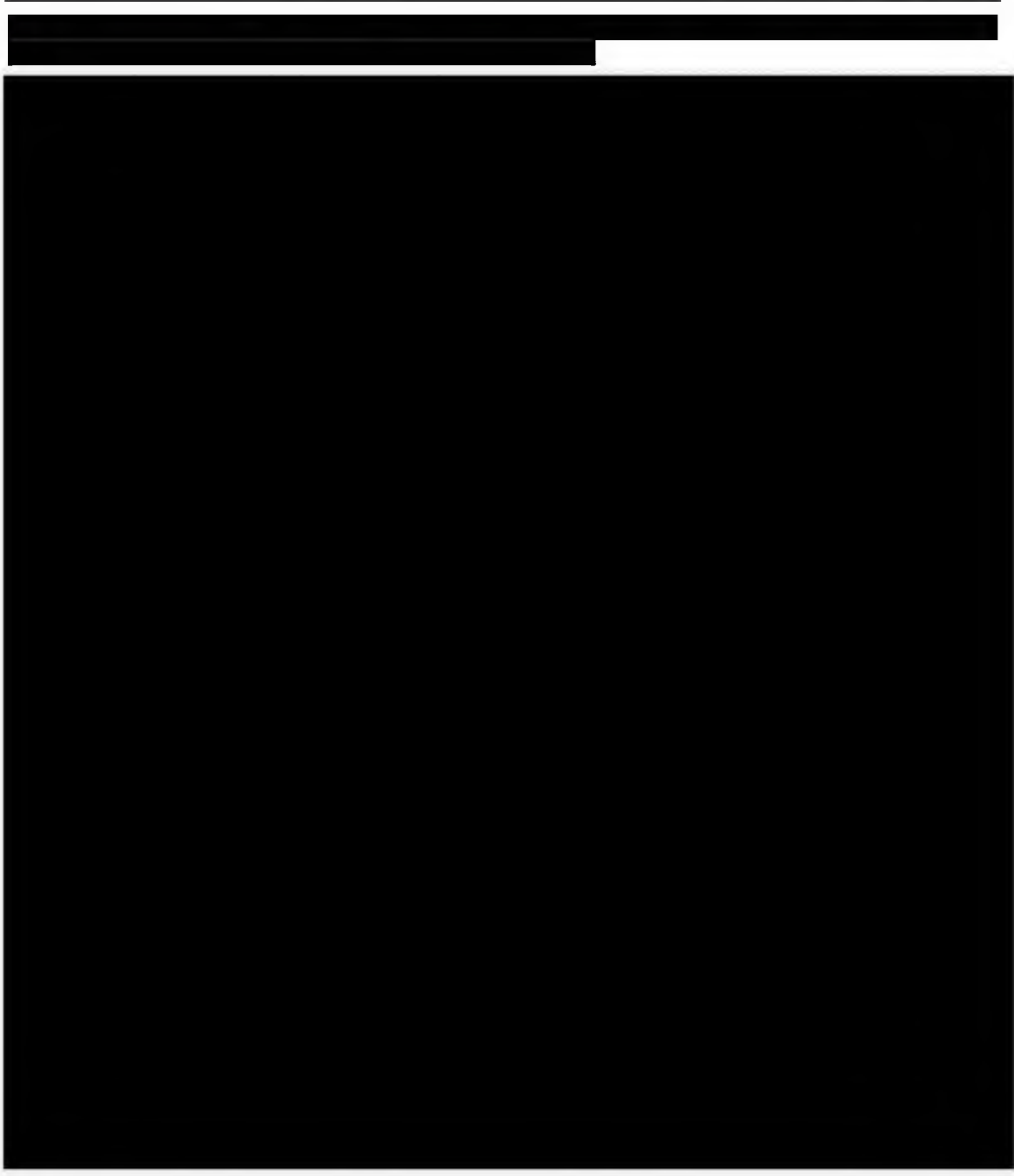
[Redacted text block consisting of multiple lines of blacked-out text]

Zdarzenie niepożądane	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [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]



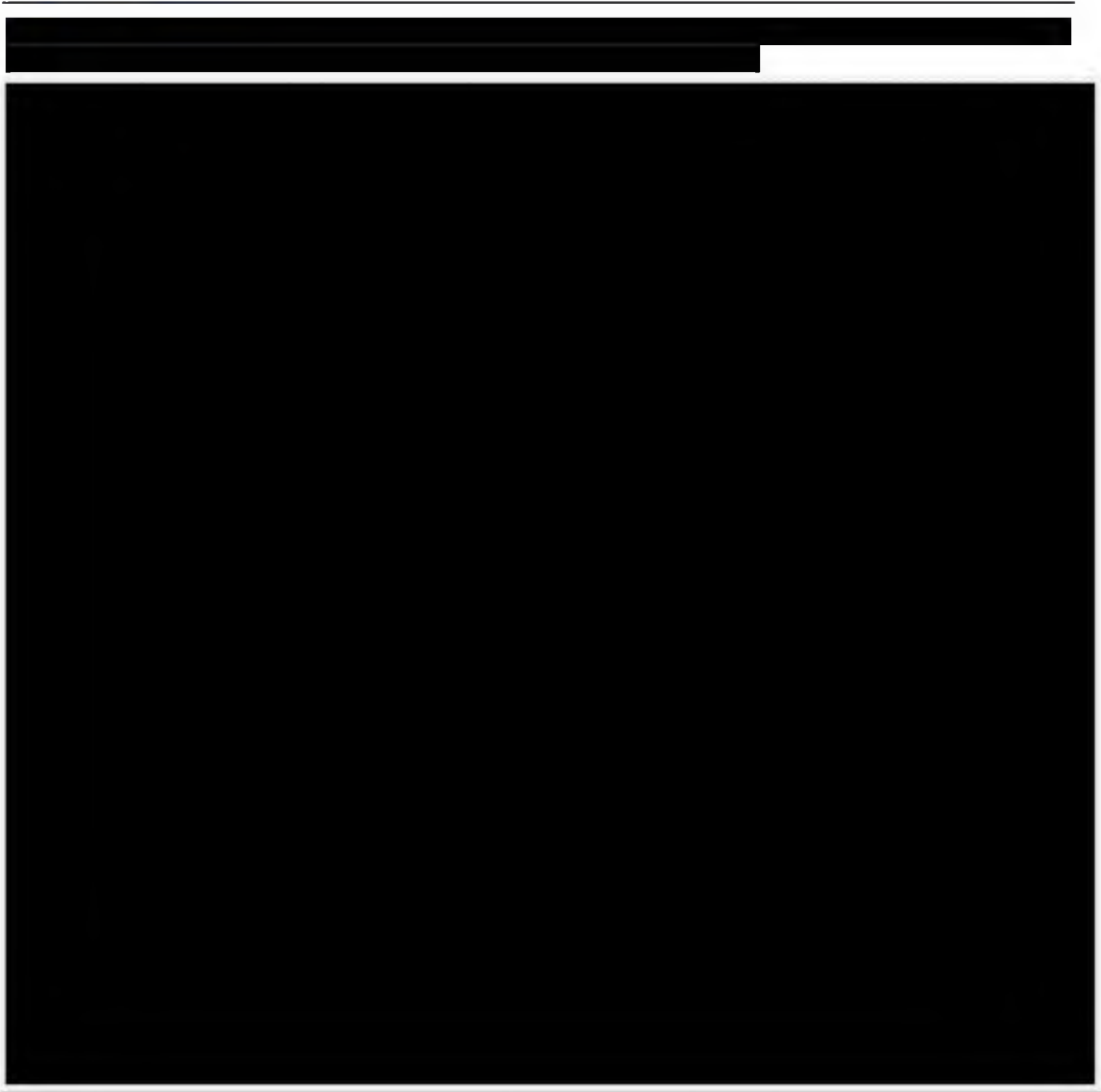


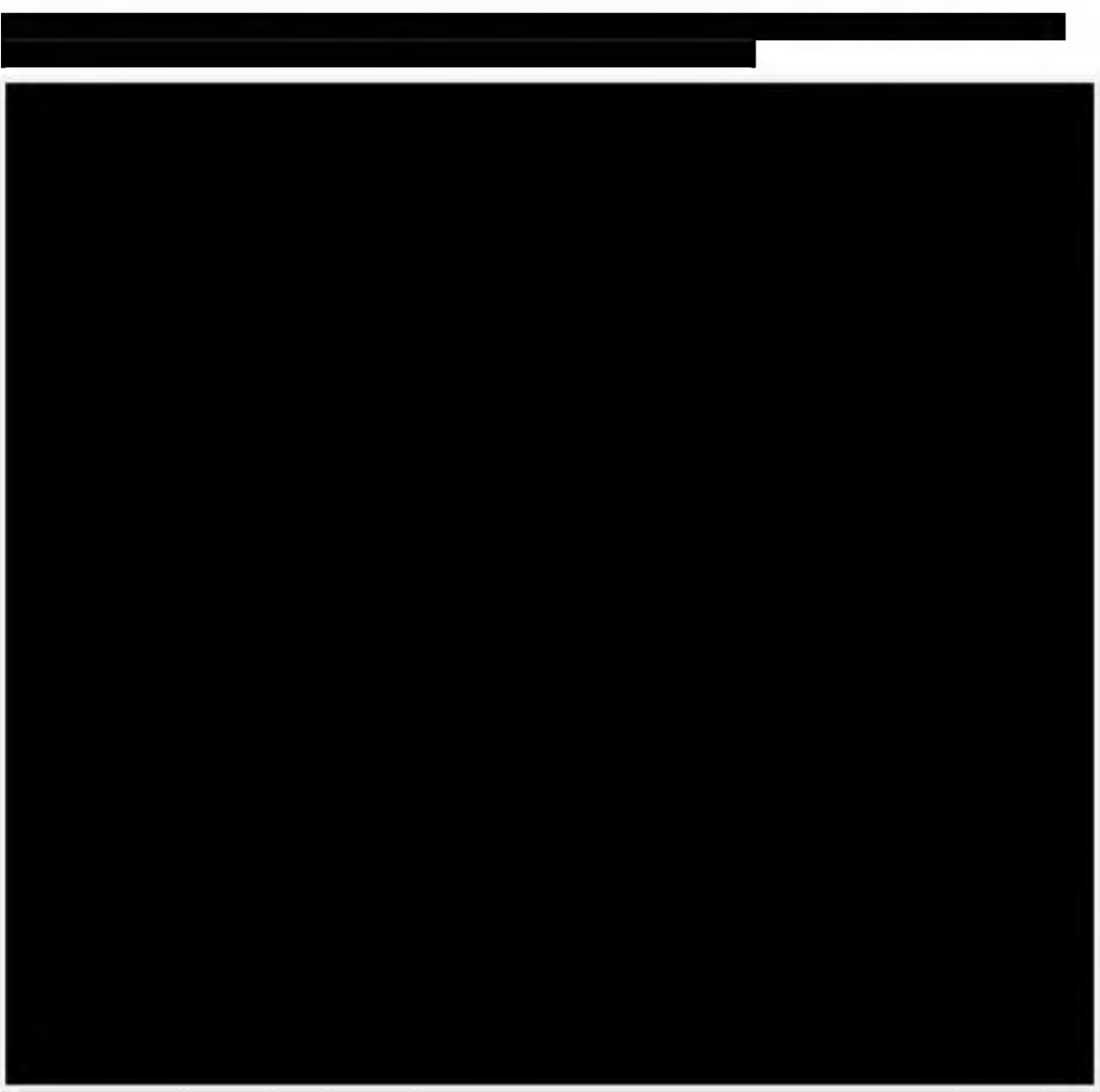


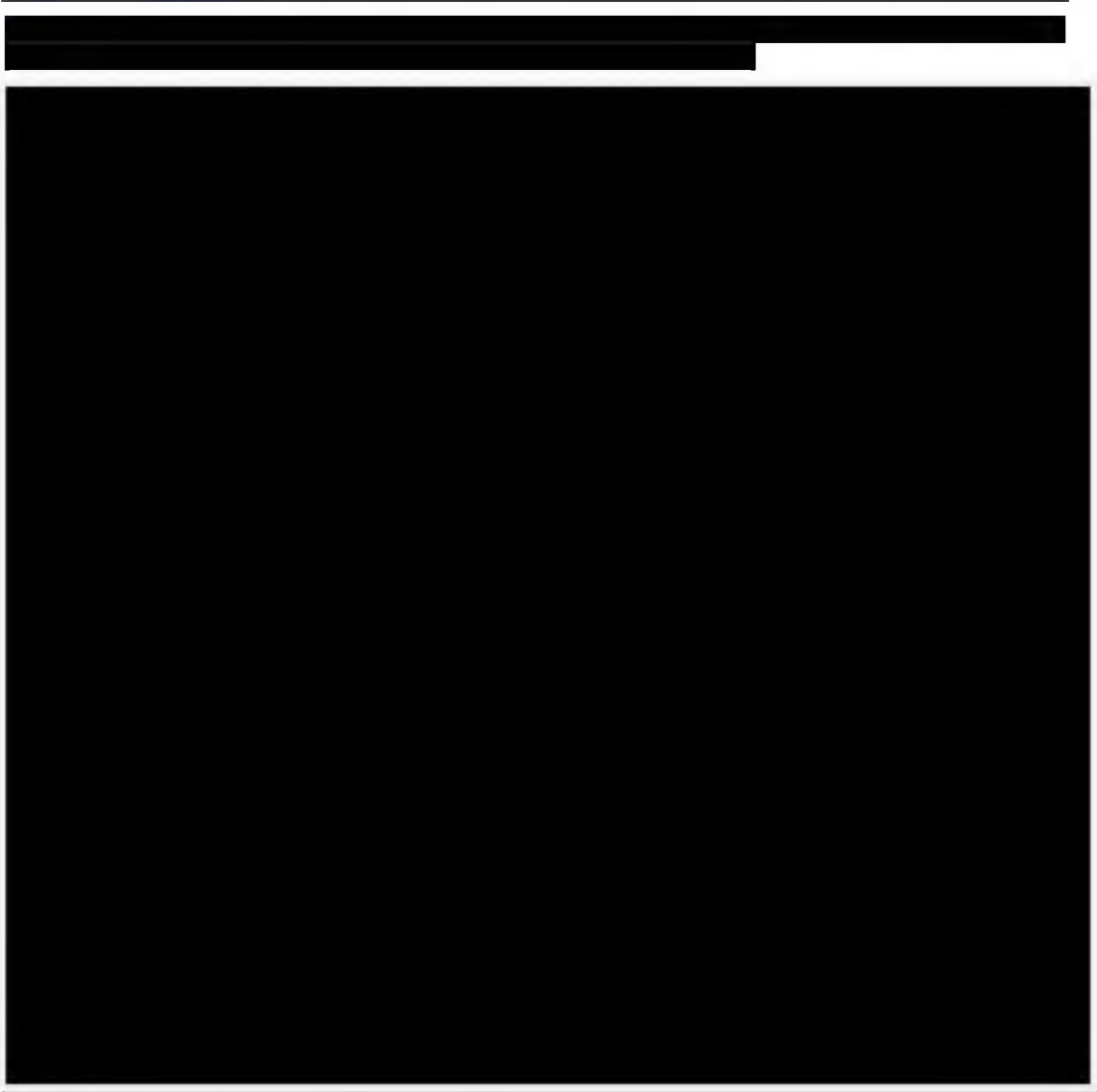










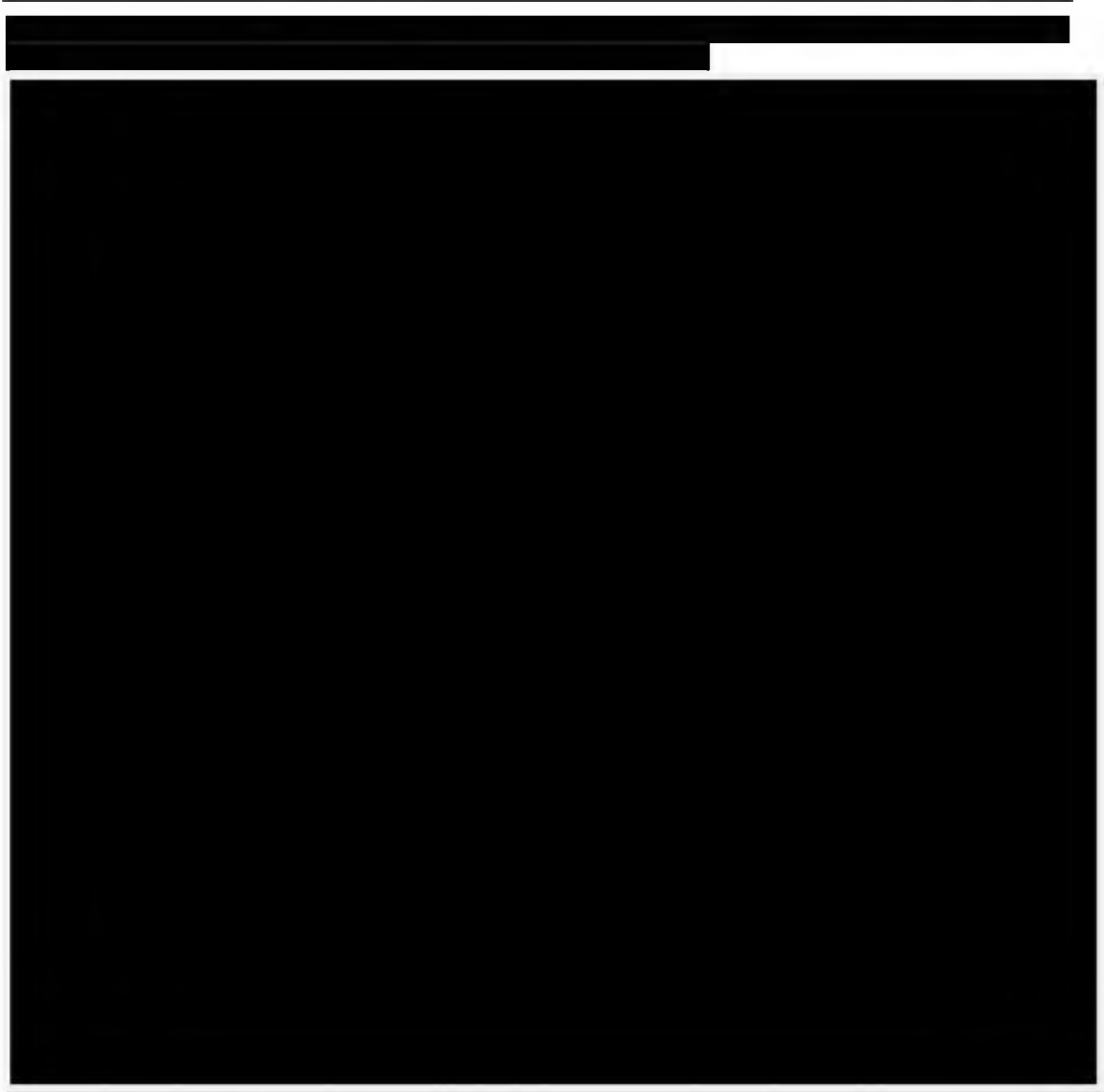


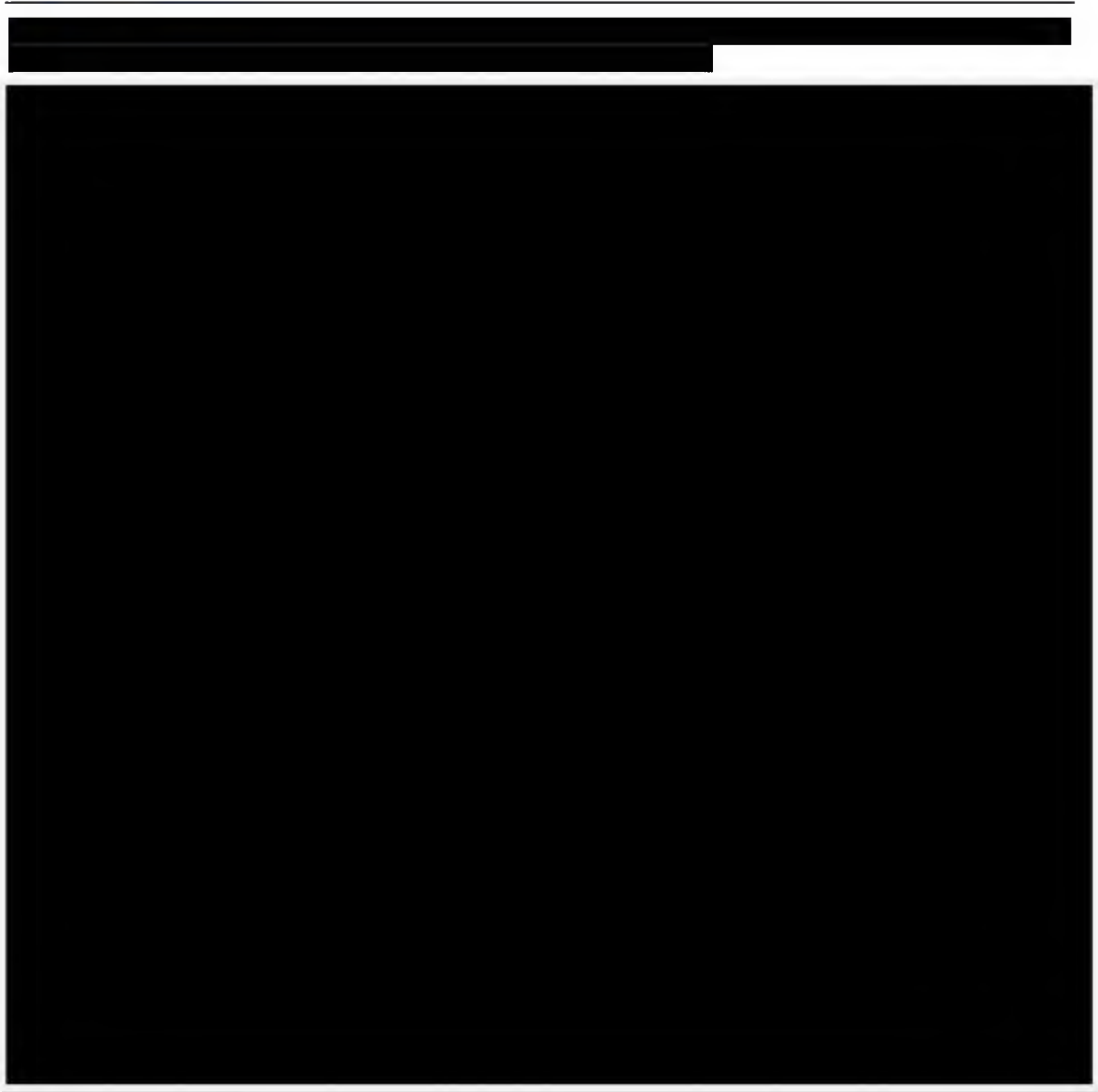
[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]





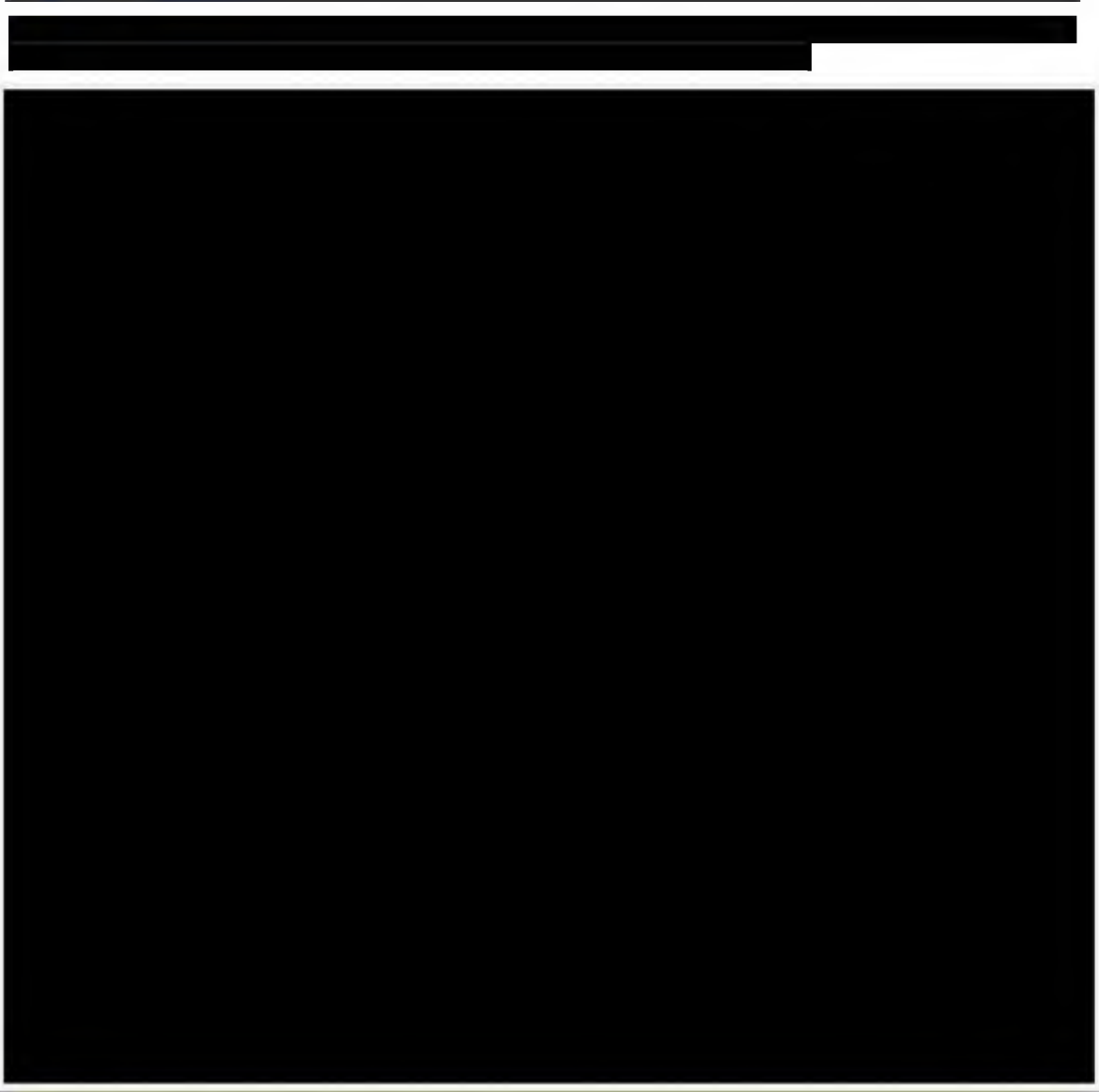
[Redacted text block]

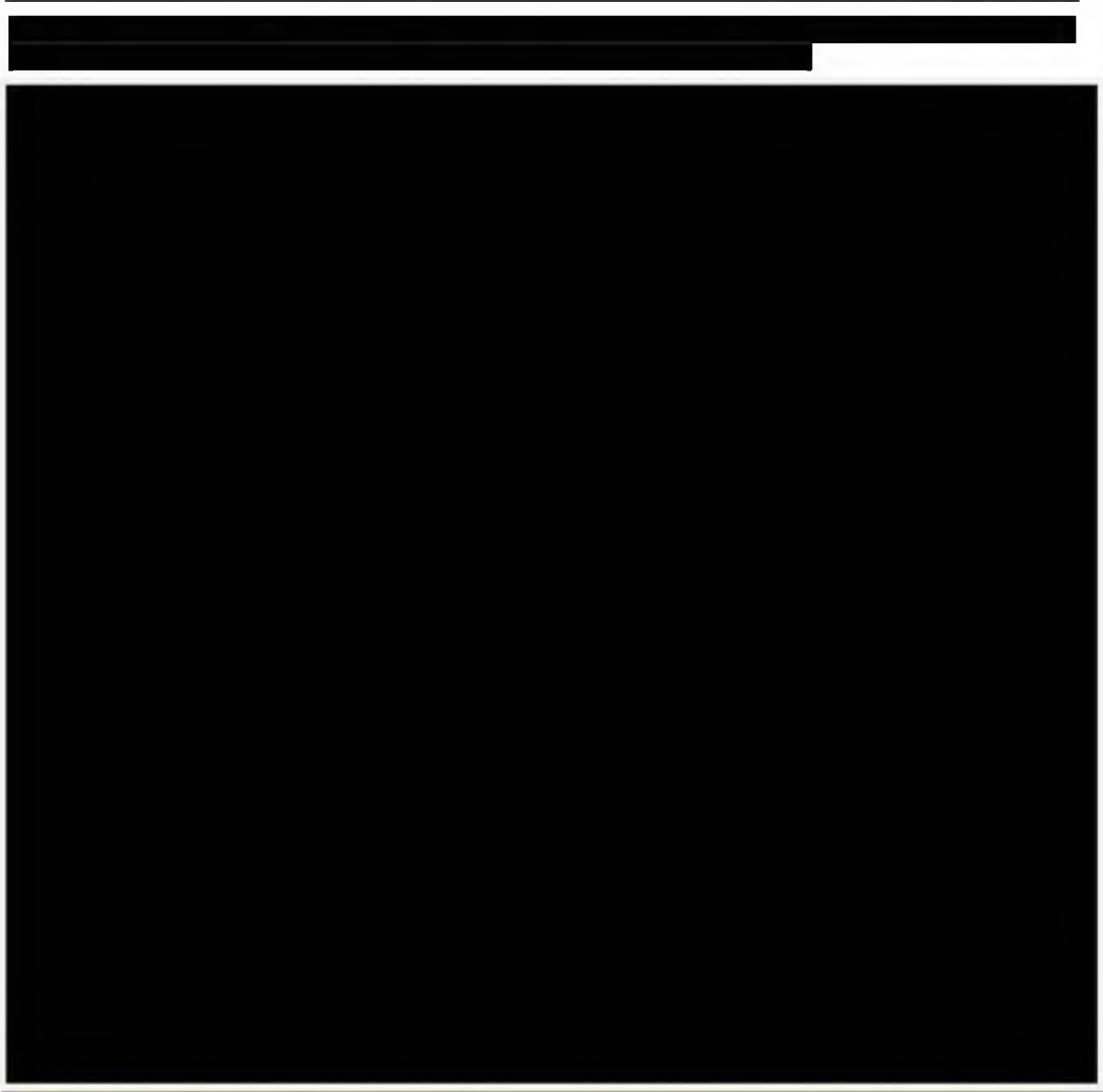
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted content]







[REDACTED]

[REDACTED]

Zdarzenie niepożądane	Aksytynib (AXIS), %	Ewerolimus (RECORD-1), %
	N=359	N=274
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

7 Pozostałe dowody naukowe

7.1 Rixe 2007

Badanie Rixe 2007²⁸ (A4061012) było badaniem obserwacyjnym II fazy oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo stosowania aksytynibu w populacji chorych z przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym leczonych wcześniej cytokinami w I linii.

Do badania włączono 52 chorych, których mediana wieku wynosiła 59 lat (zakres 35-85), a mężczyźni stanowili 77%.

Aksytynib w badaniu podawano w dawce 5 mg/2xd. Przerwanie leczenia lub zmniejszenie dawki było możliwe w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych stopnia 3 lub 4 (lub subiektywnie nietolerowanych ZN stopnia 2), które nie mogły być kontrolowane przez standardowe leczenie wspomagające. Mediana czasu leczenia aksytynibem w badaniu wynosiła 9,4 miesiąca (zakres 0,1-32,0), a mediana dawki – 8,83 mg/d (zakres 3,9-11,7).

Mediana okresu obserwacji w badaniu wynosiła dla analizy przeżycia 31 miesięcy (zakres 10,6-35,8).

Analiza skuteczności w populacji ITT wykazała, że całkowita odpowiedź na leczenie wystąpiła u 2 (4%) chorych, natomiast częściowa – u 21 (40%) chorych. Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wynosiła 23,0 miesiące (zakres 4,2-29,8 miesiąca). U 22 chorych (42%) choroba stabilna utrzymywała się >8 tygodni, w tym u 13 (25%) – przez ≥24 tygodnie. Mediana czasu do progresji choroby w badaniu wynosiła 15,7 miesiąca (zakres 0,03-31,5), a mediana czasu do zgonu – 29,9 miesiąca (zakres 2,4-35,8).

Dawkę aksytynibu zmniejszono u 15 chorych z powodu następujących zdarzeń niepożądanych stopnia 3: biegunki (u 2 chorych), zmęczenia (u 2 chorych), zaburzeń żołądkowo-jelitowych (u 1 chorego), odwodnienie (u 1 chorego), bóle mięśni (u 1 chorego) i artretyzmu (u 1 chorego). Innym powodem zmniejszenia dawki aksytynibu było nadciśnienie stopnia 2 (u 7 chorych).

Łącznie 51 chorych przerwało badanie z następujących powodów: zgon (1), zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (10), progresja choroby lub brak skuteczności leczenia (25), wycofanie zgody (1), wycofanie zgody przez sponsora (3) oraz inne (11).

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u 48 chorych, w tym u 28 – zdarzenia niepożądane stopnia 3-4. W poniższej tabeli przedstawiono zdarzenia niepożądane związane z leczeniem raportowane w badaniu u co najmniej 10% chorych.

Tabela 55. ZN związane z leczeniem raportowane u co najmniej 10% chorych w badaniu Rixe 2007.

Zdarzenie niepożądane	ZN łącznie, n	ZN stopnia 3-4, n
Biegunka	31	5
Nadciśnienie	30	8
Zmęczenie	27	4
Nudności	23	0
Chrypa	19	0
Anoreksja	18	1
Suchość skóry	17	0
Spadek masy ciała	14	0
Niestrawność	12	0
Wymioty	11	0
Ból kończyn	10	2
Zapalenie jamy ustnej	9	1
Ból głowy	8	0
Suchość w ustach	8	0
Choroby paznokci	7	0
Bóle stawów	7	1
Zaparcie	7	0
Ból brzucha	6	0
Wysypka	6	0
Zaburzenia smaku	6	0
Bóle mięśni	6	1

Ocena jakości życia przeprowadzona przy użyciu kwestionariusza QLQ-C30 wykazała istotną statystycznie poprawę pomiędzy wynikami początkowymi i końcowymi (*baseline vs post-treatment*) w funkcjonowaniu w rolach społecznych i w pracy, funkcjonowaniu poznawczym i funkcjonowaniu społecznym. Dodatkowo różnicę istotną statystycznie na niekorzyść aksytynibu wykazano dla biegunki (największa zmiana), bólu oraz nudności i wymiotów.²⁹

Według autorów badania aksytynib wykazał aktywność kliniczną u chorych z przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym leczonych wcześniej cytokinami.

Pomimo, że zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u 28 chorych, to były one na ogół możliwe do kontrolowania poprzez m.in. zmianę dawki aksytynibu. Z punktu widzenia chorego leczenie aksytynibem wydaje się być dobrze tolerowane.

7.2 Rini 2009

Badanie Rini 2009³⁰ (A4061023) było otwartym, obserwacyjnym badaniem fazy II oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo aksytynibu w populacji chorych z przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym leczonych wcześniej sorafenibem.

Do badania włączono 62 chorych, spośród których 100% przyjmowało wcześniej sorafenib, a 74,2% - 2 lub więcej leków stosowanych w ramach terapii systemowej. 85,5% chorych przyjmowało sorafenib jako jedyne leczenie przed rozpoczęciem stosowania aksytynibu. Mediana wieku chorych wynosiła 60 lat (zakres 35-77), a mężczyźni stanowili 70%.

Aksytynib w badaniu podawano początkowo w dawce 5 mg/2xd, która była stopniowo zwiększana do 7 mg/2xd i 10 mg/2xd, lub zmniejszana do 3 mg/2xd i 2 mg/2xd, w zależności od tolerancji leczenia.

Mediana czasu przyjmowania aksytynibu wynosiła 6,2 miesiąca (zakres 0,2-33,2). U 33 (53%) chorych początkowa dawka aksytynibu została zwiększona, a u 11 (18%) - zmniejszona. Powodami przerwania leczenia w badaniu były: niewystarczająca odpowiedź kliniczna lub progresja choroby (30 chorych), zdarzenia niepożądane (22 chorych; w tym 12 ZN związanych z leczeniem), wycofanie zgody (1 chory) i inne przyczyny (8 chorych).

Łączna odpowiedź na leczenie (odpowiedź całkowita lub częściowa) wystąpiła u 22,6% chorych, a mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wyniosła 17,5 miesiąca [95%CI: 7,4; bd]. Mediany przeżycia wolnego od progresji choroby i przeżycia całkowitego wynosiły odpowiednio 7,4 miesiąca [95%CI: 6,7; 11,0] oraz 13,6 miesiąca [95%CI: 8,4; 18,8].

W badaniu najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi były: zmęczenie (77,4%), biegunka (61,3%), anoreksja (48,4%), nadciśnienie (45,2%) i nudności (43,5%). Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 stanowiły: zespół dłoniowopodeszwy (16,1%), zmęczenie (16,1%), nadciśnienie (16,1%), duszność (14,5%), biegunka (14,5%), odwodnienie (8,1%) i niedociśnienie (6,5%).

W badaniu nie obserwowano zgonów związanych z leczeniem.

Według autorów badania aksytynib wykazał aktywność przeciwnowotworową u chorych z przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym opornych na wcześniejsze leczenie terapią anty-VEGF, w tym sorafenibem. Toksyczność leku

oceniono jako łagodną do umiarkowanej, a zdarzenia niepożądane były podatne na leczenie.

7.3 Tomita 2011

Badanie Tomita 2011³¹ (A4061035) było otwartym, wielośrodkowym badaniem obserwacyjnym fazy II przeprowadzonym w populacji chorych z przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym opornym na leczenie cytokinami. Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa aksyтынibu.

Do badania włączono 64 chorych z Japonii. Mediana wieku chorych wynosiła 63 lata (zakres 34-80), a mężczyźni stanowili 69%.

Aksyтынib w badaniu podawano początkowo w dawce 5 mg/2xd. Dawka ta mogła być jednak zmniejszona (do 3 mg/2xd lub 2 mg/2xd) lub zwiększona (do 7 mg/2xd lub 10 mg/2xd) w zależności od tolerancji leczenia. Mediana czasu stosowania aksyтынibu w badaniu wynosiła 326 dni (zakres 13-696), a średnia dawka dobową – 7,1 mg (zakres 1,6-16,4).

Częściowa odpowiedź na leczenie wystąpiła u 32 (50%) [95%CI: 37,2; 62,8] chorych wg oceny niezależnego komitetu i u 35 (55%) [95%CI: 41,7; 67,2] wg oceny badacza, natomiast choroba stabilna – odpowiednio u 29 (45%) i 26 (41%) chorych. Progresję choroby raportowano u 1 (2%) chorego. Mediana czasu do progresji choroby wynosiła 11,0 miesiąca [95%CI: 9,2; 12,0] oraz 12,0 miesiąca [95%CI: 9,2; 14,8] odpowiednio wg oceny niezależnego komitetu i badacza, natomiast czas trwania odpowiedzi na leczenie – 11,5 miesiąca [95%CI: 8,3; bd] wg oceny niezależnego komitetu.

Łącznie 37 chorych (58%) przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (13 chorych) lub progresji choroby (24 chorych).

W badaniu raportowano następujące zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia: białkomocz (11%), niepokój, spadek masy ciała, czerwienica, krwotok podpajęczynówkowy, złe samopoczucie i nadczynność tarczycy (po 2%).

Najczęściej występującymi w badaniu zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem były: nadciśnienie (84%), zespół dłoniowopodeszwowy (75%), biegunka (64%) i dysfonia (53%). Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3-4 raportowane u ≥5% chorych to: nadciśnienie (70%), zespół dłoniowopodeszwowy (22%), białkomocz (9%), złe samopoczucie (6%), biegunka, zmęczenie, zmniejszenie apetytu (po 5%).

W badaniu nie raportowano zgonów związanych z leczeniem.

Według autorów badania aksyтынib wykazał znaczącą aktywność przeciwnowotworową i był dobrze tolerowany u chorych z przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym z Japonii.

7.4 Daimon 2012

Badanie Daimon 2012³² było jednośrodkowym retrospektywnym badaniem obserwacyjnym przeprowadzonym w Japonii. Celem badania była ocena występowania zaburzeń czynności tarczycy u chorych z przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym leczonych inhibitorami kinazy tyrozynowej.

Do badania włączono 33 chorych z przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym leczonych inhibitorami kinazy tyrozynowej (sunitynibem, sorafenibem i aksytynibem) w szpitalu *Yamagata University Hospital* w Japonii w latach 2005-2010. Wiek chorych wynosił 34-77 lat, a mężczyźni stanowili 79%.

6 chorych przyjmowało aksytynib, 15 chorych – sunitynib, a 12 chorych – sorafenib.

Częstość występowania zaburzeń czynności tarczycy była większa u chorych leczonych aksytynibem (100%) niż u chorych stosujących sunitynib (60%) lub sorafenib (50%; $p=0,1113$). Mediana przeżycia wolnego od zaburzeń czynności tarczycy była istotnie statystycznie krótsza u chorych leczonych aksytynibem niż u pozostałych chorych (3 vs 16 tygodni, $p=0,0198$).

Według autorów badania u chorych leczonych inhibitorami kinazy tyrozynowej zaburzenia czynności tarczycy występują często. Ponadto chorzy leczeni aksytynibem doświadczają tych zaburzeń częściej i szybciej niż pozostali. Zalecane jest zatem ściśle monitorowanie czynności tarczycy przez co najmniej 1-2 miesiące w przypadku stosowania inhibitorów kinazy tyrozynowej, w szczególności aksytynibu.

7.5 Mukohara 2010

Badanie Mukohara 2010³³ było badaniem obserwacyjnym fazy I. Celem badania była ocena bezpieczeństwa, farmakokinetyki, farmakodynamiki i aktywności przeciwnowotworowej oraz określenie rekomendowanej początkowej dawki aksytynibu u chorych z zaawansowanymi nowotworami litymi z Japonii.

Do badania włączono 12 chorych, w tym 2 chorych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym. Chorych obserwowano przez co najmniej 48 godzin.

Pomimo, że u żadnego chorego nie wystąpiła częściowa odpowiedź na leczenie, to u 1 z 2 chorych z rakiem nerkowokomórkowym obserwowano zmniejszenie wielkości guza. U jednego chorego obserwowano przejściowy wzrost rozmiarów guza o 70% podczas przyjmowania aksytynibu 7 mg/2xd. Po zmianie dawki na 10 mg/2xd guz zmniejszył się o 14% w porównaniu do maksymalnej wielkości przed zmianą dawki.

W badaniu nie raportowano oddzielnie zdarzeń niepożądanych występujących u chorych z rakiem nerkowokomórkowym.

8 Zestawienie wyników

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania aksytynibu w populacji chorych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym.

Tabela 56. Analiza skuteczności w populacji całkowitej – zestawienie wyników.

Punkt końcowy	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]	HR [95%CI]	p
Badanie AXIS (aksyty nib vs sorafenib)								
Przeżycie wolne od progresji choroby*	361/362	6,7 mies. [95%CI: 6,3; 8,6] vs 4,7 mies. [95%CI: 4,6; 5,6]					0,665 [0,544; 0,812]	<0,0001
Przeżycie całkowite#	361/362	20,1 mies. [95%CI: 16,7; 23,4] vs 19,2 mies [95%CI: 17,5; 22,3]					0,969 [0,800; 1,174]	0,374
Całkowita odpowiedź na leczenie**	361/362	██████████	█	██████████	█	█	█	█
Częściowa odpowiedź na leczenie*	361/362	██████████	██████	██████████	██████	██████	█	█
Choroba stabilna ≥20 tygodni*	361/362	██████████	█	██████████	█	█	█	█
Choroba stabilna <20 tygodni*	361/362	██████████	██████	██████████	██████	█	█	█
Progresja choroby*	361/362	██████████	█	██████████	█	█	█	█
Łączna odpowiedź na leczenie*	361/362	██████████	██████	██████████	██████	██████	█	█
Czas trwania odpowiedzi na leczenie	361/362	11,0 mies. [95%CI: 7,4; bd] vs 10,6 mies. [95%CI: 8,8; 11,5]					bd	bd
Czas do nasilenia objawów choroby wg FKSI-15	361/362	3,1 mies. [95%CI: 2,8; 4,5] vs 2,8 mies. [95%CI: 2,7; 3,0]					0,829 [0,701; 0,981]	0,014
Czas do nasilenia objawów choroby wg FKSI-DRS	361/362	3,7 mies. [95%CI: 2,8; 4,6] oraz 2,9 mies. [95%CI: 2,8; 3,5]					0,838 [0,707; 0,993]	0,0203
██								
██	█	█	█	█	█	█	██████████	█
██								
██	█	█	█	█	█	█	██████████	█

Aksyтынib (Inlyta®) w II linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego
 - analiza kliniczna

Punkt końcowy	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]	HR [95%CI]	p
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								

Punkt końcowy	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [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]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

9 Ograniczenia

Do niniejszej analizy włączono 3 randomizowane badania kliniczne. W badaniu AXIS oceniano skuteczność i bezpieczeństwo aksytynibu w porównaniu z sorafenibem, w badaniu TARGET – sorafenibu w porównaniu z placebo, natomiast w badaniu RECORD-1 – ewerolimusu w porównaniu z placebo. Jakość badania AXIS została oceniona na 3 pkt, a jego krytyczna ocena wynika z braku zaślepienia. Pozostałe badania otrzymały maksymalną liczbę punktów.

W ramach poszczególnych badań proces randomizacji był skuteczny i nie raportowano istotnych różnic w charakterystyce chorych włączonych do poszczególnych ramion.

W badaniach poszczególne punkty końcowe dotyczące skuteczności oceniano w populacji ITT, natomiast punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa – w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

Ograniczeniem analizy jest niewielka liczba odnalezionych badań randomizowanych dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa aksytynibu w porównaniu z sorafenibem. Wyniki zidentyfikowanego badania w toku (patrz rozdz. 13.5.4) mogą stanowić dodatkowe źródło informacji. Dodatkowo nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących aksytynib z ewerolimusem, a porównanie pośrednie było możliwe jedynie poprzez badania AXIS (aksytynib vs sorafenib), TARGET (sorafenib vs placebo) i RECORD-1 (ewerolimus vs placebo). Różnice we wcześniejszym leczeniu chorych włączonych do poszczególnych badań oraz różnice w ich rokowaniu powodują jednak, że porównanie pośrednie aksytynibu z ewerolimusem należy interpretować z ostrożnością. Dodatkowo na obniżenie wiarygodności wpływają ograniczenia samej metody analitycznej porównania pośredniego przez podwójną grupę referencję z wykorzystaniem pojedynczych badań. Wykorzystane w analizie porównanie pośrednie dostarczone przez Wnioskodawcę nie zawierało wyników bezpieczeństwa w postaci parametrów RR.

W badaniach AXIS i RECORD-1 nie podano dokładnych danych dotyczących okresu obserwacji chorych, a jedynie mediany długości stosowania leczenia w poszczególnych grupach.



W celu uwzględnienia pełnego efektu terapeutycznego do analizy włączono także badania obserwacyjne z grupą kontrolną (badania kohortowe oraz kliniczno-kontrolne) oraz badania opisowe (serie przypadków, badania grupy pacjentów; poziom IV A-C klasyfikacji doniesień naukowych wg AOTM) dotyczące aksytynibu. Ze względu na metodykę wiarygodność tych badań jest jednak obniżona.

10 Dyskusja

Do analizy efektywności klinicznej włączono badania uzyskane w wyniku przeglądu systematycznego piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *The Cochrane Library* oraz na stronach agencji HTA zrzeszonych w INAHTA. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień oraz rejestrów badań klinicznych (<http://www.controlled-trials.com/>, <http://clinicaltrials.gov/>). Poszukiwano badań spełniających zdefiniowane kryteria włączenia. Jakość badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad. Dane ekstrahowano za pomocą skonstruowanego wcześniej formularza.

Do dnia 05.06.2012 r. zidentyfikowano 1 randomizowane kontrolowane badanie kliniczne, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania aksytynibu w II linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego. Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących aksytynib z ewerolimusem. Porównanie pośrednie było możliwe poprzez badania AXIS (aksytynib vs sorafenib), TARGET (sorafenib vs placebo) i RECORD-1 (ewerolimus vs placebo). Różnice we wcześniejszym leczeniu chorych włączonych do poszczególnych badań, jak i różnice w rokowaniu powodują jednak, że porównanie pośrednie aksytynibu z ewerolimusem należy interpretować z ostrożnością.

Dodatkowo, w celu uwzględnienia pełnego efektu terapeutycznego, do przeglądu włączono również 5 badań o niższej wiarygodności (badania opisowe) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo aksytynibu w populacji chorych z przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym.

Siła dowodów płynących z przeglądu randomizowanych badań pierwotnych dotyczących stosowania aksytynibu w porównaniu z sorafenibem w II linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego jest wysoka. Jakość badania AXIS została oceniona na 3 pkt, a jego krytyczna ocena wynika z braku zaślepienia. Większość punktów końcowych dotyczących skuteczności w badaniu AXIS została jednak oceniona zarówno przez badacza, jak i niezależny, zaślepiiony komitet. Badania TARGET i RECORD-1 otrzymały maksymalną liczbę punktów.

Skuteczność w badaniu AXIS oceniano w populacji 723 chorych (spośród których 361 było randomizowanych do grupy przyjmujących aksytynib), zaś bezpieczeństwo – w populacji 714 chorych (359 chorych w grupie aksytynibu).

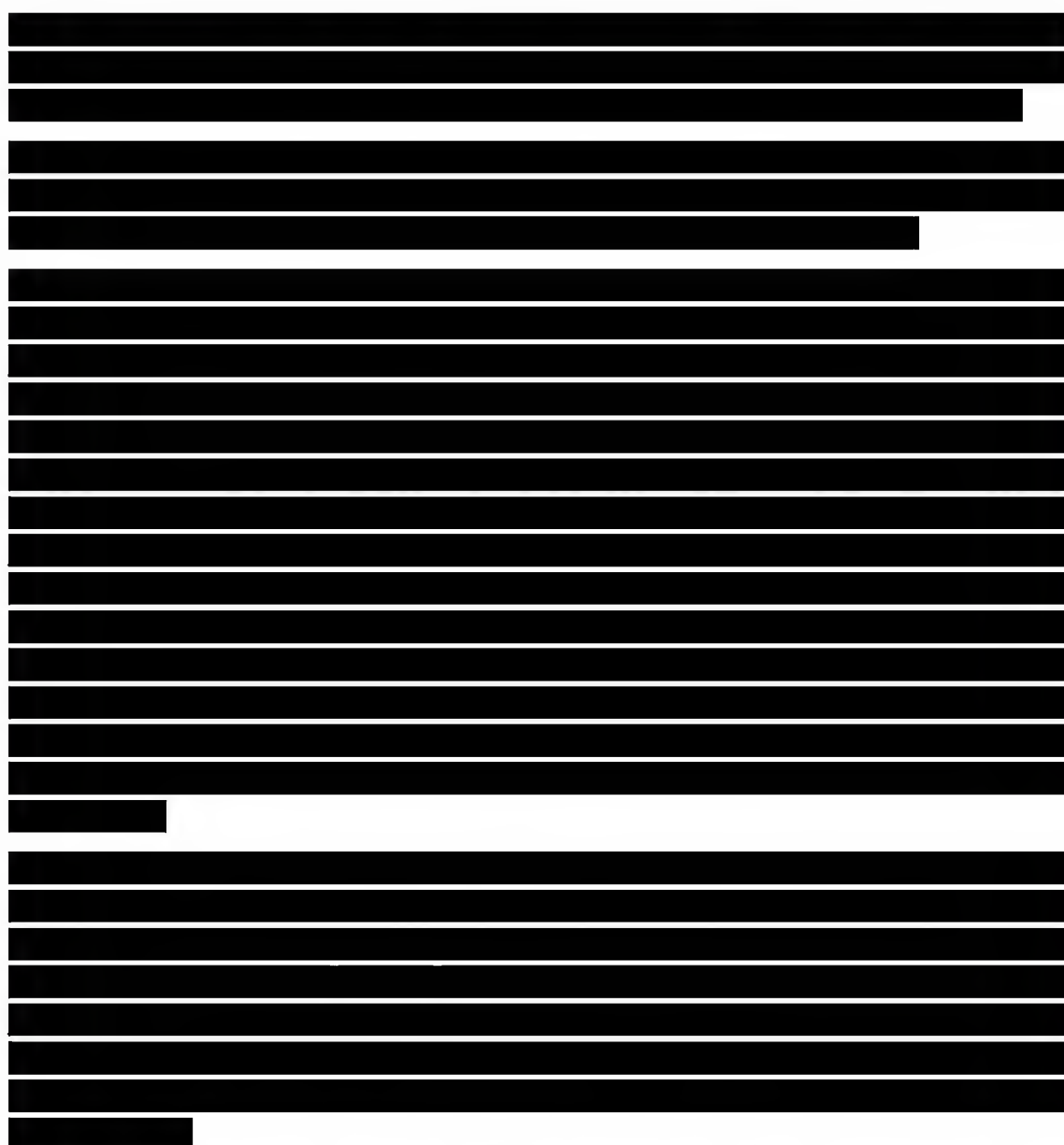
Analiza wyników badania AXIS wykazała, że stosowanie aksytynibu związane jest z istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji choroby (HR=0,665 [95%CI: 0,544; 0,812], $p<0,0001$) w porównaniu ze stosowaniem sorafenibu. Mediana przeżycia całkowitego była większa niż w grupie aksytynibu, ale wynik nie osiągnął istotności statystycznej (HR=0,969 [95%CI: 0,800; 1,174], $p=0,374$). Spośród innych leków stosowanych w II linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego istotnej statystycznie różnicy w długości przeżycia całkowitego nie wykazano także dla sorafenibu (HR=0,88 [95%CI: 0,74; 1,04], $p=0,146$)³⁴ i

ewerolimusu (HR=0,87 [95%CI: 0,65; 1,15], p=0,162).³⁵ Należy zaznaczyć, że leki te porównywane były z placebo, natomiast aksytynib – z aktywnym leczeniem (inna terapia anty-VEGF), co stwarza dodatkowe trudności w wykazaniu istotnej statystycznie różnicy. Przeżycie wolne od progresji choroby, podobnie jak przeżycie całkowite, stanowi istotny klinicznie punkt końcowy. Wykazanie przewagi w przeżyciu całkowitym jest utrudnione w przypadku długiego przeżycia po progresji choroby, a więc także w przypadku zaawansowanego raka nerkowokomórkowego. Zwiększenie liczebności populacji lub wydłużenie długości obserwacji chorych w badaniach prawdopodobnie pozwoliłoby wskazać na korzyść ze stosowania jednej z porównywanych interwencji.

[REDACTED]

[REDACTED] Dodatkowo wykazano, że stosowanie aksytynibu wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem czasu do nasilenia objawów choroby (czas od randomizacji do zgonu, progresji choroby lub pogorszenia objawów choroby mierzonego wg kwestionariusza FKSI-15: HR=0,829 [95%CI: 0,701; 0,981], p=0,014; lub wg kwestionariusza FKSI-DRS: HR=0,838 [95%CI: 0,707; 0,993], p=0,0203). Aksytynib jest pierwszym i jedynym inhibitorem anty-VEGF o udowodnionej większej skuteczności w porównaniu z aktywnym komparatorem (innym inhibitorem anty-VEGF) w II linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, dla którego wykazano istotną statystycznie różnicę w przeżyciu wolnym od progresji choroby i odsetku chorych z obiektywną odpowiedzią na leczenie.

[REDACTED]



W badaniach opisowych aksyтынib wykazał aktywność przeciwnowotworową i był dobrze tolerowany przez chorych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym. Wyniki retrospektywnego badania obserwacyjnego Diamon 2012 sugerują, że chorzy stosujący aksyтынib częściej i szybciej niż chorzy leczeni sorafenibem lub sunitynibem doświadczają zaburzeń czynności tarczycy, jednak należy zaznaczyć, że względu na metodykę oraz niewielką liczbę chorych (12 chorych przyjmujących aksyтынib) wiarygodność badania jest obniżona.

Aksyтынib jest zalecany w II linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego w najnowszych wytycznych *National Comprehensive Cancer Network* (wersja 2.2012; rekomendacja na podstawie dowodu o wysokiej jakości).⁴⁰ Wytyczne dotyczące oceny stosowania aksyтынibu po nieskuteczności poprzedniego leczenia systemowego są

obecnie w trakcie opracowania przez NICE (przewidywana data wydania: maj 2013 r.;
patrz: [REDACTED]

[REDACTED]

11 Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych

Do dnia 05.06.2012 r. zidentyfikowano 1 randomizowane kontrolowane badanie kliniczne, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania aksytynibu w II linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego. Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących aksytynib z ewerolimusem. Porównanie pośrednie było możliwe poprzez badania AXIS (aksytynib vs sorafenib), TARGET (sorafenib vs placebo) i RECORD-1 (ewerolimus vs placebo). Różnice we wcześniejszym leczeniu chorych włączonych do poszczególnych badań, jak i różnice w rokowaniu powodują jednak, że porównanie pośrednie aksytynibu z ewerolimusem należy interpretować z ostrożnością.

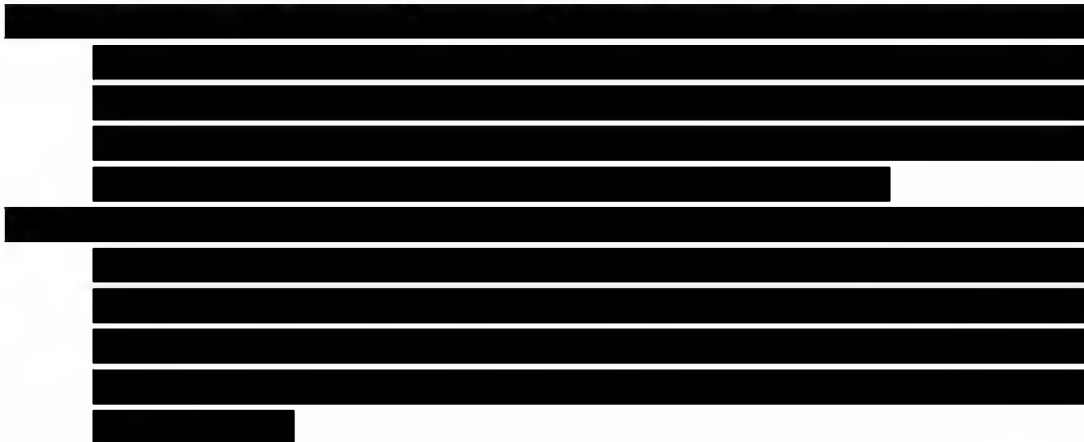
Do przeglądu włączono również 5 badań o niższej wiarygodności (badania opisowe) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo aksytynibu w populacji chorych z przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym.

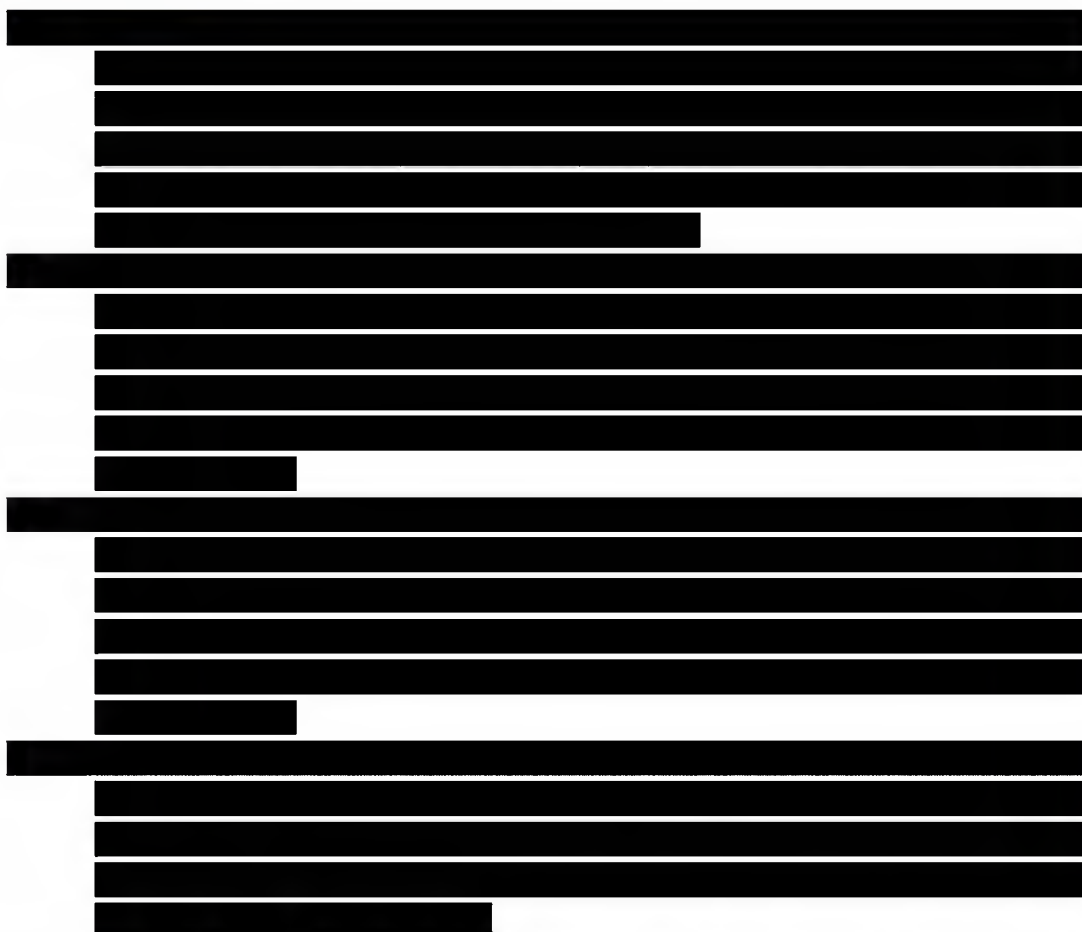
Wyniki analizowano w populacji całkowitej (niezależnie od leczenia stosowanego przez chorych w I linii).

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa aksytynibu w porównaniu z sorafenibem w oparciu randomizowane badanie kliczne AXIS, przeprowadzone metałą *head to head* wykazała:

1. dla analizy skuteczności:

- 1.1. w grupie chorych leczonych aksytynibem **mediana przeżycia wolnego od progresji choroby** (czas od randomizacji do progresji choroby lub zgonu) **była istotnie statystycznie większa niż w grupie chorych leczonych sorafenibem** (odpowiednio 6,7 miesiąca [95%CI: 6,3; 8,6] oraz 4,7 miesiąca [95%CI: 4,6; 5,6], HR=0,665 [95%CI: 0,544; 0,812], p<0,0001);
- 1.2. w grupie chorych leczonych aksytynibem mediana przeżycia całkowitego (czas od randomizacji do zgonu) była większa niż w grupie chorych leczonych sorafenibem, ale wynik nie osiągnął istotności statystycznej (odpowiednio 20,1 miesiąca [95%CI: 16,7; 23,4] oraz 19,2 miesiąca [95%CI: 17,5; 22,3], HR=0,969 [95%CI: 0,800; 1,174], p=0,374);





- 1.9. mediana czasu odpowiedzi na leczenie (czas od pierwszej odpowiedzi na leczenie do progresji choroby lub zgonu) była większa w grupie aksytynibu niż w grupie sorafenibu, ale w publikacji z badania nie podano informacji dotyczącej istotności statystycznej wyniku (11,0 miesiąca [95%CI: 7,4; bd] vs 10,6 miesiąca [95%CI: 8,8; 11,5], p=bd);
- 1.10. **w grupie chorych leczonych aksytynibem czas do nasilenia objawów choroby** (czas od randomizacji do zgonu, progresji choroby lub pogorszenia objawów choroby mierzonego według kwestionariuszy *Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-15* lub *Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms*) **był istotnie statystycznie dłuższy niż w grupie chorych leczonych sorafenibem** (według kwestionariusza *Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-15*: odpowiednio 3,1 miesiąca [95%CI: 2,8; 4,5] oraz 2,8 miesiąca [95%CI: 2,7; 3,0], HR=0,829 [95%CI: 0,701; 0,981], p=0,014; według kwestionariusza *Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms*: odpowiednio 3,7 miesiąca [95%CI: 2,8; 4,6] oraz 2,9 miesiąca [95%CI: 2,8; 3,5], HR=0,838 [95%CI: 0,707; 0,993], p=0,0203);

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

12 Wnioski

Skuteczność i bezpieczeństwo aksytynibu w porównaniu z sorafenibem w II linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia sunitynibem lub cytokiną, oceniono na podstawie 1 randomizowanego badania klinicznego (AXIS). Ze względu na brak możliwości bezpośredniego porównania aksytynibu z ewerolimusem (brak opublikowanych badań porównujących oba leki) w analizie przedstawiono wyniki porównania pośredniego na podstawie badań: AXIS (aksytynib vs sorafenib), TARGET (sorafenib vs placebo) i RECORD-1 (ewerolimus vs placebo).



Wykazano, że aksytynib istotnie wydłuża czas przeżycia wolnego od progresji w porównaniu z sorafenibem. Ponadto aksytynib wykazuje wyższą skuteczność niż sorafenib w osiąganiu częściowej odpowiedzi na leczenie, wydłużeniu czasu do nasilenia objawów choroby oraz utrzymaniu choroby stabilnej ≥ 20 tygodni. Analiza profilu bezpieczeństwa aksytynibu nie wykazała zwiększonego ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 oraz powodujących przerwanie leczenia.

Zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem aksytynibu były typowe dla inhibitorów kinazy tyrozynowej (nadciśnienie, zmęczenie, zdarzenia niepożądane ze strony układu pokarmowego) i ustępowały po zastosowaniu odpowiedniego leczenia.

Porównanie pośrednie aksytynibu z ewerolimusem wykazało zbliżoną skuteczność obu leków. Należy pamiętać, że porównanie pośrednie cechuje się niższą wiarygodnością jednak przedstawione wyniki stanowią istotny element pełnej oceny interwencji w porównaniu z lekiem wskazanym, jako aktualna praktyka kliniczna.

Jakość badania AXIS została uznana za umiarkowanie wysoką (3 pkt.), i zgodnie z wytycznymi GRADE, rekomendację stosowania aksytynibu w II linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego należy uznać za umiarkowanie wysoką. Pomimo pojedynczego badania klinicznego, za podwyższeniem jakości dowodów przemawia liczna populacja chorych (N=714 dla analizy bezpieczeństwa i N=723 dla analizy skuteczności). W poniższej tabeli zestawiono wyniki i wnioski z przeglądu systematycznego dla najważniejszych punktów końcowych, zgodnie z zaleceniami GRADE.⁴² W aneksie 13.2 przedstawiono kryteria oceny jakości dowodów ogółem oraz wag punktów końcowych.

Tabela 58. Wyniki przeglądu systematycznego dla najważniejszych punktów końcowych, przedstawione zgodnie ze zmodyfikowanymi zaleceniami GRADE.

Punkt końcowy	Ocena jakości dowodów naukowych							Podsumowanie wyników			
	Typ badania (liczba badań)	Ograniczenia metodyki badań	Spójność wyników z różnych badań	Bezpośredni wpływ wyników na populację	Brak precyzji oszacowań wyników	Dodatkowe czynniki	Liczba zdarzeń/chorych IVA PLA	Wynik metaanalizy [95%CI]	Jakość dowodów opisem	Waga punktu końcowego	
aksyty nib vs sorafenib – analiza skuteczności w badaniu AXIS											
Przeżycie wolne od progresji choroby	randomizowane otwarte badanie kliniczne (1)	badanie otwarte (-1)	na	bezpośredni	brak	brak	-/361	-/362	HR=0,665 [0,544; 0,812], <0,0001	wysoka	krytyczna (8)
Przeżycie całkowite	randomizowane otwarte badanie kliniczne (1)	badanie otwarte (-1)	na	bezpośredni	brak	dane nieopublikowane	-/361	-/362	HR=0,969 [0,800; 1,174], p=0,374	umiarkowana	krytyczna (9)
Całkowita odpowiedź na leczenie	randomizowane otwarte badanie kliniczne (1)	badanie otwarte (-1)	na	bezpośredni	brak	brak	0/361	1/362		wysoka	krytyczna (8)
Częściowa odpowiedź na leczenie	randomizowane otwarte badanie kliniczne (1)	badanie otwarte (-1)	na	bezpośredni	brak	brak	70/361	34/362		wysoka	krytyczna (8)

Aksytynyb (Inlyta®) w II linii leczenia zaawansowanego raka nerkwokomórkowego
- analiza kliniczna

Punkt końcowy	Ocena jakości dowodów naukowych							Podsumowanie wyników			
	Typ badania (liczba badań)	Ograniczenia metodyki badań	Spójność wyników z różnych badań	Bezpośredni wpływ wyników na populację	Brak precyzji oszacowania wyników	Dodatkowe czynniki	Liczba zdarzeń/chorość		Wynik metaanalizy [95% CI]	Jakość dowodów ogółem	Waga punktu końcowego
							IVA	PLA			
Choroba stabilna ≥20 tygodni	randomizowane i otwarte badanie kliniczne (1)	badanie otwarte (-1)	na	bezpośredni	brak	brak	96/361	77/362		wysoka	krytyczna (8)
Choroba stabilna <20 tygodni	randomizowane i otwarte badanie kliniczne (1)	badanie otwarte (-1)	na	bezpośredni	brak	brak	84/361	120/362		wysoka	krytyczna (8)
Progresja choroby	randomizowane i otwarte badanie kliniczne (1)	badanie otwarte (-1)	na	bezpośredni	brak	brak	78/361	76/362		wysoka	krytyczna (8)
Łączna odpowiedź na leczenie	randomizowane i otwarte badanie kliniczne (1)	badanie otwarte (-1)	na	bezpośredni	brak	brak	70/361	34/362		wysoka	krytyczna (8)

Funkcje/oceny	Ocena jakości dowodów naukowych								Podsumowanie wyników		
	Typ badania (liczba badań)	Ograniczenia metodyki badań	Spójność wyników z różnych badań	Bezpośredni wpływ wyników na populację	Brak precyzji szacowania wyników	Dodatkowe czynniki	Liczba zdarzeń/chorob		Wynik metaanalizy [95% CI]	Jakość dowodów ogółem	Waga punktu kondycyjna (%)
							IWA	PLA			
Czas trwania odpowiedzi na leczenie	randomizowane otwarte badanie kliniczne (1)	badanie otwarte (-1)	na	bezpośredni	brak	brak	-/361	-/362	11,0 mies. [7,4; bd] vs 10,6 mies. [8,8; 11,5], p=bd	wysoka	krytyczna (7)
Czas do nasilenia objawów choroby wg FKSI-15	randomizowane otwarte badanie kliniczne (1)	badanie otwarte (-1)	na	bezpośredni	brak	brak	-/361	-/362	HR=0,829 [0,701; 0,981], p=0,014	wysoka	krytyczna (7)
Czas do nasilenia objawów choroby wg FKSI-DRS	randomizowane otwarte badanie kliniczne (1)	badanie otwarte (-1)	na	bezpośredni	brak	brak	-/361	-/362	HR=0,838 [0,707; 0,993], p=0,0203	wysoka	krytyczna (7)

Aksyty nib (Inlyta®) w II linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego
- analiza kliniczna

Punkt końcowy	Ocena jakości dowodów naukowych							Podsumowanie wyników			
	Typ badania (liczba badań)	Ograniczenia metodyki badań	Spójność wyników z różnych badań	Bezpośredni wpływ wyników na populację	Brak precyzji oszacowania wyników	Dodatkowe czynniki	Liczba zdarzeń/chorych		Wynik metaanalizy [95% CI]	Jakość dowodów ogółem	Waga punktu końcowego
							IWA	PLA			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Aksyty nib (Inlyta®) w II linii leczenia zaawansowanego raka nerkwokomórkowego
- analiza kliniczna

Punkt końcowy	Ocena jakości dowodów naukowych							Podsumowanie wyników			
	Typ badania (liczba badań)	Ograniczenia metodyki badań	Spójność wyników z różnych badań	Bezpośredni wpływ wyników na populację	Brak precyzji szacowania wyników	Dodatkowe czynniki	Liczba zdarzeń/chorych		Wynik metaanalizy [95% CI]	Jakość dowodów ogółem	Waga punktu końcowego
							IWA	PLA			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Punkt końcowy	Ocena jakości dowodów naukowych							Podsumowanie wyników			
	Typ badania (liczba badań)	Ograniczenia metodyki badań	Spójność wyników z różnych badań	Bezpośredni wpływ wyników na populację	Brak precyzji szacowania wyników	Dodatkowe czynniki	Liczba zdarzeń/chorych		Wynik metaanalizy [95% CI]	Jakość dowodów ogółem	Waga punktu końcowego
							IWA	PLA			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Aksytytib (Inlyta®) w II linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego
- analiza kliniczna

Punkt końcowy	Ocena jakości dowodów naukowych							Podsumowanie wyników			
	Typ badania (liczba badań)	Ograniczenia metodyki badań	Spójność wyników z różnych badań	Bezpośredni wpływ wyników na populację	Brak precyzji szacowania wyników	Dodatkowe czynniki	Liczba zdarzeń/chorych		Wynik metaanalizy [95% CI]	Jakość dowodów ogółem	Waga punktu końcowego
							IWA	PLA			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Punkt końcowy	Ocena jakości dowodów naukowych								Podsumowanie wyników		
	Typ badania (liczba badań)	Ograniczenia metodyki badań	Spójność wyników z różnych badań	Bezpośredni wpływ wyników na populację	Brak precyzji szacowania wyników	Dodatkowe czynniki	Liczba zdarzeń/chorych		Wynik metaanalizy [95% CI]	Jakość dowodów ogółem	Waga punktu końcowego
							IWA	PLA			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Aksyтынib (Inlyta®) w II linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego
- analiza kliniczna

Punkt końcowy	Ocena jakości dowodów naukowych							Podsumowanie wyników			
	Typ badania (liczba badań)	Ograniczenia metodyki badań	Spójność wyników z różnych badań	Bezpośredni wpływ wyników na populację	Brak precyzji szacowania wyników	Dodatkowe czynniki	Liczba zdarzeń/chorych		Wynik metaanalizy [95% CI]	Jakość dowodów ogółem	Waga punktu końcowego
							IWA	PLA			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Funkcje/oceny	Ocena jakości dowodów naukowych							Podsumowanie wyników			
	Typ badania (liczba badań)	Ograniczenia metodyki badań	Spójność wyników z różnych badań	Bezpośredni wpływ wyników na populację	Brak precyzji szacowania wyników	Dodatkowe czynniki	Liczba zdarzeń/chorych		Wynik metaanalizy [95% CI]	Jakość dowodów ogółem	Waga punktu końcowa g)
							IWA	PLA			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Aksyty nib (Inlyta®) w II linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego
- analiza kliniczna

Punkt końcowy	Ocena jakości dowodów naukowych							Podsumowanie wyników			
	Typ badania (liczba badań)	Ograniczenia metodyki badań	Spójność wyników z różnych badań	Bezpośredni wpływ wyników na populację	Brak precyzji szacowania wyników	Dodatkowe czynniki	Liczba zdarzeń/chorych		Wynik metaanalizy [95% CI]	Jakość dowodów ogółem	Waga punktu końcowego
							IVA	PLA			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Punkt końcowy	Ocena jakości dowodów naukowych							Podsumowanie wyników			
	Typ badania (liczba badań)	Ograniczenia metodyki badań	Spójność wyników z różnych badań	Bezpośredni wpływ wyników na populację	Brak precyzji szacowania wyników	Dodatkowe czynniki	Liczba zdarzeń/chorych		Wynik metaanalizy [95% CI]	Jakość dowodów ogółem	Waga punktu końcowego
							IWA	PLA			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Aksytytib (Inlyta®) w II linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego
- analiza kliniczna

Punkt końcowy	Ocena jakości dowodów naukowych							Podsumowanie wyników			
	Typ badania (liczba badań)	Ograniczenia metodyki badań	Spójność wyników z różnych badań	Bezpośredni wpływ wyników na populację	Brak precyzji szacowania wyników	Dodatkowe czynniki	Liczba zdarzeń/chorych		Wynik metaanalizy [95% CI]	Jakość dowodów ogółem	Waga punktu końcowego
							IWA	PLA			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Punkt końcowy	Ocena jakości dowodów naukowych							Podsumowanie wyników			
	Typ badania (liczba badań)	Ograniczenia metodyki badań	Spójność wyników z różnych badań	Bezpośredni wpływ wyników na populację	Brak precyzji szacowań o wynikach	Dodatkowe czynniki	Liczba zdarzeń/chorych		Wynik metaanalizy [95% CI]	Jakość dowodów ogółem	Waga punktu końcowego
							IWA	PLA			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Punkt końcowy	Ocena jakości dowodów naukowych							Podsumowanie wyników			
	Typ badania (liczba badań)	Ograniczenia metodyki badań	Spójność wyników z różnych badań	Bezpośredni wpływ wyników na populację	Brak precyzji szacowania wyników	Dodatkowe czynniki	Liczba zdarzeń/chorych		Wynik metaanalizy [95% CI]	Jakość dowodów ogółem	Waga punktu końcowego
							IWA	PLA			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

13 Aneks

13.1 Arkusz oceny badania wg Jadad

Tabela 59. Arkusz oceny badania wg Jadad.

Kryterium		Odpowiedź	Punktacja	Ocena
Randomizacja		Tak/Nie	1 lub 0	
	Opisana, poprawna metodologia randomizacji	Tak/Nie	1 lub -1	
Metoda podwójnie ślepej próby		Tak/Nie	1 lub 0	
	Poprawna metodologia zaślepienia	Tak/Nie	1 lub -1	
Opis utraty chorych w badaniu		Tak/Nie	1 lub 0	
Suma (max 5)				

Opracowano na podstawie:

Jadad AR, Moore RA, Carroll D i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*, 1996;17:1-12.

13.2 Kryteria oceny według GRADE

Jakość dowodów ogółem	
Wysoka	Dodatkowe badania prawdopodobnie nie wpłyną na oszacowane wyniki.
Umiarkowana	Dodatkowe badania prawdopodobnie mogą mieć istotny wpływ na oszacowane wyniki.
Niska	Dodatkowe badania z dużym prawdopodobieństwem mogą wpłynąć na oszacowane wyniki oraz mogą spowodować ich zmianę.
Bardzo niska	Oszacowane wyniki są niepewne.

Waga punktu końcowego	
Krytyczna	Zasadniczy wpływ punktu końcowego na ocenę technologii.
Wysoka	Istotny wpływ punktu końcowego na ocenę technologii.
Niska	Mało istotny wpływ ocenianego końcowego punktu na ocenę technologii.

Jakość badań							
	Wysoka (RTC)		Umiarkowana	Niska (badania obserwacyjne)	Bardzo niska (pozostałe badania)		
Ograniczenia metody badań							
	Bez ograniczeń		Istotne	Bardzo istotne			
Modyfikacja oceny jakości badań	-		-1	-2			
Spójność wyników z różnych badań							
	Brak istotnej niespójności			Istotna niespójność			
Modyfikacja oceny jakości badań	-				-1		
Bezpośredni wpływ wyników na populację docelową							
	Bezpośredni		Umiarkowany	Wątpliwy			
Modyfikacja oceny jakości badań	-			-1	-2		
Dodatkowe czynniki							
	Bez znaczenia	Duży rozrzut lub braki danych	Obciążenie błędem	Efekt kumulacji spójnych wyników	Duży efekt kumulacji spójnych wyników	Efekt zależny od dawki	Efekt zakłócenia wyników
Modyfikacja oceny jakości badań	-	-1	-1	+1	+2	+1	+1

13.3 Strategia wyszukiwania badań nierandomizowanych i opracowań wtórnych

Poniżej przedstawiono strategie wyszukiwania badań nierandomizowanych dla aksytynibu w bazach danych MEDLINE (PubMed) i EMBASE (*Biomedical Answers*). W bazach *The Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination* korzystano ze strategii przedstawionych w rozdziale 3.3.

Tabela 60. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa aksytynibu w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 19.11.2012 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	renal cell carcinoma[mh]	19 949
#2	renal cell carcinoma[tw]	25 368
#3	kidney neoplasms[mh]	54 312
#4	kidney neoplasms[tw]	50 968
#5	renal[tw] OR kidney[tw]	791 180
#6	carcinoma*[tw] OR adenocarcinoma*[tw] OR cancer*[tw] OR neoplasm*[tw] OR tumor*[tw] OR tumour*[tw]	2 606 740
#7	#5 and #6	116 571
#8	hypernephroma*[tw] OR nephroid carcinoma[tw] OR ephroid carcinomas[tw] OR hypernephroid carcinoma[tw] OR hypernephroid carcinomas[tw]	1 418
#9	#1 or #2 or #3 or #4 or #7 or #8	118 703
#10	axitinib[nm]	98
#11	axitinib[tw]	204
#12	inlyta[tw]	4
#13	AG 013736[tw]	33
#14	AG013736[tw]	8
#15	AG-013736[tw]	33
#16	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6	213
#17	#9 and #16	99
#18	randomized controlled trial[pt]	333 580
#19	controlled clinical trial[pt]	84 639
#20	randomized[tiab]	275 132
#21	placebo[tiab]	144 520
#22	drug therapy[sh]	1 554 986
#23	randomly[tiab]	188 551
#24	trial[tiab]	316 736
#25	groups[tiab]	1 239 646
#26	#18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25	3 068 745

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#27	#17 NOT #26	16
#28	animals[mh] NOT humans[mh]	3 728 027
#29	#7 NOT #8	15

Tabela 61. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa aksytynibu w systemie bazy EMBASE (*Biomedical Answers*); dane na dzień 19.11.2012 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
1	'renal cell carcinoma'/exp	39 610
2	'kidney neoplasms'/exp	85 894
3	renal OR kidney	1 262 286
4	carcinoma* OR adenocarcinoma* OR cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour*	3 987 028
5	#3 AND #4	242 363
6	hypernephroma* OR 'nephroid carcinoma' OR 'ephroid carcinomas' OR 'hypernephroid carcinoma' OR 'hypernephroid carcinomas'	1 521
7	#1 OR #2 OR #5 OR #6	242 543
8	'axitinib'/exp	1 322
9	inlyta	24
10	'ag 013736'/exp	1 322
11	'ag013736'/exp	1 322
12	'ag-013736'/exp	1 322
13	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	1 322
14	#7 AND #13	696
15	'clinical trial (topic)'/exp	49 583
16	'controlled study'/exp	4 032 843
17	'double blind procedure'/exp	110 821
18	'single blind procedure'/exp	16 014
19	'randomized controlled trial'/exp	321 257
20	'controlled clinical trial'/exp	432 475
21	'randomization'/exp	59 398
22	randomized	525 386
23	randomly	228 956
24	random* AND allocation*	7 659
25	'control group'/exp	43 086
26	rect	12 486
27	#15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	4 333 128
28	#14 NOT #27	540

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
29	#28 AND [humans]/lim	522
30	#29 AND [embase]/lim	520

13.4 Skale diagnostyczne używane w badaniach klinicznych włączonych do przeglądu

13.4.1 Kryteria RECIST

Obecna wersja zaleceń *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* (RECIST) 1.1⁴³ opiera się na pomiarze jednego wymiaru ognisk nowotworowych. Ognisko można uznać za mierzalne, jeżeli na podstawie tomografii komputerowej lub w badaniu przedmiotowym przy użyciu suwmiarki jego wielkość oceni się na 10 mm lub 20 mm w klasycznym badaniu radiologicznym klatki piersiowej. Wszystkie ogniska nowotworowe, z wyjątkiem przerzutowych węzłów chłonnych, powinny być oceniane w największym wymiarze. Najważniejsze zmiany wprowadzone w RECIST 1.1 w porównaniu z RECIST 1.0⁴⁴ przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 1. Najważniejsze zmiany wprowadzone w RECIST 1.1 w porównaniu z RECIST 1.0.

Parametr	RECIST 1.0	RECIST 1.1
minimalny wymiar ogniska ocenianego w badaniu przedmiotowym	20 mm	10 mm (wymagany pomiar przy użyciu suwmiarki)
miar węzłów chłonnych	wg ogólnie przyjętych kryteriów (tj. w osi długiej)	w osi krótkiej
liczba ocenianych ognisk	10 (maksymalnie 5 w jednym narządzie)	5 (maksymalnie 2 w jednym narządzie)
kryterium progresji choroby w odniesieniu do ognisk mierzalnych	powiększenie sumy wymiarów ognisk o >20%	powiększenie sumy wymiarów ognisk o >20%, w wartościach bezwzględnych co najmniej o 5 mm
konieczność potwierdzenia odpowiedzi całkowitej lub odpowiedzi częściowej w kolejnym badaniu po upływie co najmniej 4 tygodni	ogólnie stosowana	wymagana jedynie w badaniach bez randomizacji, w których pierwszym punktem końcowym jest odpowiedź na leczenie

Odpowiedź całkowita (ang. *Complete Response*, CR) – ustąpienie wszystkich zidentyfikowanych ognisk nowotworowych, zmniejszenie wielkości wszystkich węzłów chłonnych poniżej 10 mm w osi krótkiej.

Odpowiedź częściowa (ang. *Partial Response*, PR) – zmniejszenie sumy wymiarów ognisk ocenianych o >30%, określane w stosunku do wartości wyjściowej.

Progresja choroby (ang. *Progressive Disease*, PD) – zwiększenie o >20% wymiarów guza lub sumy największych wymiarów guzów (bezwzględny wzrost sumy wymiarów o min. 5 mm) i/lub pojawienie się nowych ognisk nowotworowych.

Stabilizacja choroby (ang. *Stable Disease*, SD) – sytuacja niepozwalająca zakwalifikować się do PR ani PD, czyli zmniejszenie wymiarów guza lub sumy wymiarów guzów mniej niż o 30% lub zwiększenie wymiarów guza lub sumy wymiarów guzów o mniej niż 20%.

Nowe kryteria RECIST uproszczono w porównaniu z poprzednią wersją, wyjaśniono też wiele niejasności obecnych w poprzednich zaleceniach. Ich wartość wymaga jednak ostatecznej weryfikacji w prospektywnych badaniach klinicznych.⁴⁵

13.4.2 Skala sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)

Skala sprawności wg *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) pozwala określić stan ogólny i jakość życia pacjenta z chorobą nowotworową. Używana jest przez lekarzy i badaczy w celu oszacowania progresji choroby, wpływu choroby na wykonywanie codziennych czynności przez pacjenta oraz w celu określenia właściwego postępowania terapeutycznego i prognozowania.⁴⁶

Tab. 2. Skala sprawności ECOG.⁴⁷

Stopień sprawności	
0	sprawność prawidłowa, zdolność do samodzielnego wykonywania codziennych czynności bez ograniczeń
1	obecność objawów choroby, możliwość chodzenia i wykonywania lekkiej pracy
2	zdolność do wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, spędzanie w łóżku około połowy dnia
3	ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, spędzanie w łóżku ponad połowy dnia
4	konieczność opieki osoby drugiej, spędzanie w łóżku całego dnia
5	zgon

13.4.3 Skala Karnofsky'ego

Skala Karnofsky'ego pozwala określić stan ogólny i jakość życia pacjenta z chorobą nowotworową kwalifikowanego do chemioterapii bądź radioterapii. Skala ma rozpiętość od 100 do 0, gdzie 100 oznacza stan idealny, a 0 – zgon.⁴⁸

Tab. 3. Skala sprawności Karnofsky'ego.⁴⁹

Stopień sprawności	
100	stan prawidłowy, brak dolegliwości i objawów choroby
90	stan prawidłowej aktywności, niewielkie dolegliwości i objawy choroby
80	stan niemal pełnej aktywności (wymaga pewnego wysiłku), niewielkie dolegliwości i objawy choroby
70	stan niemożności wykonywania pracy lub prawidłowej aktywności, przy zachowanej zdolności do samoobsługi
60	stan wymagający okresowej opieki, przy zachowanej zdolności do samodzielnego spełniania codziennych potrzeb
50	stan wymagający częstej opieki i częstych interwencji medycznych
40	stan niewydolności i konieczności szczególnej opieki
30	stan poważnej niewydolności, wskazania do hospitalizacji
20	stan poważnej choroby, bezwzględna konieczność hospitalizacji i prowadzenia leczenia wspomagającego
10	stan gwałtownego narastania zagrożenia życia
0	zgon

13.4.4 Klasyfikacja ryzyka wg MSKCC

Klasyfikacja ryzyka według *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (MSKCC) uwzględnia 5 czynników rokowniczych u chorych z przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym:

- upośledzony stan ogólnej sprawności;
- obniżenie stężenia hemoglobiny we krwi obwodowej;
- podwyższenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej;
- zwiększenie stężenia wapnia w surowicy krwi;
- czas od rozpoznania do wystąpienia nawrotu choroby poniżej 12 miesięcy.

Sumowanie występujących czynników daje wynik klasyfikujący pacjenta do jednej z kategorii prognostycznych: rokowanie korzystne – 0 czynników ryzyka; rokowanie pośrednie – 1 do 2 czynników ryzyka; rokowanie niekorzystne – 3 i więcej czynników ryzyka.⁵⁰

U chorych wcześniej leczonych z powodu przerzutowego raka nerkowokomórkowego jako czynniki ryzyka zidentyfikowano:

- niski stan sprawności wg Karnofsky'ego;
- niskie stężenie hemoglobiny we krwi;
- zwiększone stężenie wapnia w surowicy.

Rokowanie chorych oceniono jako korzystne (0 czynników ryzyka spośród wymienionych), pośrednie (1 czynnik ryzyka spośród wymienionych) lub niekorzystne (2-3 czynniki ryzyka spośród wymienionych).⁵¹

13.4.5 Klasyfikacja ryzyka wg Heng'a

U chorych z przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym leczonych wcześniej terapią anty-VEGF zidentyfikowano następujące czynniki ryzyka:

- stężenie hemoglobiny poniżej dolnej granicy normy;
- stężenie wapnia w surowicy powyżej górnej granicy normy;
- stan sprawności wg Karnofsky'ego <80%;
- czas od zdiagnozowania choroby do rozpoczęcia leczenia <1 rok;
- poziom neutrofilii powyżej górnej granicy normy;
- poziom płytek krwi powyżej górnej granicy normy.

Rokowanie chorych oceniono jako korzystne (0 czynników ryzyka spośród wymienionych), pośrednie (1-2 czynniki ryzyka spośród wymienionych) lub niekorzystne (3 lub więcej czynników ryzyka spośród wymienionych).⁵²

13.5 Kwestionariusze jakości życia

13.5.1 FKSI-15

Kwestionariusz *Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index-15* (FKSI-15) służy do oceny jakości życia u chorych z rakiem nerki. Kwestionariusz ten składa się z 15 pytań, spośród których każde jest skalą 5-cio punktową (zakres: 0-4 pkt). Maksymalny możliwy do uzyskania wynik to 60 pkt, a większa wartość FKSI-15 odzwierciedla lepszy stan zdrowia. Minimalna istotna różnica (ang. *minimal important difference*, MID) dla kwestionariusza FKSI-15 wynosi 3-5 pkt.^{53,54}

13.5.2 FKSI-DRS

Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms (FKSI-DRS) to podskala kwestionariusza FKSI składająca się z 9 pytań dotyczących objawów związanych z chorobą u chorych z rakiem nerki (brak energii, zmęczenie, ból, ból kości, zmniejszenie masy ciała, duszność, kaszel, gorączka i krwimocz). Każde z pytań jest skalą 5-cio punktową (zakres: 0-4 pkt), a maksymalny możliwy do uzyskania wynik FKSI-DRS to 36 pkt. Większa wartość FKSI-DRS odzwierciedla lepszy stan zdrowia (mniej objawów choroby). Minimalna istotna różnica

(ang. *minimal important difference*, MID) dla kwestionariusza FKSI-DRS wynosi 2-3 pkt.^{54,55}

13.5.3 QLQ-C30

Kwestionariusz QLQ-C30 służy do oceny jakości życia chorych z nowotworem i składa się z 30 pytań. Kwestionariusz ten zawiera 5 skal dotyczących funkcjonowania (funkcjonowanie fizyczne, funkcjonowanie w rolach społecznych i w pracy, funkcjonowanie poznawcze, funkcjonowanie emocjonalne i funkcjonowanie społeczne), 3 skale dotyczące objawów (zmęczenie, ból, nudności, wymioty) oraz jedną skalę dotyczącą globalnej jakości życia. Każda ze skal jest skalą 100-punktową (zakres: 0-100pkt). Dla skali dotyczącej funkcjonowania i globalnej jakości życia większa wartość oznacza lepsze funkcjonowanie, natomiast dla skali dotyczącej objawów – większe objawy choroby.^{56,57}

13.5.4 EQ-5D

Kwestionariusz EQ-5D jest szeroko stosowanym ogólnym, standaryzowanym narzędziem do pomiaru zależnej od zdrowia jakości życia i opisu stanu zdrowia, na które składa się ocena w zakresie 5 obszarów (zdolność poruszania się, samoopieka, czynności codzienne, ból/dyskomfort oraz niepokój/depresja) oraz drugiego komponentu – wizualnej skali analogowej (VAS, *visual analogue scale*; ocena stanu zdrowia).⁵⁸ Wynik kwestionariusza EQ-5D zawiera się w przedziale -0,59-1,00, gdzie wartość 1,00 oznacza pełne zdrowie, a wartość 0 – zgon. Wartości ujemne oznaczają stany zdrowotne gorsze od zgonu. Minimalna istotna różnica (ang. *minimal important difference*, MID) dla kwestionariusza EQ-5D wynosi 0,074 pkt.⁵⁹ Kwestionariusz został zwalidowany również w warunkach polskich.⁶⁰

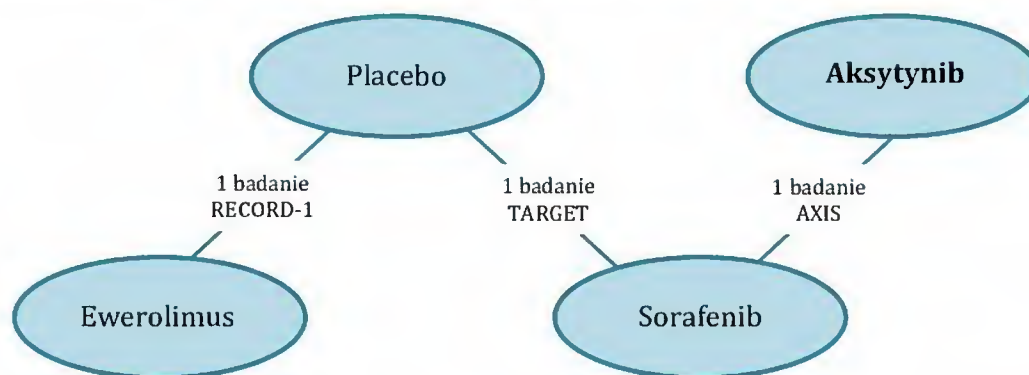
13.6 Metaanaliza sieciowa – metody

W niniejszej analizie wykorzystano dane z porównania pośredniego przeprowadzonego przez Wnioskodawcę. Analiza została przeprowadzona zgodnie z założeniami odpowiadającymi PICO przyjętym w niniejszej analizie.²⁴

Zgodnie z Wytycznymi AOTM⁶¹ analizę oparto na wynikach badań klinicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego z datą odcięcia: 1 lipca 2010 roku, przy czym wyszukiwanie przeprowadzone w ramach niniejszego projektu (na dzień 22.11.2012; por. rozdz. 3.3.1) nie zidentyfikowało dodatkowych badań spełniających kryteria włączenia do omawianej analizy pośredniej.

Porównanie pośrednie przedstawiono na podstawie badań AXIS, TARGET i RECORD-1 wg poniższego schematu.

Rysunek 60. Schemat porównania pośredniego aktywności z ewerolimusem.



Szczegółowy opis metodyki badań włączonych, jak również ocenę różnic w zakresie stosowanej interwencji kontrolnej, populacji włączonych do badań oraz badanych punktów końcowych przeprowadzono w rozdz. 4.2 niniejszego opracowania.

W analizie wykorzystano Bayesowski model metaanalizy sieciowej, ale przedstawiono również wyniki uzyskane metodą Buchera.

W celu określenia najbardziej odpowiedniego modelu (*fixed* lub *random*, z uwzględnieniem zmiennych towarzyszących lub bez uwzględnienia) wykorzystano kryterium informacyjne DIC (*deviance information criterion*).

Do analizy użyto oprogramowania statystycznego WinBUGS. Poniżej przedstawiono kod wykorzystany w programie dla modelu danych opierającego się na jednorodności analizowanych wyników (ang. *fixed effect*).

Continuous outcomes indirect comparison of HRs for PFS and OS

Fixed effects model

```
model{
```

#Fit data

```
for(i in 1:N){
  Lmu[i] <- d[Ltx[i]] - d[Btx[i]] + equals(arm[i],3)*sw[i]
  Lprec[i] <- 1/pow(Lse[i],2)
```

#Likelihood for mean differences between arms

```
Lmean[i] ~ dnorm(Lmu[i],Lprec[i])
```



```
#Calculate residual deviance for each i
  dev[i] <- (Lmean[i]-Lmu[i])* (Lmean[i]-Lmu[i])/pow(Lse[i],2)

} # end i

# Check for good fit
sumdev <- sum(dev[])

# adjustment for 3-arm trials
  sw[1]<-0
  for (m in 2:N) {
sw[m] <- (Lmu[m-1] - d[Ltx[m-1]] + d[Btx[m-1]])/2
}   # end m

#vague priors for basic parameters
  for (k in 1:NT){
    d[k]~dnorm(0,1.0E-6)
  } # end k

#Calculate pairwise HRs

for (p in 1:(NT-1)){
for (q in (p+1):NT){
HR[p,q]<-exp(d[p]-d[q])
} #end q
} #end p

# Ranking and probability {treatment k is best}
  for (l in 1:NT) {
    rk[l]<- rank(d[,l])
    best[l]<-equals(rk[l],1)
  } # end l
} #end model
```

13.7 Wyniki przeglądu rejestrów badań klinicznych

W poszukiwaniu badań klinicznych w toku spełniających kryteria włączenia (patrz rozdział 3.1) do przeglądu systematycznego literatury, przejrzano następujące bazy danych (data odcięcia: 05.07.2012 r.; słowo kluczowe: „axitinib”): clinicaltrials.gov, controlled-trials.com.

Odnaleziono 1 randomizowane badanie kliniczne w toku spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego literatury:

- NCT00920816.

W poniższych tabelach przedstawiono charakterystykę odnalezionego badania w toku.

Tytuł badania	Axitinib (AG-013736) For the Treatment of Metastatic Renal Cell Cancer.
Numer identyfikacyjny	NCT00920816
Źródło	http://www.clinicaltrials.gov/
Sponsor	Pfizer
Interwencja	aksytynib 5 mg/2xd
Komparator	sorafenib 400 mg/2xd
Typ badania	otwarte badanie kliniczne z randomizacją, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo analizowanych terapii
Początek badania	08.2009
Koniec badania	06.2014
Status	rekrutujące uczestników

13.8 Spis badań włączonych do przeglądu

Nr	Oznaczenie	Publikacja
Badania randomizowane		
1	AXIS	Rini BI, Escudier B, Tomczak P, Kaprin A, Szczylik C, Hutson TE, Michaelson MD, Gorbunova VA, Gore ME, Rusakov IG, Negrier S, Ou YC, Castellano D, Lim HY, Uemura H, Tarazi J, Cella D, Chen C, Rosbrook B, Kim S, Motzer RJ. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. <i>Lancet</i> . 2011 Dec 3;378(9807):1931-9.
		Cella D, Escudier B, Rini B, Chen C, Bhattacharyya H, Tarazi J, Rosbrook B, Kim S, Motzer R. Time to Deterioration (TTD) in Patient-reported Outcomes in Phase 3 AXIS Trial of Axitinib Vs Sorafenib as Second-line Therapy for Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC). <i>Eur J Cancer</i> . 47, Suppl 1: S224.
		Cella D, Escudier B, Rini B, Chen C, Bhattacharyya H, Tarazi J, Rosbrook B, Kim S, Motzer R. Patient-reported outcomes (PROs) in a phase III AXIS trial of axitinib versus sorafenib as second-line therapy for metastatic renal cell carcinoma (mRCC). <i>J Clin Oncol</i> . 2011, Vol 29, No 15_suppl (May 20 Supplement), 2011: 4504.
		Escudier, B., Loomis, A. K., Kaprin, A., Motzer, R., Tomczak, P., Tarazi, J., Kim, S., Gao, F., Williams, J. A., Rini, B. Association of Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) in VEGF Pathway Genes With Progression-free Survival (PFS) and Blood Pressure (BP) in Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC) in the Phase 3 Trial of Axitinib Versus Sorafenib (AXIS Trial). <i>Eur J Cancer</i> . 47: S505.
		Rini BI, Escudier B, Tomczak P, Kaprin A, Hutson TE, Szczylik C, Tarazi JC, Rosbrook B, Kim S and Motzer RJ. Axitinib versus sorafenib as second-line therapy for metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Results of phase III AXIS trial. <i>J Clin Oncol</i> . 2011; 29, suppl; abstr 4503.
		Escudier B, Rini BI, Hutson TE, Gore M, Oudard S, Tarazi J, Rosbrook B, Williams JA, Kim S, Motzer RJ. Updated results of the phase 3 AXIS trial: Axitinib vs sorafenib as second-line therapy for metastatic renal cell carcinoma (mRCC). <i>European Urology, Supplements</i> (2012) 11:1 (e81-e81a).
		Proskorovsky I, Benedict A, Larkin JMG, Sandin R, Chen C. Axitinib (axi) and best supportive care (bsc) in the treatment of sunitinib-refractory patients with metastatic renal cell carcinoma (mrcc): results of a simulated treatment comparison (stc) analyses. <i>Value in Health</i> (2012) 15:7 (A410).
		Cella, Escudier B, Rini BI, Chen C, Bhattacharyya H, Tarazi JC, Rosbrook B, Kim S, Motzer RJ. Patient-reported outcomes (PROs) in a phase III AXIS trial of axitinib versus sorafenib as second-line therapy for metastatic renal cell carcinoma (mRCC). <i>Journal of Clinical Oncology</i> . Vol 29, No 15_suppl (May 20 Supplement), 2011: 4504.
		Alam M, Delahoy Ph, Park SH. Progression free survival vs overall survival: an example from randomised phase iii trial with axitinib (AXIS) in metastatic renal cell carcinoma. <i>Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology</i> (2012) 8 SUPPL. 3 (306).
2	TARGET	Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, Negrier S,

	<p>Chevreau C, Solska E, Desai AA, Rolland F, Demkow T, Hutson TE, Gore M, Freeman S, Schwartz B, Shan M, Simantov R, Bukowski RM; TARGET Study Group. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. <i>N Engl J Med</i>. 2007 Jan 11;356(2):125-34.</p>
	<p>Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Staehler M, Negrier S, Chevreau C, Desai AA, Rolland F, Demkow T, Hutson TE, Gore M, Anderson S, Hofilena G, Shan M, Pena C, Lathia C, Bukowski RM. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. <i>J Clin Oncol</i>. 2009 Jul 10;27(20):3312-8.</p>
	<p>Bellmunt J, González-Larriba JL, Climent MA, López-Vivanco G, Urruticoechea L, Albanell J. Sorafenib TARGET trial results in Spanish patients. <i>Clin Transl Oncol</i>. 2007 Oct;9(10):671-3.</p>
	<p>Bukowski R, Cella D, Gondek K, Escudier B; Sorafenib TARGETs Clinical Trial Group. Effects of sorafenib on symptoms and quality of life: results from a large randomized placebo-controlled study in renal cancer. <i>Am J Clin Oncol</i>. 2007 Jun;30(3):220-7.</p>
	<p>Autier J, Escudier B, Wechsler J, Spatz A, Robert C. Prospective study of the cutaneous adverse effects of sorafenib, a novel multikinase inhibitor. <i>Arch Dermatol</i>. 2008 Jul;144(7):886-92.</p>
	<p>Eisen T, Oudard S, Szczylik C, Gravis G, Heinzer H, Middleton R, Cihon F, Anderson S, Shah S, Bukowski R, Escudier B; TARGET Study Group. Sorafenib for older patients with renal cell carcinoma: subset analysis from a randomized trial. <i>J Natl Cancer Inst</i>. 2008 Oct 15;100(20):1454-63.</p>
	<p>Massard C, Zonierek J, Gross-Goupil M, Fizazi K, Szczylik C, Escudier B. Incidence of brain metastases in renal cell carcinoma treated with sorafenib. <i>Ann Oncol</i>. 2010 May;21(5):1027-31.</p>
	<p>Negrier S, Jäger E, Porta C, McDermott D, Moore M, Bellmunt J, Anderson S, Cihon F, Lewis J, Escudier B, Bukowski R. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced renal cell carcinoma with and without prior cytokine therapy, a subanalysis of TARGET. <i>Med Oncol</i>. 2010 Sep;27(3):899-906.</p>
	<p>Antoun S, Birdsell L, Sawyer MB, Venner P, Escudier B, Baracos VE. Association of skeletal muscle wasting with treatment with sorafenib in patients with advanced renal cell carcinoma: results from a placebo-controlled study. <i>J Clin Oncol</i>. 2010 Feb 20;28(6):1054-60.</p>
	<p>Peña C, Lathia C, Shan M, Escudier B, Bukowski RM. Biomarkers predicting outcome in patients with advanced renal cell carcinoma: Results from sorafenib phase III Treatment Approaches in Renal Cancer Global Evaluation Trial. <i>Clin Cancer Res</i>. 2010 Oct 1;16(19):4853-63.</p>
	<p>Hutson TE, Bellmunt J, Porta C, Szczylik C, Staehler M, Nadel A, Anderson S, Bukowski R, Eisen T, Escudier B; Sorafenib TARGET Clinical Trial Group. Long-term safety of sorafenib in advanced renal cell carcinoma: follow-up of patients from phase III TARGET. <i>Eur J Cancer</i>. 2010 Sep;46(13):2432-40.</p>
	<p>Lamuraglia M, Escudier B, Chami L, Schwartz B, Leclère J, Roche A, Lassau N. To</p>

		<p>predict progression-free survival and overall survival in metastatic renal cancer treated with sorafenib: pilot study using dynamic contrast-enhanced Doppler ultrasound. <i>Eur J Cancer</i>. 2006 Oct;42(15):2472-9.</p> <p>Choueiri TK, Cheng S, Qu AQ, Pastorek J, Atkins MB, Signoretti S. Carbonic anhydrase IX as a potential biomarker of efficacy in metastatic clear-cell renal cell carcinoma patients receiving sorafenib or placebo: Analysis from the treatment approaches in renal cancer global evaluation trial (TARGET). <i>Urol Oncol</i>. 2012 Nov 7. pii: S1078-1439(12)00246-3. doi: 10.1016/j.urolonc.2012.07.004. [Epub ahead of print]</p>
3	RECORD-1	<p>Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, Grünwald V, Thompson JA, Figlin RA, Hollaender N, Urbanowitz G, Berg WJ, Kay A, Leblwohl D, Ravaud A; RECORD-1 Study Group. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. <i>Lancet</i>. 2008 Aug 9;372(9637):449-56.</p> <p>Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, Grünwald V, Thompson JA, Figlin RA, Hollaender N, Kay A, Ravaud A; RECORD-1 Study Group. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma : final results and analysis of prognostic factors. <i>Cancer</i>. 2010 Sep 15;116(18):4256-65.</p> <p>White DA, Camus P, Endo M, Escudier B, Calvo E, Akaza H, Uemura H, Kpamegan E, Kay A, Robson M, Ravaud A, Motzer RJ. Noninfectious pneumonitis after everolimus therapy for advanced renal cell carcinoma. <i>Am J Respir Crit Care Med</i>. 2010 Aug 1;182(3):396-403.</p> <p>Tsukamoto T, Shinohara N, Tsuchiya N, Hamamoto Y, Maruoka M, Fujimoto H, Niwakawa M, Uemura H, Usami M, Terai A, Kanayama HO, Sumiyoshi Y, Eto M, Akaza H. Phase III trial of everolimus in metastatic renal cell carcinoma: subgroup analysis of Japanese patients from RECORD-1. <i>Jpn J Clin Oncol</i>. 2011 Jan;41(1):17-24.</p> <p>Beaumont JL, Butt Z, Baladi J, Motzer RJ, Haas T, Hollaender N, Kay A, Cella D. Patient-reported outcomes in a phase iii study of everolimus versus placebo in patients with metastatic carcinoma of the kidney that has progressed on vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor therapy. <i>Oncologist</i>. 2011;16(5):632-40.</p> <p>Calvo E, Escudier B, Motzer RJ, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, Grünwald V, Thompson JA, Ravaud A, Kim D, Panneerselvam A, Anak O, Figlin RA. Everolimus in metastatic renal cell carcinoma: Subgroup analysis of patients with 1 or 2 previous vascular endothelial growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor therapies enrolled in the phase III RECORD-1 study. <i>Eur J Cancer</i>. 2012 Feb;48(3):333-9.</p> <p>Porta C, Calvo E, Climent MA, Vaishampayan U, Osanto S, Ravaud A, Bracarda S, Hutson TE, Escudier B, Grünwald V, Kim D, Panneerselvam A, Anak O, Motzer RJ. Efficacy and safety of everolimus in elderly patients with metastatic renal cell carcinoma: an exploratory analysis of the outcomes of elderly patients in the RECORD-1 Trial. <i>Eur Urol</i>. 2012 Apr;61(4):826-33.</p> <p>Oudard S, Thiam R, Fournier LS, Medioni J, Lamuraglia M, Scotte F, Fabre E, Kim D, Kpamegan E, Panneerselvam A, Cuenod CA. Optimisation of the tumour response</p>

		<p>threshold in patients treated with everolimus for metastatic renal cell carcinoma: Analysis of response and progression-free survival in the RECORD-1 study. <i>Eur J Cancer</i>. 2012 Jul;48(10):1512-8.</p> <p>Bracarda S, Hutson TE, Porta C, Figlin RA, Calvo E, Grünwald V, Ravaud A, Motzer R, Kim D, Anak O, Panneerselvam A, Escudier B. Everolimus in metastatic renal cell carcinoma patients intolerant to previous VEGFr-TKI therapy: a RECORD-1 subgroup analysis. <i>Br J Cancer</i>. 2012 Apr 24;106(9):1475-80. doi: 10.1038/bjc.2012.89. Epub 2012 Mar 22.</p> <p>Korhonen P, Zuber E, Branson M, Hollaender N, Yateman N, Katiskalahti T, Lebwahl D, Haas T. Correcting Overall Survival for the Impact of Crossover Via a Rank-Preserving Structural Failure Time (RPSFT) Model in the RECORD-1 Trial of Everolimus in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. <i>J Biopharm Stat</i>. 2012;22(6):1258-71.</p> <p>Stein A, Wang W, Carter AA, Chiparus O, Hollaender N, Kim H, Motzer RJ, Sarr C. Dynamic tumor modeling of the dose-response relationship for everolimus in metastatic renal cell carcinoma using data from the phase 3 RECORD-1 trial. <i>BMC Cancer</i>. 2012 Jul 23;12:311.</p>
Pozostałe dowody naukowe		
1	Rixie 2007	<p>Rixe O, Bukowski RM, Michaelson MD, Wilding G, Hudes GR, Bolte O, Motzer RJ, Bycott P, Liau KF, Freddo J, Trask PC, Kim S, Rini BI. Axitinib treatment in patients with cytokine-refractory metastatic renal-cell cancer: a phase II study. <i>Lancet Oncol</i>. 2007 Nov;8(11):975-84.</p> <p>Trask PC, Bushmakin AG, Cappelleri JC, Bycott P, Liau K, Kim S. Health-related quality of life during treatment for renal cell carcinoma: results from a phase II study of axitinib. <i>Acta Oncol</i>. 2008;47(5):843-51.</p> <p>Motzer RJ, de La Motte Rouge T, Harzstark AL, Michaelson MD, Liu G, Gruenwald V, Ingrosso A, Tortorici MA, Bycott PW, Kim S, Rini BI. Axitinib second-line therapy for metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Five-year (yr) overall survival (OS) data from a phase II trial. <i>Journal of Clinical Oncology</i>. Vol 29, No 15_suppl (May 20 Supplement), 2011: 4547.</p>
2	Rini 2009	Rini BI, Wilding G, Hudes G, Stadler WM, Kim S, Tarazi J, Rosbrook B, Trask PC, Wood L, Dutcher JP. Phase II study of axitinib in sorafenib-refractory metastatic renal cell carcinoma. <i>J Clin Oncol</i> . 2009 Sep 20;27(27):4462-8.
3	Tomita 2011	Tomita Y, Uemura H, Fujimoto H, Kanayama HO, Shinohara N, Nakazawa H, Imai K, Umeyama Y, Ozono S, Naito S, Akaza H; Japan Axitinib Phase II Study Group. Key predictive factors of axitinib (AG-013736)-induced proteinuria and efficacy: a phase II study in Japanese patients with cytokine-refractory metastatic renal cell Carcinoma. <i>Eur J Cancer</i> . 2011 Nov;47(17):2592-602.
4	Daimon 2012	Daimon M, Kato T, Kaino W, Takase K, Karasawa S, Wada K, Kameda W, Susa S, Oizumi T, Tomita Y, Kato T. Thyroid dysfunction in patients treated with tyrosine kinase inhibitors, sunitinib, sorafenib and axitinib, for metastatic renal cell carcinoma. <i>Jpn J Clin Oncol</i> . 2012 Aug;42(8):742-7.
5	Mukohara 2010	Mukohara T, Nakajima H, Mukai H, Nagai S, Itoh K, Umeyama Y, Hashimoto J, Minami H. Effect of axitinib (AG-013736) on fatigue, thyroid-stimulating hormone,

		and biomarkers: a phase I study in Japanese patients. <i>Cancer Sci.</i> 2010 Apr;101(4):963-8.
Badania wtórne		
1	Coppin 2011	Coppin C, Kollmannsberger C, Le L, Porzsolt F, Wilt TJ. Targeted therapy for advanced renal cell cancer (RCC): a Cochrane systematic review of published randomised trials. <i>BJU Int.</i> 2011 Nov;108(10):1556-63.

13.9 Spis badań wykluczonych z przeglądu

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
Badania RCT wykluczone z przeglądu		
1	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. <i>J Clin Oncol.</i> 2008 Oct 1;26(28):4572-8.	ocena parametrów farmakodynamicznych
2	Ratain MJ, Eisen T, Stadler WM, Flaherty KT, Kaye SB, Rosner GL, Gore M, Desai AA, Patnaik A, Xiong HQ, Rowinsky E, Abbruzzese JL, Xia C, Simantov R, Schwartz B, O'Dwyer PJ. Phase II placebo-controlled randomized discontinuation trial of sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. <i>J Clin Oncol.</i> 2006 Jun 1;24(16):2505-12. Jain L, Venitz J, Figg WD. Randomized discontinuation trial of sorafenib (BAY 43-9006). <i>Cancer Biol Ther.</i> 2006 Oct;5(10):1270-2.	leczenie sorafenibem w okresie przed randomizacją, brak oceny przeżycia całkowitego
Dodatkowe dowody naukowe wykluczone z przeglądu		
1	Vickers MM, Choueiri TK, Rogers M, Percy A, Finch D, Zama I, Cheng T, North S, Knox JJ, Kollmannsberger C, McDermott DF, Rini BI, Heng DY. Clinical outcome in metastatic renal cell carcinoma patients after failure of initial vascular endothelial growth factor-targeted therapy. <i>Urology.</i> 2010 Aug;76(2):430-4.	brak osobnych wyników dla aksytynibu
2	Choueiri TK, Garcia JA, Elson P, Khasawneh M, Usman S, Golshayan AR, Baz RC, Wood L, Rini BI, Bukowski RM. Choueiri TK, Garcia JA, Elson P, Khasawneh M, Usman S, Golshayan AR, Baz RC, Wood L, Rini BI, Bukowski RM. <i>Cancer.</i> 2007 Aug 1;110(3):543-50.	brak osobnych wyników dla aksytynibu
Badania wtórne		
1	González Larriba JL, Espinosa E, García Carbonero I, García-Donas J, López M, Meana A, Puente J, Bellmunt J. Sequential therapy in metastatic renal cell carcinoma: pre-clinical and clinical rationale for selecting a second- or subsequent-line therapy with a different mechanism of action. <i>Cancer Metastasis Rev.</i> 2012 Sep;31 Suppl 1:S11-7.	brak cech przeglądu systematycznego
2	Grünwald V, Merseburger AS. Axitinib for the treatment of patients with advanced metastatic renal cell carcinoma (mRCC) after failure of prior systemic treatment. <i>Onco Targets Ther.</i> 2012;5:111-7.	brak cech przeglądu systematycznego
3	Carmichael C, Lau C, Josephson DY, Pal SK. Comprehensive overview of axitinib development in solid malignancies: focus on metastatic renal cell carcinoma. <i>Clin Adv Hematol Oncol.</i> 2012 May;10(5):307-14.	brak cech przeglądu systematycznego

13.10 Krytyczna ocena badań randomizowanych

Tabela 62. Krytyczna ocena badań włączonych do przeglądu.

AXIS					
metoda badania	liczba i lokalizacja ośrodków	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	punkty końcowe	ocena jakości badania
międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane, otwarte badanie kliniczne z randomizacją	175 ośrodków w 22 krajach	chorzy ≥ 18 . roku życia z histologicznie lub cytologicznie potwierdzonym rakiem nerkowokomórkowym z komponentem jasnokomórkowym i progresją choroby po leczeniu systemowym I linii** (n=723)* horyzont czasowy: mediana okresu przyjmowania leku: dla aksyty nibu 6,4 miesiąca, dla sorafenibu 5,0 miesiąca	<ul style="list-style-type: none"> • aksyty nib 2-10 mg/2xd, † N=361 • sorafenib 400 mg/2xd, †† N=362 	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, ang. <i>progression free survival</i>) zdefiniowane jako czas między randomizacją a wystąpieniem progresji choroby wg RECIST lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (które wystąpi wcześniej); • przeżycie całkowite (OS, ang. <i>overall survival</i>); • odsetek chorych z obiektywną odpowiedzią na leczenie (ORR, ang. <i>objective response rate</i>);# • czas trwania odpowiedzi na leczenie; • czas do nasilenia objawów choroby;## • złożony punkt końcowy: czas do zgonu, progresji choroby lub nasilenia objawów choroby • zdarzenia niepożądane. 	wg AOTM: IIA wg JADAD: 4
kryteria włączenia			kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> • wiek: co najmniej 18 lat; • histologicznie lub cytologicznie potwierdzony rak nerkowokomórkowy z komponentem jasnokomórkowym; • choroba mierzalna wg RECIST 1.0 i progresja choroby po leczeniu systemowym I linii dopuszczonym do stosowania w momencie projektowania badania (sunitynib, bewacyzumab + interferon α, tamsyrolimus, cytokiny); • co najmniej 2 tygodnie od zakończenia leczenia I linii (co najmniej 4 tygodnie od zakończenia leczenia bewacyzumabem i interferonem α); • stan sprawności 0 lub 1 wg ECOG; • przewidywana długość życia co najmniej 12 tygodni; • prawidłowa czynność nerek, wątroby oraz prawidłowe wyniki badań hematologicznych. 			<ul style="list-style-type: none"> • choroba nowotworowa inna niż rak nerki; • stosowanie lub przewidywane zapotrzebowanie na inhibitory izoenzymu CYP3A4 cytochromu P450, induktory izoenzymów CYP3A4 oraz CYP1A2; • rozpoznane HIV ((ang. <i>human immunodeficiency virus</i>) lub zespół nabytego niedoboru odporności (AIDS, ang. <i>Acquired Immune Deficiency Syndrome</i>); • przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego; • niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, zawał serca, niekontrolowana dławica piersiowa, zastoynowa niewydolność serca lub udar mózgu w ciągu ostatnich 12 miesięcy; • zakrzepica żył głębokich lub zatorowość płucna w ciągu ostatnich 6 miesięcy. 		
komentarz					
* 714 chorych włączonych do analizy bezpieczeństwa; ** progresja choroby wg kryteriów RECIST 1.0; † początkowa dawka aksyty nibu wynosiła 5 mg/2xd i mogła zostać zwiększona do 7 mg/2xd i 10 mg/2xd lub zmniejszona do 3 mg/2xd i 2 mg/2xd, w zależności od tolerancji; †† dawka sorafenibu, w przypadku nietolerancji, mogła zostać zmniejszona do 400 mg dziennie lub 400 mg co drugi dzień; # odsetek chorych z całkowitą lub częściową odpowiedzią na leczenie wg RECIST; ## 2 kolejne zmniejszone wyniki kwestionariusza FKSI-15 o co najmniej 5 pkt w porównaniu z wynikiem początkowym lub kwestionariusza FKSI-DRS o co najmniej 3 pkt w porównaniu z wynikiem początkowym (w przypadku wyniku końcowego jeden zmniejszony wynik był wystarczający)					

TARGET					
metoda badania	liczba i lokalizacja ośrodków	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	punkty końcowe	ocena jakości badania
międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	117 ośrodków w 19 krajach	chorzy ≥ 18 . roku życia z histologicznie potwierdzonym jasnokomórkowym rakiem nerkowokomórkowym z przerzutami i progresją choroby podczas leczenia systemowego I linii w ciągu ostatnich 8 miesięcy (N=903)* horyzont czasowy: mediana okresu przyjmowania leku: dla sorafenibu 23 tyg., dla placebo 12 tyg.**	<ul style="list-style-type: none"> sorafenib 400 mg/2xd, † n=451 placebo, n=452 	<ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite (OS) zdefiniowane jako czas między randomizacją a wystąpieniem zgonu; przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) zdefiniowane jako czas między randomizacją a wystąpieniem progresji choroby wg RECIST lub zgonu; odsetek chorych z obiektywną odpowiedzią na leczenie (ORR, ang. <i>objective response rate</i>);# zdarzenia niepożądane. 	wg AOTM: IIA wg JADAD: 5
kryteria włączenia			kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> wiek: co najmniej 18 lat; histologicznie potwierdzony jasnokomórkowy rak nerkowokomórkowy z przerzutami i progresją podczas leczenia systemowego I linii w ciągu ostatnich 8 miesięcy; stan sprawności 0 lub 1 wg ECOG; korzystne lub pośrednie rokowanie wg klasyfikacji MSKCC; przewidywana długość życia co najmniej 12 tygodni; prawidłowy obraz szpiku kostnego, prawidłowa czynność wątroby, trzustki i nerek; czas protrombinowy lub czas częściowej tromboplastyny <1,5 razy górna granica normy. 			<ul style="list-style-type: none"> przerzuty do mózgu; wcześniejsza ekspozycja na terapię anti-VEGF. 		
komentarz					
* 902 chorych włączonych do analizy bezpieczeństwa; ** mediana okresu obserwacji w obu grupach wynosiła 6,6 miesiąca; † dawka sorafenibu, w przypadku nietolerancji, mogła zostać zmniejszona do 400 mg dziennie lub 400 mg co drugi dzień; # odsetek chorych z całkowitą lub częściową odpowiedzią na leczenie wg RECIST.					

RECORD-1					
metoda badania	liczba i lokalizacja ośrodków	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	punkty końcowe	ocena jakości badania
międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	B6 ośrodków w Australii, Kanadzie, Europie i USA	chorzy ≥ 18 . roku życia z przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym z komponentem jasnokomórkowym i progresją choroby podczas leczenia sunitynibem i/lub sorafenibem lub w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia (N=410)* horyzont czasowy: mediana okresu przyjmowania leku: dla ewerolimusu 95 dni, dla placebo 57 dni	<ul style="list-style-type: none"> • ewerolimus 10 mg/d + BSC,** n=272 • placebo + BSC, n=138 	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) zdefiniowane jako czas między randomizacją a wystąpieniem progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny; • przeżycie całkowite (OS); • odsetek chorych z obiektywną odpowiedzią na leczenie (ORR, ang. objective response rate);# • objawy związane z chorobą; • jakość życia; • zdarzenia niepożądane. 	wg AOTM: IIA wg JADAD: 5
kryteria włączenia			kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> • wiek: co najmniej 18 lat; • przerzutowy rak nerkowokomórkowy z komponentem jasnokomórkowym i progresją choroby podczas leczenia sunitynibem i/lub sorafenibem lub w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia; • dopuszczalne leczenie bawacyzumabem, interleukiną 2 i interferonem α; • choroba mierzalna wg RECIST; • stan sprawności $\geq 70\%$ w skali Karnofsky'ego; • prawidłowy obraz szpiku kostnego, prawidłowa czynność wątroby i nerek. 			<ul style="list-style-type: none"> • wcześniejsze leczenie inhibitorem mTOR (temsyrolimus); • nieleczone przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego; • niekontrolowane schorzenia takie jak: niestabilna dławica piersiowa, objawowa niewydolności serca, przebyty ostatnio zawał mięśnia sercowego, cukrzyca. 		
komentarz					
* 404 chorych włączonych do analizy bezpieczeństwa; **w przypadku nietoleracji dawka ewerolimusu została zmniejszona do 5 mg/d; BSC - najlepsze leczenie wspomagające (ang. best supportive care); # odsetek chorych z całkowitą lub częściową odpowiedzią na leczenie wg RECIST.					

Coppin 2011				
metoda badania	rodzaj badań	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	oceniane punkty końcowe
przegląd systematyczny bez metaanalizy 28 badań	RCT	chorzy z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym	<ul style="list-style-type: none"> • terapie celowane w leczeniu raka nerkowokomórkowego (w tym aksytynib) 	co najmniej jeden z następujących: <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, ang. <i>progression free survival</i>), • przeżycie całkowite (OS, ang. <i>overall survival</i>), • odsetek chorych z obiektywną odpowiedzią na leczenie (ORR, ang. <i>objective response rate</i>).
przeszukane bazy danych, data odcięcia			włączone badania	
<ul style="list-style-type: none"> • MEDLINE, EMBASE i <i>The Cochrane Library</i> oraz abstrakty konferencyjne <i>American Society of Clinical Oncology</i>, <i>European Cancer Organization</i>, <i>European Society of Medical Oncology</i> i AUA z datą odcięcia do czerwca 2011 roku* 			<ul style="list-style-type: none"> • 28 badań, w tym jedno dla aksytynibu (AXIS). 	
komentarz				
* w opracowaniu nie podano słów kluczowych stosowanych w procesie wyszukiwania badań.				




















Spis tabel

Tabela 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.....	19
Tabela 2. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa aksytynibu w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 05.06.2012 r.....	26
Tabela 3. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa aksytynibu w systemie bazy EMBASE (<i>Biomedical Answers</i>); dane na dzień 05.06.2012 r.....	27
Tabela 4. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa aksytynibu w systemie bazy <i>The Cochrane Library</i> do dnia 05.06.2012 r.....	28
Tabela 5. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa aksytynibu w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 22.11.2012 r.....	30
Tabela 6. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa aksytynibu w systemie bazy EMBASE (<i>Biomedical Answers</i>); dane na dzień 22.11.2012 r.....	31
Tabela 7. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa aksytynibu w systemie bazy <i>The Cochrane Library</i> do dnia 22.11.2012 r.....	33
Tabela 8. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania - badania randomizowane.....	41
Tabela 9. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania - c.d.....	43
Tabela 10. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania, wg skali Jadad oraz wytycznych AOTM.....	44
Tabela 11. Porównanie kryteriów kwalifikacji i wykluczenia chorych - badania pierwotne.....	44
Tabela 12. Charakterystyka populacji chorych w badaniach pierwotnych.....	48
Tabela 13. Charakterystyka populacji chorych w badaniach pierwotnych - c.d.....	49
Tabela 14. Charakterystyka populacji chorych w badaniach pierwotnych - c.d.....	50
Tabela 15. Charakterystyka populacji chorych w badaniach pierwotnych - c.d.....	51
Tabela 16. Zestawienie punktów końcowych.....	52
Tabela 17. Zestawienie punktów końcowych.....	53
Tabela 18. Chorzy, którzy nie ukończyli badania, n (%).....	55
.....	56
Tabela 20. Analiza skuteczności - zestawienie wyników.....	60
Tabela 21. Analiza skuteczności - zestawienie wyników c.d.....	61
Tabela 22. Analiza skuteczności - zestawienie wyników c.d.....	62
Tabela 23. Analiza skuteczności w populacji całkowitej - wyniki metaanalizy. Całkowita odpowiedź na leczenie.*.....	64
Tabela 24. Analiza skuteczności w populacji całkowitej - wyniki metaanalizy. Częściowa odpowiedź na leczenie.*.....	65
Tabela 25. Analiza skuteczności w populacji całkowitej - wyniki metaanalizy. Choroba stabilna \geq 20 tygodni.*.....	67
Tabela 26. Analiza skuteczności w populacji całkowitej - wyniki metaanalizy. Choroba stabilna $<$ 20 tygodni.*.....	68
Tabela 27. Analiza skuteczności w populacji całkowitej - wyniki metaanalizy. Progresja choroby.*.....	69
Tabela 28. Analiza skuteczności w populacji całkowitej - wyniki metaanalizy. Łączna odpowiedź na leczenie.*.....	71

[REDACTED]	74
[REDACTED]	74
[REDACTED]	75
[REDACTED]	76
[REDACTED]	77
[REDACTED]	80
[REDACTED]	80
[REDACTED]	81
[REDACTED]	81
[REDACTED]	82
[REDACTED]	82
[REDACTED]	83
[REDACTED]	83
[REDACTED]	83
[REDACTED]	84
[REDACTED]	84
[REDACTED]	85
[REDACTED]	86
[REDACTED]	87
[REDACTED]	89
[REDACTED]	92
[REDACTED]	94
[REDACTED]	106

[REDACTED]	118
[REDACTED]	123
[REDACTED]	127
Tabela 55. ZN związane z leczeniem raportowane u co najmniej 10% chorych w badaniu Rixe 2007.....	129
Tabela 56. Analiza skuteczności w populacji całkowitej – zestawienie wyników.....	134
[REDACTED].....	136
Tabela 58. Wyniki przeglądu systematycznego dla najważniejszych punktów końcowych, przedstawione zgodnie ze zmodyfikowanymi zaleceniami GRADE.....	150
Tabela 59. Arkusz oceny badania wg Jadad.....	167
Tabela 60. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa aksytynibu w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 19.11.2012 r.....	169
Tabela 61. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa aksytynibu w systemie bazy EMBASE (<i>Biomedical Answers</i>); dane na dzień 19.11.2012 r.....	170
Tabela 62. Krytyczna ocena badań włączonych do przeglądu.....	185

Spis rycin

Rysunek 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa włączonych do części właściwej przeglądu (diagram QUOROM ¹⁸ /PRISMA ¹⁹).....	38
	56
	56
	56
	57
	57
	57
Rysunek 8. Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji choroby – populacja całkowita (źródło: AXIS).....	63
Rysunek 9. Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego – populacja całkowita (źródło: dane Wnioskodawcy).....	64
	65
	65
	66
	66
	67
	67
	68
	69
	70
	70
	71
	71
Rysunek 22. Krzywa Kaplana-Meiera dla nasilenia objawów choroby (FKSI-15) – populacja całkowita (źródło: AXIS).....	72
Rysunek 23. Krzywa Kaplana-Meiera dla nasilenia objawów choroby (FKSI-DRS) – populacja całkowita (źródło: AXIS).....	73
	86

.....	87
.....	88
.....	88
.....	90
.....	90
.....	92
.....	93
.....	96
.....	97
.....	98
.....	99
.....	100
.....	101
.....	102
.....	103
.....	104
.....	105
.....	108
.....	109
.....	110
.....	111
.....	112
.....	113

[Redacted]	114
[Redacted]	115
[Redacted]	116
[Redacted]	117
[Redacted]	119
[Redacted]	120
[Redacted]	121
[Redacted]	121
[Redacted]	124
[Redacted]	125
[Redacted]	126
[Redacted]	126
Rysunek 60. Schemat porównania pośredniego aksytynibu z ewerolimusem.....	176

Piśmiennictwo

- ¹ Abena KKH, Lutha TK, Janssen-Heijnc MLG, Muldersd PF, Kiemeneya LA, van Spronsene DJ. No improvement in renal cell carcinoma survival: A population-based study in the Netherlands. *European Journal of Cancer* 2008;44:1701-1709.
- ² Leczenie raka nerki. Załącznik nr 8 do zarządzenia nr 10/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 15 lutego 2012 r.
<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4795> [28.11.2012 r.]
- ³ Stelmach A, Borówka A, Chłosta P, Demokow T, Jaszczyński J, Łuczyńska E, Sadzikowska J, Skoneczna I, Wilk W. Nowotwory układu moczowo-płciowego. Aktualizacja 22.04.2010. Zalecenia 2009. <http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/> [24.10.2012 r.]
- ⁴ Raporty na podstawie danych Centrum Onkologii. <http://epid.coi.waw.pl/krn/> [dostęp 04.11.2012 r.]
- ⁵ Ljungberg B, Cowan NC, Hanbury DC, Hora M, Kuczyk MA, Merseburger AS, Mulders PFA, Patard J-J, Sinescu IC. EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma. *European Association of Urology* 2010.
- ⁶ National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practise Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Kidney Cancer. Version 2.2012.
- ⁷ Escudier B, Kataja V. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2010;21(Sup.5):137-139.
- ⁸ Canadian Kidney Cancer Forum 2011. Management of Kidney Cancer: Canadian Kidney Cancer Forum Consensus Update 2011. *CUAJ* 2012;6(1):16-22.
- ⁹ Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 61/2011 z dnia 27 czerwca 2011 r. w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej sorafenib” jako świadczenia gwarantowanego. <http://www.aotm.gov.pl> [21.11.2012 r.]
- ¹⁰ Rekomendacja nr 54/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 25 lipca 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „leczenie raka nerki przy wykorzystaniu produktu leczniczego Afinitor (ewerolimus)” (rozumianego jako wchodzącego w skład programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej). <http://www.aotm.gov.pl> [21.11.2012 r.]
- ¹¹ Rekomendacja nr 49/2011 w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej pazopanib” jako

świadczenia gwarantowanego realizowanego w ramach programu zdrowotnego. <http://www.aotm.gov.pl> [21.11.2012 r.]

¹² Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2012 r.

<http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=m111111&ms=&ml=pl&mi=&mx=0&mt=&my=26&ma=030967> [21.11.2012 r.].

¹³ Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 z późn. zmianami).

¹⁴ Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Dostępne na: www.cochrane-handbook.org.

¹⁵ Jadad AR, Moore RA, Carroll D i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17:1-12.

¹⁶ Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.0. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2008.

¹⁷ Coppin C, Kollmannsberger C, Le L, Porzsolt F, Wilt TJ. Targeted therapy for advanced renal cell cancer (RCC): a Cochrane systematic review of published randomised trials. *BJU Int*. 2011 Nov;108(10):1556-63.

¹⁸ Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. *Quality of Reporting of Meta-analyses*. *Lancet* 1999; 354:1896-900.

¹⁹ Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Medicine* 2009; 6(7): e1000097.

²⁰ Rini BI, Escudier B, Tomczak P, Kaprin A, Szczylik C, Hutson TE, Michaelson MD, Gorbunova VA, Gore ME, Rusakov IG, Negrier S, Ou YC, Castellano D, Lim HY, Uemura H, Tarazi J, Cella D, Chen C, Rosbrook B, Kim S, Motzer RJ. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2011 Dec 3;378(9807):1931-9.

²¹ Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, Negrier S, Chevreau C, Solska E, Desai AA, Rolland F, Demkow T, Hutson TE, Gore M, Freeman S, Schwartz B, Shan M, Simantov R, Bukowski RM; TARGET Study Group. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007 Jan 11;356(2):125-34.

²² Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, Grünwald V, Thompson JA, Figlin RA, Hollaender N, Urbanowitz G, Berg WJ, Kay A, Lebwohl D, Ravaud A; RECORD-1 Study Group. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet*. 2008 Aug 9;372(9637):449-56

²³ Wiederkehr D, CJ Howe et al. Abstract P-7131: Overall survival among metastatic renal cell carcinoma patients corrected for crossover using inverse probability of censoring weights: analyses from the everolimus phase III trial. *European Journal of Cancer Supplements*. 2009; 7(2): 432.

[REDACTED]

²⁵ EMEA. <http://www.ema.europa.eu/> [dostęp: 03.11.2012 r.]

²⁶ FDA. <http://www.fda.gov/> [dostęp 03.11.2012 r.]

²⁷ URPL. <http://www.urpl.gov.pl/> [dostęp 03.11.2012 r.]

²⁸ Rixe O, Bukowski RM, Michaelson MD, Wilding G, Hudes GR, Bolte O, Motzer RJ, Bycott P, Liao KF, Freddo J, Trask PC, Kim S, Rini BI. Axitinib treatment in patients with cytokine-refractory metastatic renal-cell cancer: a phase II study. *Lancet Oncol*. 2007 Nov;8(11):975-84.

²⁹ Trask PC, Bushmakin AG, Cappelleri JC, Bycott P, Liao K, Kim S. Health-related quality of life during treatment for renal cell carcinoma: results from a phase II study of axitinib. *Acta Oncol*. 2008;47(5):843-51.

³⁰ Rini BI, Wilding G, Hudes G, Stadler WM, Kim S, Tarazi J, Rosbrook B, Trask PC, Wood L, Dutcher JP. Phase II study of axitinib in sorafenib-refractory metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2009 Sep 20;27(27):4462-8.

³¹ Tomita Y, Uemura H, Fujimoto H, Kanayama HO, Shinohara N, Nakazawa H, Imai K, Umeyama Y, Ozono S, Naito S, Akaza H; Japan Axitinib Phase II Study Group. Key predictive factors of axitinib (AG-013736)-induced proteinuria and efficacy: a phase II study in Japanese patients with cytokine-refractory metastatic renal cell Carcinoma. *Eur J Cancer*. 2011 Nov;47(17):2592-602.

³² Daimon M, Kato T, Kaino W, Takase K, Karasawa S, Wada K, Kameda W, Susa S, Oizumi T, Tomita Y, Kato T. Thyroid dysfunction in patients treated with tyrosine kinase inhibitors, sunitinib, sorafenib and axitinib, for metastatic renal cell carcinoma. *Jpn J Clin Oncol*. 2012 Aug;42(8):742-7.

- ³³ Mukohara T, Nakajima H, Mukai H, Nagai S, Itoh K, Umeyama Y, Hashimoto J, Minami H. Effect of axitinib (AG-013736) on fatigue, thyroid-stimulating hormone, and biomarkers: a phase I study in Japanese patients. *Cancer Sci.* 2010 Apr;101(4):963-8.
- ³⁴ Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Staehler M, Negrier S, Chevreau C, Desai AA, Rolland F, Demkow T, Hutson TE, Gore M, Anderson S, Hofilena G, Shan M, Pena C, Lathia C, Bukowski RM. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *J Clin Oncol.* 2009 Jul 10;27(20):3312-8.
- ³⁵ Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, Grünwald V, Thompson JA, Figlin RA, Hollaender N, Kay A, Ravaud A; RECORD-1 Study Group. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma : final results and analysis of prognostic factors. *Cancer.* 2010 Sep 15;116(18):4256-65.
- ³⁶ Di Lorenzo G, Porta C, Bellmunt J, Sternberg C, Kirkali Z, Staehler M, Joniau S, Montorsi F, Buonerba C. Toxicities of targeted therapy and their management in kidney cancer. *Eur Urol.* 2011 Apr;59(4):526-40.
- ³⁷ Wu S, Chen JJ, Kudelka A, Lu J, Zhu X. Incidence and risk of hypertension with sorafenib in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2008 Feb;9(2):117-23.
- ³⁸ Nexavar. Charakterystyka produktu leczniczego.
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000690/WC500027704.pdf [dostęp 09.11.2012 r.]
- ³⁹ Afinitor. Charakterystyka produktu leczniczego.
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001038/WC500022814.pdf [dostęp 09.11.2012 r.]
- ⁴⁰ National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practise Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Kidney Cancer. Version 2.2012.
- ⁴¹ NICE. Guidance in development. Renal cell carcinoma (advanced) - axitinib [ID518]
<http://guidance.nice.org.uk/TA/Wave0/616> [08.12.2011]
- ⁴² Atkins D, Best D, Briss PA i wsp.; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2004 19;328:1490.
- ⁴³ Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J i wsp. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228-47.
- ⁴⁴ Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA i wsp. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors (RECIST Guidelines). *J Natl Cancer Inst* 2000;92:205-16.

- ⁴⁵ Senkus-Konefka E. Nowe kryteria odpowiedzi na leczenie w przypadku guzów litych. Zmodyfikowane zalecenia RECIST (wersja 1.1). *Medycyna Praktyczna Onkologia* 2009;03.
- ⁴⁶ ECOG Performance Status. http://ecog.dfc.harvard.edu/general/perf_stat.html [stan na 21.11.2012].
- ⁴⁷ 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;5:649-55.
- ⁴⁸ D.A. Karnofsky, J.H. Burchenal: *The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer*. [w] C.M. MacLeod: *Evaluation of Chemotherapeutic Agents*. Columbia Univ. Press, 196 (1949).
- ⁴⁹ Andrzej Szczeklik. *Choroby wewnętrzne. Przyczyny, rozpoznanie i leczenie, tom I*. Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, 2005.
- ⁵⁰ Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, Russo P, Mazumdar M. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002;20:289-296.
- ⁵¹ Motzer RJ, Bacik J, Schwartz LH, Reuter V, Russo P, Marion S, Mazumdar M. Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2004 Feb 1;22(3):454-63.
- ⁵² Heng DY, Xie W, Regan MM, Warren MA, Golshayan AR, Sahi C, Eigl BJ, Ruether JD, Cheng T, North S, Venner P, Knox JJ, Chi KN, Kollmannsberger C, McDermott DF, Oh WK, Atkins MB, Bukowski RM, Rini BI, Choueiri TK. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol*. 2009 Dec 1;27(34):5794-9.
- ⁵³ 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 Apr;4(4):191-9.
- ⁵⁴ Cella D, Li JZ, Cappelleri JC, Bushmakina A, Charbonneau C, Kim ST, Chen I, Motzer RJ. 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 Aug 1;26(22):3763-9.
- ⁵⁵ Cella D, Yount S, Brucker PS, Du H, Bukowski R, Vogelzang N, Bro WP. Development and validation of a scale to measure disease-related symptoms of kidney cancer. *Value Health*. 2007 Jul-Aug;10(4):285-93.

- ⁵⁶ Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, Filiberti A, Flechtner H, Fleishman SB, de Haes JC, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst.* 1993 Mar 3;85(5):365-76.
- ⁵⁷ Arraras Urdaniz JI, Villafranca Iturre E, Arias de la Vega F, Domínguez Domínguez MA, Lainez Milagro N, Manterola Burgaleta A, Martínez Lopez E, Romero Rojano P, Martínez Aguillo M. The eortc quality of life questionnaire QLQ-C30 (version 3.0). Validation study for Spanish prostate cancer patients. *Arch Esp Urol.* 2008 Oct;61(8):949-54.
- ⁵⁸ Bernert S., Fernández A., Haro J.M. i wsp. Comparison of different valuation methods for population health status measured by the EQ-5D in three european countries. *Value in Health* 2009; 12 (5): 750-758.
- ⁵⁹ Walters SJ, Brazier JE. Comparison of the minimally important difference for two health state utility measures: EQ-5D and SF-6D. *Qual Life Res.* 2005 Aug;14(6):1523-32.
- ⁶⁰ Golicki D, Jakubczyk M, Niewada M, Wrona W, Busschbach JJ. Valuation of EQ-5D health states in Poland: first TTO-based social value set in Central and Eastern Europe. *Value Health.* 2010;13(2):289-97.
- ⁶¹ Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (AOTM; kwiecień 2009). www.aotm.gov.pl [03.10.2012].