

**TEMSYROLIMUS W LECZENIU
ZAAWANSOWANEGO RAKA
NERKOWOKOMÓRKOWEGO
U CHORYCH NIELECZONYCH
Z NIEKORZYSTNYM ROKOWANIEM**

ANALIZA KLINICZNA

Wersja 1.3



Warszawa, 16 kwietnia 2013 r.

W dniu 16 kwietnia 2013 r. analiza kliniczna została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w Piśmie MZ-PLR-460-17712-11/JA/13 z dnia 10 kwietnia 2013 r.

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Pfizer Polska Sp. z o.o., która finansowała pracę. Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesu.

Spis treści

Indeks skrótów	6
Streszczenie.....	9
1. Cel analizy	14
2. Metodyka	14
2.1. Źródła danych	14
2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań	15
2.3. Strategia wyszukiwania.....	16
2.4. Selekcja odnalezionych badań.....	17
2.5. Ocena jakości badań.....	18
2.6. Analiza statystyczna.....	18
3. Badania włączone na podstawie przeglądu systematycznego	21
3.1. Charakterystyka włączonych badań wtórnych – przeglądów systematycznych 24	
3.1.1. Wyniki i wnioski z przeglądów systematycznych.....	24
3.2. Badania pierwotne	26
3.2.1. Metodyka włączonych badań.....	26
3.2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów.....	27
3.3. Charakterystyka uczestników badania	28
3.4. Stosowane interwencje	29
3.5. Punkty końcowe	31

4. Ocena skuteczności leków	32
4.1. Porównanie skuteczności temsyrolimusu i interferonu alfa-2a.....	32
4.1.1. Przeżycie całkowite (OS)	34
4.1.2. Zgony	37
4.1.3. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	37
4.1.4. Progresja choroby.....	40
4.1.5. Czas do niepowodzenia leczenia (TTF).....	41
4.1.6. Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR).....	42
4.1.7. Korzyść kliniczna (CBR)	43
4.1.8. Jakość życia (QoL) i lata życia skorygowane o jakość (QALY).....	43
4.2. Podsumowanie oceny skuteczności.....	46
4.2.1. Ocena jakości badań	49
5. Ocena bezpieczeństwa leków	53
5.1. Występowanie działań niepożądanych w dowolnym stopniu nasilenia	53
5.2. Występowanie działań niepożądanych w III i IV stopniu nasilenia	55
5.3. Występowanie działań niepożądanych w dowolnym stopniu nasilenia związanych ze stosowaną terapią.....	57
5.4. Występowanie działań niepożądanych w III i IV stopniu nasilenia związanych ze stosowaną terapią.....	59
5.5. Wcześniejsze zakończenie leczenia	62
5.6. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa temsyrolimusu na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego	63

5.7. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa temsyrolimusu na podstawie danych ze stron internetowych FDA i WHO	65
 	66
5.9. Podsumowanie oceny bezpieczeństwa.....	108
5.9.1. Ocena jakości danych z badań	109
6. Ograniczenia	126
7. Wyniki i wnioski końcowe	126
8. Dyskusja	128
9. Załączniki.....	130
9.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne	130
9.2. Szczegółowe wyniki strategii wyszukiwania	131
9.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	132
9.4. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy	134
9.5. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych włączonych do analizy skuteczności i bezpieczeństwa	145
9.6. Skale oceny jakości badań.....	149
9.7. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów z analizy głównej	153
9.8. Skala Karnofsky'ego	155
10. Spis tabel	156
11. Spis rysunków.....	160
12. Bibliografia	161

Indeks skrótów

Skrót	Objaśnienie
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
ASCO	ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i> – Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
AST	aminotransferaza asparaginianowa
CBR	ang. <i>clinical benefit rate</i> – korzyść kliniczna
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach Cochrane Library
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
dl	decylitr
ECCO	ang. <i>European Cancer Organization</i> – europejska organizacja zajmująca się tematyką nowotworów
ESMO	ang. <i>European Society of Medical Oncology</i> – Europejskie Towarzystwo Onkologii Medycznej
EMA	European Medicines Agency – Europejska Agencja Leków
EQ-5D	ang. <i>The EuroQol Group 5-Dimension Self-Report Questionnaire score</i> – kwestionariusz składający się z pytań dotyczących pięciu stanów zdrowia
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GRADE	ang. <i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – hazard względny
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ITT	ang. <i>intention to treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
i.v.	ang. <i>intravenous</i> – dożylny
kg	kilogram
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
MedDRA	ang. <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> – słownik ujednoliconej terminologii medycznej
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
mg	miligramy
mmol	milimole
mRCC	ang. <i>metastatic renal cell carcinoma</i> – przerzutowy rak nerkowokomórkowy
n/d	nie dotyczy

Skrót	Objaśnienie
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
NNH	ang. <i>number needed-to-harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NOS	ang. <i>Newcastle-Ottawa Scale</i> – kwestionariusz do oceny badań nierandomizowanych
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
ORR	ang. <i>objective response rate</i> – obiektywna odpowiedź na leczenie
OS	ang. <i>overall survival</i> – przeżycie całkowite
QoL	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia
QALY	ang. <i>quality-adjusted life year</i> – lata życia skorygowane o jakość
Q-TWIST	ang. <i>quality-adjusted time without symptoms or toxicity</i> – inaczej QALY, czyli lata życia skorygowane o jakość
Peto OR	ang. <i>Peto odds ratio</i> - iloraz szans obliczony metodą <i>Peto</i>
PFS	ang. <i>progression-free survival</i> – przeżycie wolne od progresji choroby
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PSUR	ang. <i>Periodic Safety Update Report</i> – okresowy raport o bezpieczeństwie
RCC	ang. <i>renal cell carcinoma</i> – rak nerkowokomórkowy
RECIST	ang. <i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumours</i> – kryteria odpowiedzi na leczenie w przypadku guzów litych
REL	ang. <i>relapse</i> – okres od progresji choroby do zgonu lub do czasu zakończenia zbierania danych z badania
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RSI	ang. <i>The Reference Safety Information</i> – referencyjny dokument dotyczący bezpieczeństwa
s.c.	ang. <i>subcutaneous</i> – podskórny
TOX	ang. <i>toxicity</i> – czas, w którym występowało u chorego co najmniej jedno poważne lub zagrażające życiu działanie niepożądane (działanie niepożądane w 3 i 4 stopniu nasilenia) i jednocześnie nie występowała progresja choroby
TTF	ang. <i>time to treatment failure</i> – czas do niepowodzenia leczenia
TWIST	ang. <i>time without symptoms or toxicity</i> – długość przeżycia bez progresji choroby i poważnych działań niepożądanych
VAS	ang. <i>visual analogue scale</i> – wizualna skala analogowa

Skrót	Objaśnienie
URPLWiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia

Streszczenie

CEL

Celem raportu była analiza skuteczności i bezpieczeństwa temsyrolimusu w porównaniu z interferonem alfa stosowanych w leczeniu chorych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (RCC, ang. renal cell carcinoma) z niekorzystnym rokowaniem.

METODYKA

Przegląd systematyczny został wykonany zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) opublikowanymi Zarządzeniem Nr 1/2010 Prezesa AOTM z dnia 4 stycznia 2010 r., *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.*) oraz zasadami przedstawionymi w „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”, wersja 5.1.0. Przeprowadzono wyszukiwanie badań pierwotnych i wtórnych w trzech głównych bazach medycznych: MEDLINE, EMBASE oraz Cochrane Library, a także dodatkowych bazach, zalecanych przez AOTM. Do analizy klinicznej zostały włączane badania spełniające kryteria włączenia zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe, metodyka).

WYNIKI

Do analizy klinicznej włączono 1 badanie randomizowane, prospektywne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania temsyrolimusu z interferonem alfa-2a (*Hudes 2007*) i 5 publikacji (*De Souza 2007, Zbrozek 2010, Yang 2010, Bellmunt 2008, Lee 2012*) przedstawiające wyniki dla grupy chorych z tego badania. W publikacji *De Souza 2007*, a następnie *Lee 2012* przedstawiono aktualne wyniki z badanie *Hudes 2007*. W publikacjach *Zbrozek 2010* i *Yang 2010*

podano dane dotyczące jakości życia dla chorych z włączonego badania. Natomiast w publikacji *Bellmunt 2008* przedstawiono działania niepożądane związane ze stosowanym leczeniem.

Podczas przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono 7 publikacji opisujących 5 przeglądów systematycznych: *Gomez-Fernandez 2012*, *Coppin 2008*, *Coopin 2011a*, *Coppin 2011b*, *Thompson 2010*, *Delea 2012* oraz *Mills 2009*.

W dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa wykorzystano dodatkowo dane uzyskane z [REDACTED]

[REDACTED] *Charakterystyki Produktu Leczniczego Torisel®*, danych ze strony FDA (ang. *Food and Drug Administration*) oraz Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organization*).

Skuteczność kliniczna

Na podstawie danych z badania *Hudes 2007* wykazano, że temsyrolimus wydłuża całkowite przeżycie (OS) o 3,6 miesiąca (MD=3,60, 95% CI: 1,15; 6,05) oraz zmniejsza ryzyko zgonu o 27% (HR=0,73, 95% CI: 0,58; 0,92) względem wyników uzyskanych w grupie leczonej interferonem alfa-2a. Ponadto terapia temsyrolimusem powoduje wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) ocenianego przez badacza o 1,9 miesiąca (MD=1,90, 95% CI: 1,09; 2,71) oraz według niezależnego komitetu badawczego o 2,4 miesiąca (MD=2,40, 95% CI: 0,66; 4,14). Dodatkowo w badaniu *Hudes 2007* badano czas do niepowodzenia leczenia, który był dłuższy w grupie badanej o 1,9 miesiąca w porównaniu z grupą kontrolną (MD=1,90; 95% CI: 1,68; 2,12) oraz korzyść kliniczną, która została zaobserwowana u większej liczby chorych leczonych temsyrolimusem niż interferonem alfa-2a (OR=2,56, 95% CI: 1,51; 4,36). Jedynie w przypadku obiektywnej odpowiedzi na leczenie nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między interwencją badaną a kontrolną (OR=2,03, 95% CI: 0,82; 5,02).

Ponadto wyniki hazardu względnego dla OS i PFS podano w publikacji *De Souza 2007*. Na ich podstawie stwierdzono, iż interwencja badana zmniejsza ryzyko zgonu

o 22% (HR=0,78, 95% CI: 0,63; 0,97) oraz progresji choroby o 26% (HR=0,74, 95%CI: 0,60; 0,90) w porównaniu do interferonu alfa-2a.

Na podstawie wyników najnowszej publikacji *Lee 2012* uznano, że szansa wystąpienia jednego zgonu w okresie obserwacji wynoszącym 17,9 miesięcy (mediana) w grupie badanej jest 1,11 razy większa niż w grupie leczonej interferonem alfa-2a (różnica ta nie jest istotna statystycznie). Z kolei szansa wystąpienia progresji choroby w grupie badanej stanowi 76% tej szansy w grupie przyjmującej interferon alfa-2a (różnica również nie jest istotna statystycznie). Natomiast na podstawie wyników hazardu względnego dla OS i PFS stwierdzono, że temsyrolimus zmniejsza ryzyko zgonu o 24% (HR=0,76, 95% CI: 0,60; 0,95) oraz progresji choroby 30% (HR=0,70; 95% CI: 0,58; 0,86) w porównaniu do grupy leczonej za pomocą interferonu alfa-2a.

Dodatkowo, w publikacji *Lee 2012* zaobserwowano, że wzrost poziomu cholesterolu wpływa na przeżycie całkowite (OS). Z kolei wzrost poziomu trójglicerydów i glukozy nie ma wpływu na ten parametr u chorych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym. Wykazano również, że zastosowanie terapii za pomocą temsyrolimusu powoduje istotne statystycznie zwiększenie poziomu cholesterolu względem wartości początkowej. Pomimo tego faktu wykazano, że leczenie temsyrolimusem, uwzględniając zmiany w poziomie cholesterolu w trakcie trwania badania oraz wartości początkowej cholesterolu, nie jest związane z dodatkową korzyścią kliniczną w postaci wydłużenia przeżycia całkowitego.

W publikacji *Yang 2010* wykazano, iż jakość życia w grupie chorych leczonych temsyrolimusem była wyższa niż w grupie otrzymującej interferon alfa-2a. Różnica ta była istotna statystycznie. Z kolei w publikacji *Zbrozek 2010* obliczono QALY (ang. *quality-adjusted life year* – lata życia skorygowane o jakość), które u chorych w grupie badanej wyniosło 7 miesięcy, natomiast w grupie interferonu alfa-2a – 5,6 miesiąca.

W odnalezionych 7 publikacjach opisujących 5 przeglądów systematycznych: *Gomez-Fernandez 2012*, *Coppin 2008*, *Coppin 2011a*, *Coppin 2011b*, *Thompson 2010*, *Delea 2012* oraz *Mills 2009* zawarto wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa

dla temsyrolimusu stosowanego w leczeniu raka nerkowokomórkowego u chorych z niekorzystnym rokowaniem. Wyniki przedstawione w tych opracowaniach są zgodne z tymi znajdującymi się w niniejszej analizie. W przeglądach analizowano wyniki z badania *Hudes 2007*.

Bezpieczeństwo

W badaniu *Hudes 2007* analizowano występowanie wszystkich działań niepożądanych bez względu na stosowaną terapię. Do działań niepożądanych w dowolnym stopniu nasilenia, które występowały istotnie statystycznie częściej w grupie temsyrolimusu, należały: wysypka; ból; hiperlipidemia; infekcje; obrzęk obwodowy; hiperglikemia; kaszel; hipercholesterolemia; gorączka oraz zapalenie błony śluzowej jamy ustnej. Natomiast w grupie otrzymującej interferon alfa-2a statystycznie istotnie częściej występowały astenia; anoreksja; wymioty; dreszcze i leukopenia.

Do działań niepożądanych w stopniu III i IV, które istotnie statystycznie częściej występowały w grupie temsyrolimusu należały wysypka i hiperglikemia, a w grupie interferonu alfa-2a: leukopenia i astenia.

W publikacji *Bellmunt 2008* przedstawiono wyniki częstości występowania działań niepożądanych związanych bezpośrednio ze stosowanym leczeniem. Istotnie statystycznie częściej w grupie leczonej temsyrolimusem, w dowolnym stopniu nasilenia zaobserwowano: hipertriglicydemię, hipercholesteremię, hiperglikemię, hipofosfatemię, anemię, podwyższony poziom kreatyniny, wysypkę i trądzik. W grupie otrzymującej interferon alfa-2a stwierdzono, iż istotnie statystycznie częściej wystąpiła leukopenia.

Natomiast analizując działania niepożądane związane ze stosowanym leczeniem w stopniu III i IV wykazano, iż w grupie temsyrolimusu istotnie statystycznie częściej wystąpiła hiperglikemia, a w grupie interferonu alfa-2a leukopenia i astenia.

Na podstawie analizy wyników dotyczących powodów wcześniejszego zakończenia leczenia stwierdzono, że w grupie z interferonem alfa-2a więcej chorych zakończyło terapię z przyczyn innych niż progresja choroby w porównaniu do chorych

otrzymujących temsyrolimus. U pacjentów leczonych interferonem alfa-2a istotnie statystycznie częściej przerwano leczenie z powodu działań niepożądanych oraz znaczącego pogorszenia, natomiast w grupie z temsyrolimusem z powodu progresji choroby.

WNIOSKI

W wyniku porównawczej analizy skuteczności temsyrolimusu i interferonu alfa-2a wykonanej na podstawie badania *Hudes 2007*, publikacji *De Souza 2007*, *Yang 2010*, *Zbrozek 2010* oraz *Lee 2012* wykazano, iż w grupie leczonej temsyrolimusem zanotowano lepsze wyniki w: przeżyciu całkowitym (OS), przeżyciu wolnym od progresji choroby (PFS) ocenianym zarówno przez badacza jak i przez niezależny komitet badawczy, czasie do niepowodzenia leczenia (TTF), korzyści klinicznej (CBR), jakości życia (QoL) i latach skorygowanych o jakość życia (QALY).

W przypadku porównania profilu bezpieczeństwa obu leków w badaniu *Hudes 2007* i publikacji *Bellmunt 2008* zaobserwowano częstsze występowanie działań niepożądanych w grupie temsyrolimusu w dowolnym stopniu nasilenia. Natomiast uwzględniając jedynie działania niepożądane w III i IV stopniu nasilenia stwierdzono, iż temsyrolimus wywołuje mniej działań niepożądanych. Należy jednak wyraźnie podkreślić, iż w chorobach nowotworowych działania niepożądane stanowią nieodzowny element terapii, a kluczowym celem leczenia jest przedłużenie życia pacjenta oraz opóźnienie postępu choroby.

Ze względu, iż temsyrolimus jest jedyną technologią medyczną o potwierdzonej skuteczności w leczeniu chorych na raka nerkowokomórkowego o niekorzystnym rokowaniu zasadne jest stosowanie tego leku w praktyce klinicznej i rozpoczęcie finansowania go ze środków publicznych w ramach *Programu lekowego leczenia temsyrolimusem zaawansowanego raka nerkowokomórkowego w grupie chorych o niekorzystnym rokowaniu*.

1. Cel analizy

Celem raportu jest porównawcza analiza skuteczności i bezpieczeństwa temsyrolimusu z wybranym w ramach *Analizy Problemu Decyzyjnego* [6] komparatorem – interferonem alfa, stosowanym w leczeniu I rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (RCC, ang. *renal cell carcinoma*) u chorych z niekorzystnym rokowaniem.

2. Metodyka

Podstawą przeprowadzenia analizy klinicznej jest przegląd systematyczny. Przegląd został wykonany zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznej (AOTM) opublikowanymi Zarządzeniem Nr 1/2010 Prezesa AOTM z dnia 4 stycznia 2010 r. [1], *Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.* [15] oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0 [8]. Problem zdrowotny został opisany w oddzielnym dokumencie stanowiącym *Analizę Problemu Decyzyjnego* [6], w którym określono polską praktykę kliniczną leczenia chorych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym z niekorzystnym rokowaniem. Wybrano także potencjalne komparatory oraz scharakteryzowano populację docelową.

2.1. Źródła danych

Zgodnie z wytycznymi AOTM w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych, przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

- MEDLINE (z wykorzystaniem wyszukiwarki Pubmed);
- EMBASE (z wykorzystaniem wyszukiwarki Embase);
- The Cochrane Library.

Dodatkowo przeszukano bazę Centre for Reviews and Dissemination (CRD) oraz rejestry badań klinicznych: National Institutes of Health i Current Controlled Trials Register.

[5]. (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków), WHO (ang. *World Health Organization* – Światowa Organizacja Zdrowia), w tym *The Uppsala Monitoring Centre* oraz *Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych* (URPLWMIpB).

Ponadto przeszukano odniesienia bibliograficzne, zawarte w publikacjach dotyczących badań klinicznych.

2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej zostały włączane badania spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe, metodyka).

Kryteria włączenia badań:

- **populacja:** chorzy z rakiem nerkowokomórkowym o niekorzystnym rokowaniu, wcześniej nieleczeni;
- **interwencja:** temsyrolimus (dawkowanie zgodne z *Charakterystyką produktu leczniczego Torisel[®]*);
- **komparator:** interferon alfa w tym również jego podtypy interferon alfa-2a i interferon alfa-2b (dawkowanie zgodne z charakterystykami produktów leczniczych zawierających interferon alfa);
- **punkty końcowe:** wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe, m.in. całkowite przeżycie, jakość życia chorych, czas wolny do progresji choroby, odpowiedź na leczenie;
- **metodyka:**
 - badania wtórne: przeglądy systematyczne¹ spełniające kryterium populacji i interwencji (zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać*

¹ przeglądy spełniające kryteria Cook'a [4]. Konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 kryteriów: sprecyzowane pytanie badawcze, przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania, predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia dla badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy, ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań

analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [15]) i metaanalizy; publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim;

- o badania pierwotne: badania eksperymentalne (ocena skuteczności klinicznej), badania obserwacyjne (ocena skuteczności rzeczywistej i ocena bezpieczeństwa), badania dwuramienne, badania wtórne takie jak: przeglądy systematyczne i wykonane metaanalizy, badania bezpośrednio porównujące badaną interwencję z komparatorem, publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim;

Kryteria wykluczenia badań:

- **populacja:** niezgodna z kryteriami włączenia;
- **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- **komparatory:** niezgodne z założeniem przyjętym w *Analizie Problemu Decyzyjnego* [6], inne niż wyżej wymienione;
- **punkty końcowe:** nieistotne dla pacjenta (surogaty), m.in. farmakokinetyka, farmakodynamika itp.;
- **metodyka:** przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków tzw. *case-series*, opracowania pogładowe.

2.3. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (chorzy z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym) oraz interwencji badanej (temsylolimus). Ze względu, iż szukano badań bezpośrednio porównujących temsylolimus z interferonem alfa, w strategii nie zastosowano zapytań związanych z komparatorem. W celu odnalezienia słów stanowiących

synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

W bazie CRD zastosowano szeroką strategię wykorzystując jedynie nazwę substancji czynnej interwencji badanej.

Na stronach EMA, FDA, WHO w tym Uppsala Monitoring Centre oraz URPLWMI BP zastosowano także czułą strategię, wykorzystując jedynie nazwy substancji czynnej interwencji badanej.

W rejestrach badań klinicznych szukano jedynie badań niezakończonych i planowanych dla temsyrolimusu, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się wyłącznie do tego leku. Jedynie w przypadku bazy *National Institutes of Health*, ze względu na zbyt dużą liczbę trafień dla badań przeprowadzonych na innej niż analizowana populacji, zastosowano zapytania odnoszące się do leku i problemu zdrowotnego.

Zakładanym wynikiem przeglądu było zidentyfikowanie badań porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo temsyrolimusu z interferonem alfa.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 9.2, natomiast strategię baz dodatkowych w załączniku 9.3.

2.4. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych MEDLINE, EMBASE i Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (■■■■■). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (■■■) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych powyżej (rozdział 2.2).

2.5. Ocena jakości badań

Badania randomizowane oceniane są w skali Jadad [9]. W załączniku przedstawiono jej wzór (Tabela 59). Badania nierandomizowane jednoramienne zostaną ocenione w skali zaproponowanej przez NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) [14] (Tabela 61). Natomiast badania nierandomizowane z grupą kontrolną będą oceniane skalą NOS (ang. *Newcastle-Ottawa Scale*) [16] (Tabela 62). Dodatkowo, wpływ jakości badań na wyniki poszczególnych punktów końcowych zostanie oceniony w skali GRADE [7] (Tabela 60) – wyniki tej oceny zostały przedstawione w rozdziałach 4.2.1 i 5.9.1.

Krytyczną analizę badań włączonych do przeglądu systematycznego przedstawiono w załączniku .

2.6. Analiza statystyczna

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz wybranych komparatorów porównano wykorzystując programy RevMan 5.1 oraz Microsoft Excel 2007. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie bądź brak analizowanego zdarzenia) obliczano iloraz szans (**OR**, ang. *odds ratio*) oraz 95% przedział ufności. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto OR*, ang. *Peto odds ratio*). Do porównań parametrów ciągłych (np. czas wolny od progresji) wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (**MD**, ang. *mean difference*) oraz przedział ufności 95%. W analizie przedstawiono wyniki dla parametru HR (**HR**, ang. *hazard ratio*)² w przypadku gdy zostały one podane w badaniach.

W publikacjach dotyczących badań klinicznych często przedstawiane są jedynie wartości median, brakuje natomiast wartości średnich. W takich sytuacjach, aby wyliczyć wartości średnie niezbędne są szczegółowe dane dotyczące poszczególnych wyników dla każdego badanego chorego z osobna. Jednak takie

² Interpretacyjnie parametr HR jest zbliżony do parametru iloraz szans (OR). Hazard względny stosuje się przede wszystkim do danych uciętych, tj. takich, dla których nie posiada się wszystkich obserwacji (np. badamy szansę wystąpienia progresji choroby, a w momencie zakończenia badania progresja ta nie wystąpiła u wszystkich pacjentów).

dane nie są zwykle dostępne, w przypadku wyników, które zostały przedstawione tylko w postaci median, jako najlepszy estymator średniej w analizie przyjęto wartość mediany i obliczano MD jako różnice median.

Parametr bezwzględny **RD** (ang. *risk difference* – różnica ryzyka) i parametr **NNT** (ang. *number needed-to-treat* – liczba pacjentów, którym trzeba podać daną interwencję przez określony czas, aby uzyskać u jednego chorego dodatkowy korzystny punkt końcowy) obliczano, gdy parametr względny OR był istotny statystycznie. W przypadku działań niepożądanych lub punktów niekorzystnych zamiast NNT interpretowano wyniki z wykorzystaniem parametru **NNH** (ang. *number needed-to-harm* – liczba pacjentów, u których podanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego). Wartości NNT/NNH wraz z przedziałami ufności zostały zaokrąglone w górę.

Do oceny różnic częstości występowania zdarzeń wykorzystano wskaźnik OR. Brak statystycznie istotnych różnic stwierdzano, gdy przedział ufności 95% dla wskaźnika OR zawierał wartość 1.

Błąd standardowy różnicy średnich obliczano jako pierwiastek z sumy kwadratów błędów standardowych poszczególnych średnich. Brak istotności statystycznej różnicy średnich stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla różnicy średnich zawierał wartość 0.

Wartości odchyłeń standardowych wpisywanych do programu RevMan 5.1 odczytywano bezpośrednio z badań. W przypadku, gdy autorzy zamiast odchylenia standardowego podawali błąd standardowy, bądź przedział ufności 95%, odchylenie standardowe obliczano na podstawie powyższych danych. Błędy standardowe mnożono przez pierwiastek z liczby chorych, natomiast przedziały ufności 95% dzielono przez 3,92.

W przypadku, gdy stwierdzono istotne różnice w wynikach poszczególnych badań metaanalizę przeprowadzano metodą efektów losowych. Istotne różnice w wynikach badań identyfikowano na podstawie wartości statystyki I^2 w programie RevMan 5.1.

Istotną heterogeniczność wyników stwierdzano, gdy wartość I^2 przekraczała 50%. W przeciwnym wypadku metaanalizę przeprowadzano metodą efektów stałych.

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

Tabela 1.
Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Szansa wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent szansy w grupie kontrolnej
RR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Prawdopodobieństwo wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej
HR	Nie obliczany, podany w badaniu	Interpretacja zbliżona do RR
<i>Peto</i> OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym, w przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej	Interpretuje się jako liczbę chorych w grupie badanej, u których wystąpił efekt, przypadających na jednego chorego z grupy kontrolnej, u którego wystąpił efekt
RD	Gdy parametr względny OR był istotny statystycznie	Informuje o różnicy prawdopodobieństw wystąpienia zdarzenia w grupach badanej i kontrolnej
NNT	Gdy parametr względny OR i parametr bezwzględny RD były istotne statystycznie	Liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NNH	Gdy parametr względny OR i parametr bezwzględny RD były istotne statystycznie	Liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego

Źródło: opracowanie własne

3. Badania włączone na podstawie przeglądu systematycznego

W głównych bazach informacji medycznej (Cochrane Library, EMBASE, MEDLINE) odnaleziono 2 446 publikacji w formie tytułów i abstraktów. Dodatkowo przeszukano bazę CRD, EMA, FDA, WHO, URPLW MiPB, w których odnaleziono w sumie 401 publikacji. Natomiast w rejestrach badań klinicznych – National Institutes of Health i Current Controlled Trials Register odnaleziono 250 badań.

Ostatecznie w wyniku selekcji pełnych tekstów z baz MEDLINE, EMBASE i Cochrane Library do analizy włączono 1 badanie randomizowane, prospektywne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania temsyrolimusu z interferonem alfa-2a (*Hudes 2007* [25]) oraz dodatkowe 5 publikacji dotyczących tego badania (*Bellmunt 2008* [18], *Yang 2010* [29], *Zbrozek 2010* [30], *De Souza 2007* [22], *Lee 2012* [26]).

W badaniu *Hudes 2007* przedstawiono również wyniki dla grupy chorych otrzymujących temsyrolimus z interferonem alfa-2a. Jednak danych tych nie zaprezentowano, gdyż nie dotyczą celu analizy. W publikacji *De Souza 2007*, która jest dostępna jedynie w formie abstraktu, podano zaktualizowane wyniki dla dłuższego okresu obserwacji po zakończeniu leczenia w badaniu *Hudes 2007*. W publikacji *Lee 2012* przedstawiono najnowsze dane dla badania *Hudes 2007*. Pozostałe publikacje oparte są na grupie chorych z badania *Hudes 2007*, jednak w każdym z nich analizowany jest inny punkt końcowy. W publikacji *Bellmunt 2008*, przedstawiono działania niepożądane związane z zastosowaniem danej terapii wśród chorych włączonych do badania *Hudes 2007*. W publikacjach *Yang 2010* i *Zbrozek 2010* badano jakość życia pacjentów. W pierwszej z nich badano jakość życia (QoL) na podstawie kwestionariusza EQ-5D³ (ang. *The EuroQol Group 5-Dimension Self-Report Questionnaire score*) oraz skali VAS⁴ (ang. *visual analogue scale*). W drugiej

³ Kwestionariusz EQ-5D, ang. *The EuroQol Group 5-Dimension Self-Report Questionnaire score* – składa się z pytań związanych z pięcioma stanami dotyczącymi: ogólnej mobilności, samodzielności, codziennej aktywności, bólu/dyskomfortu i niepokoju/depresji

⁴ Skala VAS, ang. *visual analogue scale* – to wizualna skala analogowa, na podstawie której pacjent określa swój stan zdrowia od 0 do 100, gdzie 0 oznacza najgorszy stan zdrowia a 100 najlepszy

natomiast przedstawiono wyniki jakości życia opracowane jedynie na podstawie kwestionariusza EQ-5D oraz obliczono QALY (ang. *quality-adjusted life year* – lata życia skorygowane o jakość).

Odnaleziono także 7 publikacji opisujących 5 przeglądów systematycznych: *Gomez-Fernandez 2012* [24], *Coppin 2008* [19], *Coppin 2011a* [20], *Coppin 2011b* [21], *Thompson 2010* [28], *Delea 2012* [23] oraz *Mills 2009* [27] dotyczących stosowania temsyrolimusu w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego.

W dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa wykorzystano także dane uzyskane z okresowego raportu o bezpieczeństwie (PSUR, ang. *Periodic Safety Update Report*) [12], *Charakterystyki Produktu Leczniczego Torisel[®]* [2]⁵, danych ze strony FDA (ang. *Food and Drug Administration*) [5] oraz Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organization*) [17].

W wyniku przeszukania dodatkowych baz zidentyfikowano 3 publikacje spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego [24, 27, 28], które zostały wcześniej odnalezione w ramach przeszukiwania głównych baz informacji medycznej.

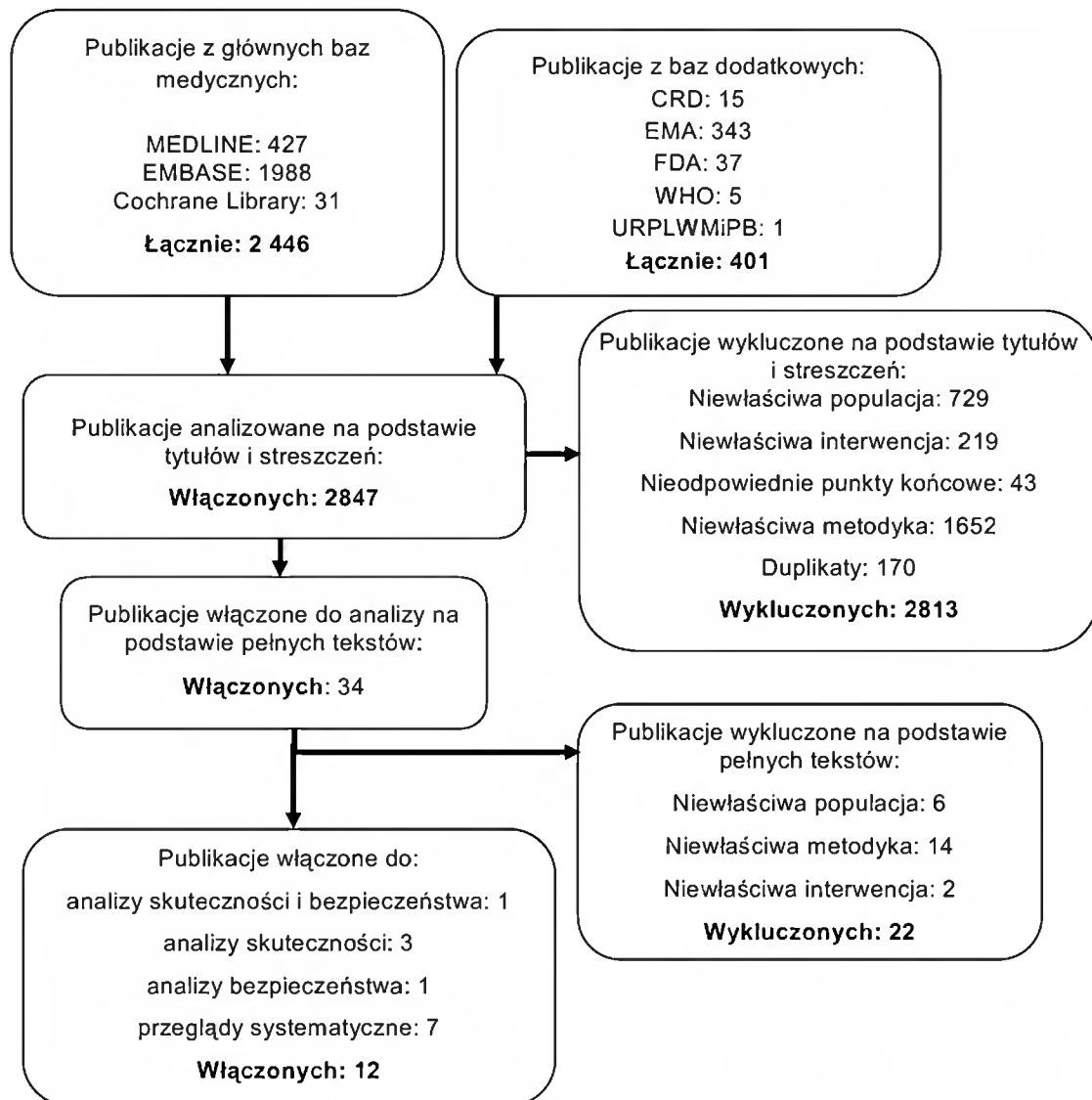
Ponadto w trakcie przeszukiwania rejestru badań klinicznych na stronie <http://www.clinicaltrial.gov> odnaleziono 1 zakończone (nieopublikowane) badanie kliniczne, w którym stosowano temsyrolimus chorych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (z wyjątkiem raka jasnokomórkowego). Na podstawie danych zamieszczonych na stronie rejestru badań klinicznych analitycy nie są w stanie ocenić czy populacją braną pod uwagę w tym badaniu stanowią chorzy z nowotworem o niekorzystnym rokowaniu [3]. Opis badania przedstawiono w załączniku 9.1.

Poszczególne etapy wyboru publikacji odnalezionych w głównych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 1). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,98, natomiast w trakcie wyboru

⁵ *Charakterystyka Produktu Leczniczego Torisel[®]* została odnaleziona na stronie EMA, nie jest dostępna na stronie URPLW MiPB

pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 9.7.

Rysunek 1.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [13].

3.1. Charakterystyka włączonych badań wtórnych – przeglądów systematycznych

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznych odnaleziono siedem publikacji opisujących 5 przeglądów systematycznych: *Gomez-Fernandez 2012* [24], *Coppin 2008* [19], *Coppin 2011a* [20], *Coppin 2011b* [21], *Thompson 2010* [28], *Delea 2012* [23] oraz *Mills 2009* [27]. W opracowaniu wtórnym *Coppin 2011b* [21] zawarto aktualizację wyników przeglądu systematycznego *Coppin 2008* [19] oraz *Coppin 2011a* [20]. Szczegółową charakterystykę przeglądów przedstawiono w rozdziale 9.3.

3.1.1. Wyniki i wnioski z przeglądów systematycznych

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki i wnioski autorów odnalezionych przeglądów, analizowano jedynie dane dla skuteczności i bezpieczeństwa temsyrolimusu w analizowanym wskazaniu. Na ich podstawie można wnioskować o znamiennej statystycznie przewadze temsyrolimusu względem interferonu względem czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) i przeżycia całkowitego (mediana czasu przeżycia całkowitego 7,3 miesiąca w grupie stosującej interferon oraz 10,9 miesiąca w grupie leczonej tymesyrolimusem). W uwzględnionych przeglądach ocena bezpieczeństwa stosowania temsyrolimusu była bardzo ograniczona. W jednym z przeglądów wykazano, iż terapia za pomocą temsyrolimusu wiąże się z ryzykiem rozwoju wysypki skórnej oraz zapalenia jamy ustnej u chorych z chorobami onkologicznymi (w tym z rakiem nerkowokomórkowym). W drugim wskazano natomiast, że ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w III lub IV stopniu nasilenia jest istotnie statystycznie niższe w grupie chorych stosujących temsyrolimus względem chorych stosujących interferon.

Tabela 2.
Wyniki i wnioski autorów odnalezionych przeglądów systematycznych

Przeгляд systematyczny	Wyniki I wnioski autorów przeglądów
<p><i>Coppin 2008</i> [19] <i>Coppin 2011a</i> [20] Aktualizacja – <i>Coppin 2011b</i> [21]</p>	<p>Przeгляд systematyczny <i>Coppin 2011b</i> dotyczy oceny skuteczności terapii celowanych stosowanych u chorych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym. Do przeglądu włączono 25 badań klinicznych, w których stosowano terapie celowane z wyjątkiem immunoterapii (zawierającej rekombinowane cytokiny). Spośród włączonych badań 2 dotyczyły zastosowania temsyrolimusu (jedno w którym porównywano dawki, drugie porównujące temsyrolimus w monoterapii oraz w terapii skojarzonej z interferonem względem interferonu).</p> <p>W przeglądzie tym wykazano, że dożylnie podanie temsyrolimusu u chorych wcześniej nieleczonych (I linia leczenia) z rakiem nerkowokomórkowym wydłuża medianę przeżycia całkowitego (interferon 7,3 miesiąca, temsyrolimus 10,9 miesiąca, $p=0,008$) w porównaniu do interferonu-alfa. Podobnie czas przeżycia wolny od progresji choroby był dłuższy u chorych stosujących temsyrolimus (3,8 miesiąca) niż u chorych stosujących interferon (1,9 miesiąca). Zaobserwowano również wyraźną redukcję ryzyka zgonu w przypadku postaci jasnokomórkowej raka nerkowokomórkowego.</p> <p>Działania niepożądane odnotowywane podczas stosowania temsyrolimusu są zróżnicowane jednak w dawce stosowanej w badaniu działania niepożądane o ciężkim nasileniu były obserwowane częściej u chorych stosujących interferon (78% w grupie interferonu oraz 67 % w grupie temsyrolimusu chorych doświadczyło co najmniej 1 działania niepożądanego w stopniu nasilenia III lub IV, $p=0,02$). Leki różniły się pod względem najczęściej raportowanych działań niepożądanych, w grupie stosującej interferon najczęściej zgłaszano występowanie astenii natomiast działaniami niepożądanymi najczęściej raportowanymi u chorych stosujących temsyrolimus były wysypka, obrzęk, zapalenie jamy ustnej. Zaktualizowane wyniki opublikowane w przeglądzie <i>Coppin 2011b</i> są zgodne z danymi umieszczonymi w przeglądzie systematycznym <i>Coopin 2008</i> oraz <i>Coppin 2011a</i> (potwierdzają wpływ inhibitorów mTOR w tym także temsyrolimusu na wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby oraz przeżycia całkowitego). W ramach aktualizacji nie odnaleziono nowych badań dotyczących zastosowania temsyrolimusu w analizowanym wskazaniu.</p>
<p><i>Delea 2012</i> [23]</p>	<p>W przeglądzie systematycznym <i>Delea 2012</i> przedstawiono dane odnośnie związku zastosowanego leczenia z przeżyciem wolnym od progresji choroby (PFS) oraz przetrwaniem całkowitym (OS) u chorych z rakiem nerkowokomórkowym. W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano i włączono do analizy 31 badań klinicznych.</p> <p>Odnaleziono 1 badanie dotyczące stosowania różnych dawek temsyrolimusu (25 mg, 75 mg, 250 mg) oraz 1 badanie porównujące temsyrolimus oraz terapię skojarzoną za pomocą temsyrolimusu i interferonu-alfa względem interferonu w analizowanym wskazaniu.</p> <p>W badaniu, w którym porównywano temsyrolimus względem interferonu wykazano istotną statystycznie przewagę temsyrolimusu w zakresie poprawy przeżycia całkowitego jak również czas przeżycia wolnego od progresji choroby.</p> <p>W przeglądzie nie analizowano danych odnośnie bezpieczeństwa ocenianych terapii.</p>
<p><i>Gomez-Fernandez 2012</i> [24]</p>	<p>Przeгляд systematyczny <i>Gomez-Fernandez 2012</i> dotyczy oceny częstości występowania wysypki skórnej oraz zapalenia jamy ustnej u chorych na różne nowotwory przyjmujących temsyrolimus. W wyniku przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano i włączono do analizy 10 badań (1 w którym porównywano dawki temsyrolimusu, 1 dla porównania temsyrolimusu oraz terapii skojarzonej temsyrolimus i interferon względem interferonu, pozostałe to badania jednoramienne).</p> <p>W ramach przeglądu dokonano metaanalizy danych z publikacji, w których oceniano bezpieczeństwo temsyrolimusu (tj. częstość występowania wysypki skórnej oraz zapalenia jamy ustnej) stosowanego w różnych nowotworach (m.in. raku nerkowokomórkowym, endometriem, neuroendokrynnym). Autorzy niniejszego przeglądu wykazali, że stosowanie temsyrolimusu wiąże się z ryzykiem rozwoju wysypki skórnej oraz zapalenia jamy ustnej u chorych z chorobami onkologicznymi (w tym z rakiem nerkowokomórkowym). Ryzyko rozwoju wysypki skórnej po podaniu temsyrolimusu jest niezależne od umiejscowienia nowotworu. Zaleca się monitorowanie bezpieczeństwa terapii oraz wczesną interwencję w celu zapobiegnięcia zwiększeniu stopnia nasilenia działania niepożądanego oraz suboptymalne dawkowanie.</p>

Przeгляд systematyczny	Wyniki i wnioski autorów przeglądów
Mills 2009 [27]	<p>W przeglądzie systematycznym <i>Mills 2009</i> oceniono skuteczność i bezpieczeństwo nowych terapii (bewacyzumabu, sorafenibu, sunitynibu oraz temsyrolimusu) w leczeniu chorych z przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym. Do opracowania włączono 7 publikacji (w tym 1 badanie porównujące temsyrolimus w monoterapii oraz w terapii skojarzonej z interferonem względem interferonu).</p> <p>U chorych, u których rozpoznano przerzutowego raka nerkowokomórkowego o niekorzystnym rokowaniu podanie temsyrolimusu wpływa na znaczące wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby (HR=0,69, 95% CI: 0,57; 0,85). Różnicę istotną statystycznie na korzyść temsyrolimusu wykazano również dla przeżycia całkowitego (HR=0,73, 95% CI: 0,58; 0,92).</p>
Thompson Coon 2010 [28]	<p>Do analizy włączono także przegląd systematyczny <i>Thompson Coon 2010</i> (raport HTA), w którym dokonano oceny skuteczności klinicznej i kosztowej bewacyzumabu skojarzonego z interferonem-alfa, sorafenibu tosylanu, sunitynibu, temsirolimusu w leczeniu chorych z zaawansowanym i/lub przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym. Do przeglądu systematycznego włączono 8 badań klinicznych (13 publikacji). Jedno z włączonych badań dotyczyło porównania temsyrolimusu w monoterapii oraz w terapii skojarzonej z interferonem względem interferonu.</p> <p>Wyniki niniejszego przeglądu wskazują, że temsyrolimus wydłuża czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) i przeżycia całkowitego (mediana przeżycia całkowitego dla temsyrolimusu wynosiła 10,9 miesięcy a dla interferony 7,3 miesiąca).</p>

Źródło: opracowanie własne

3.2. Badania pierwotne

3.2.1. Metodyka włączonych badań

Badanie *Hudes 2007* było badaniem randomizowanym, wieloośrodkowym, międzynarodowym. Nie podano liczby ośrodków biorących w nim udział.

Według skali Jadad zostało ono ocenione na 3 punkty (na 5 możliwych, Tabela 59), natomiast według klasyfikacji AOTM należy ono do grupy IIA (Tabela 63).

W badaniu najistotniejsze punkty końcowe zostały ocenione dla populacji ITT (ang. *intent-to-treat population* – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem). Do badania włączono 626 chorych, z czego 209 do grupy leczonej temsyrolimusem a 207 – interferonem alfa-2a. Pozostali chorzy (210) byli poddani terapii skojarzonej interferonem alfa-2a z temsyrolimusem (grupa ta nie jest przedmiotem analizy).

Mediana okresu leczenia dla interferonu alfa-2a wynosi 8 tygodni (zakres 1-124), dla temsyrolimusu 17 tygodni (zakres: 1-126).

Badanie *Hudes 2007* było sponsorowane przez Wyeth Research.

Tabela 3.
Metodyka badania włączonego do analizy – Hudes 2007

Badania	Hudes 2007
Randomizacja	tak
Podwójne zaślepienie	brak
Okres obserwacji	mediana okresu leczenia: dla interferonu alfa-2a: 8 tygodni (zakres 1-124), dla temsyrolimusu: 17 tygodni (zakres: 1-126)
Liczba chorych (ogółem)	626
Interwencja badana	temsyrolimus
Interwencja kontrolna	interferon alfa-2a
Punktacja Jadad	3
Klasyfikacja AOTM	IIA
Sponsor	Wyeth Research

Źródło: opracowanie własne na podstawie Hudes 2007 [25]

3.2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów

Do badania przedstawionego w publikacji *Hudes 2007* włączano chorych spełniających następujące kryteria:

- potwierdzony badaniem histologicznym zaawansowany rak nerkowokomórkowy (stopień IV bądź nawrót choroby);
- stan sprawności wg skali Karnofsky’ego 60 lub więcej;
- brak wcześniejszej terapii systemowej;
- możliwość pomiaru guza według kryteriów RECIST;
- odpowiedni poziom wydolności szpiku kostnego, nerek i wątroby, zdefiniowany jako poziom granulocytów obojętnochłonnych wynoszący co najmniej 1500/mm³, poziom płytek krwi co najmniej 100 000/mm³ i poziom hemoglobiny co najmniej 8 mg/dl;
- poziom kreatyniny nie wyższy niż 1,5 razy górnej granicy normy;
- poziom aminotransferazy asparaginianowej (AST) nie wyższy niż 3-krotność górnej granicy określającej normę (w przypadku przerzutów do wątroby nie wyższy niż 5-krotność);
- całkowity poziom bilirubiny nie wyższy niż 1,5 razy górnej granicy normy;

- poziom cholesterolu, badanego na czczo, nie wyższy niż 350 mg/dl (9,1 mmol na litr);
- poziom trójglicerydów nie wyższy niż 400 mg/dl (4,5 mmol na litr);
- pacjenci z przerzutami do mózgu byli również włączeni, jednak tylko w przypadku gdy ich stan neurologiczny był stabilny i jeżeli nie przyjmowali kortykosteroidów po wycięciu zmiany nowotworowej bądź po radioterapii;
- spełnienie co najmniej trzech z 6 następujących czynników rokowniczych:
 - upływanie mniej niż 1 roku od wstępnej diagnozy raka nerkowokomórkowego do randomizacji (rozpoczęcia leczenia);
 - wynik sprawności w skali Karnofsky’ego 60 lub 70 (skala przedstawiona w załączniku 9.8);
 - poziom hemoglobiny poniżej dolnej granicy normy;
 - skorygowane stężenie wapnia powyżej 10 mg/dl (2,5 mmol/l);
 - poziom dehydrogenazy mleczanowej powyżej 1,5 raza górnej granicy normy;
 - więcej niż jeden narząd objęty przerzutami.

W tekście publikacji nie podano kryteriów wykluczenia.

3.3. Charakterystyka uczestników badania

W badaniu wzięło udział 626 pacjentów – 209 w grupie temsyrolimus i 207 w grupie interferonu alfa-2a, a pozostali w grupie temsyrolimusu skojarzonego z interferonem alfa-2a. Mediana wieku w grupie temsyrolimusu wynosiła 58 lat (zakres 32-81), a w grupie interferonu alfa-2a – 60 lat (zakres 23-86). Mężczyźni stanowili 66% (139) wszystkich chorych w grupie temsyrolimusu i 71% (148) chorych w grupie interferonu alfa-2a. Wcześniejsza nefrektomia została wykonana u 66% (139) pacjentów w grupie temsyrolimusu i 67% (139) w grupie interferonu alfa-2a.

Na podstawie 6 czynników rokowniczych wymienionych w kryteriach włączenia (rozdział 3.2.2), jako chorych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym o niekorzystnym rokowaniu zostało określonych 93% (195) pacjentów z grupy temsyrolimus i 95% (196) z grupy interferonu alfa-2a. Według klasyfikacji MSKCC, wymieniającej

5 czynników rokowniczych (poziom dehydrogenazy mleczanowej powyżej 1,5 razy górnej granicy normy, poziom hemoglobiny poniżej dolnej granicy normy, skorygowane stężenie wapnia powyżej 10 mg/dl (2,5 mmol/l), upływanie mniej niż 1 roku od wstępnej diagnozy raka nerkowokomórkowego do randomizacji (rozpoczęcia leczenia), stopień sprawności wg Karnofsky'ego [0] nie wyższy niż 70), do grupy z niekorzystnym rokowaniem włączono 69% (145) chorych w grupie temsyrolimusu i 76% (157) chorych z grupy interferonu alfa-2a.

Porównanie charakterystyki uczestników badania dla obu grup zostało podsumowane w tabeli znajdującej się poniżej.

Tabela 4.
Charakterystyka uczestników badania Hudes 2007 z podziałem na grupę temsyrolimusu i interferonu alfa-2a

Parametr	Grupa badana (temsyrolimus)	Grupa kontrolna (interferon alfa-2a)
Liczba chorych	209	207
Liczba mężczyzn, n (%)	139 (66)	148 (71)
Wiek mediana (zakres)	58 (32-81)	60 (23-86)
Liczba chorych z niekorzystnym rokowaniem co najmniej 3 z 6 czynników ryzyka, n (%)	195 (93)	196 (95)
Liczba chorych z dobrym i pośrednim rokowaniem poniżej 3 z 6 czynników ryzyka, n (%)	14 (7)	11 (5)
Liczba chorych z niekorzystnym rokowaniem wg skali MSKCC n (%)	145 (69)	157 (76)
Liczba chorych z dobrym i pośrednim rokowaniem wg skali MSKCC, n (%)	64 (31)	50 (24)
Wcześniejsza nefrektomia, n (%)	139 (66)	139 (67)

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania Hudes 2007 [25]

3.4. Stosowane interwencje

Interwencją badaną był temsyrolimus podawany dożylnie (*i.v.*) w dawce 25 mg w 30-minutowej infuzji. W celach profilaktycznych przed wystąpieniem reakcji alergicznych jako premedykację, 30 minut przed podaniem temsyrolimusu,

stosowano difenhydraminę dożylnie w dawce 25 lub 50 mg lub inne blokery receptora H1.

Interwencją kontrolną był interferon alfa-2a podawany podskórnie (s.c.) w dawce 3 mln j.m. trzy razy w pierwszym tygodniu, 9 mln j.m. trzy razy w drugim tygodniu i 18 mln j.m. trzy razy w trzecim tygodniu. W przypadku jeśli ostatnie dwie dawki były źle tolerowane zmniejszono je do dawki 3 mln j.m., 4,5 mln j.m. lub 6 mln j.m.

Tabela 5.
Stosowane interwencje w badaniu Hudes 2007

Interwencja	
Badana	Kontrolna
temsyrolimus i.v.	interferon alfa-2a s.c.
Dawkowanie	
25 mg, infuzja 30 minut, raz na tydzień Premedykacja: 30 minut przed podaniem temsyrolimusu zastosowanie difenhydraminy dożylnie w dawce 25 lub 50 mg lub innych blokerów receptora H1, w celach profilaktycznych przed wystąpieniem reakcji alergicznych	3 mln j.m. trzy razy w pierwszym tygodniu, 9 mln j.m. trzy razy w drugim tygodniu i 18 mln j.m. trzy razy w trzecim tygodniu. W przypadku jeśli ostatnie dwie dawki były źle tolerowane zmniejszono je do dawki 3 mln j.m., 4,5 mln j.m. lub 6 mln j.m.

Źródło: opracowanie własne na podstawie Hudes 2007 [25]

3.5. Punkty końcowe

W badaniu *Hudes 2007*, przedstawiono wyniki dla następujących punktów końcowych:

- przeżycie całkowite (**OS**, ang. *overall survival*);
- przeżycie wolne od progresji choroby (**PFS**, ang. *progression-free survival*) oceniane przez badacza i niezależny komitet;
- czas do niepowodzenia leczenia (**TTF**, ang. *time to treatment failure*);
- obiektywna odpowiedź na leczenie (**ORR**, ang. *objective response rate*) definiowana jako odsetek pacjentów, którzy uzyskali częściową lub całkowitą odpowiedź;
- korzyść kliniczna (**CBR**, ang. *clinical benefit rate*) definiowaną jako proporcja pacjentów z chorobą stabilną przez co najmniej 24 tygodnie lub z odpowiedzią na leczenie;
- częstość występowania działań niepożądanych.

W publikacji *De Souza 2007* podano zaktualizowane wyniki dla dłuższego okresu obserwacji po zakończeniu leczenia w badaniu *Hudes 2007*. W publikacji *Lee 2012* przedstawiono najnowsze dane nawiązujące do wyników badania *Hudes 2007*. Ponadto przedstawiono wyniki dla OS i PFS w podgrupach chorych w zależności od zmiany poziomu w czasie trwania badania i wartości początkowej cholesterolu, trójglicerydów oraz glukozy jak również innych czynników: wiek, płeć, region geograficzny, stan nerek, typ histologiczny nowotworu, czas od wystąpienia przerzutów do momentu przeprowadzenia randomizacji, skala Karnofsky'ego, poziom hemoglobiny, poziom dehydrogenazy mleczanowej, skorygowany poziom wapnia.

Ponadto, w publikacji *Lee 2012* podano wyniki dla częstości występowania zgonów i progresji choroby w czasie 17,9 miesięcy (mediana okresu obserwacji).

W publikacji *Zbrozek 2010* przedstawiono kalkulację długości życia skorygowanej o jakość – Q-TWiST (inaczej QALY, ang. *quality-adjusted life year*). Ponadto

w publikacji tej podano wartości średnie dla przeżycia całkowitego (OS) w grupie temsyrolimusu i interferonu alfa-2a.

W publikacji *Yang 2010* na podstawie kwestionariusza EQ-5D i skali VAS oceniano jakość życia chorych (QoL, ang. *quality of life*). Pytania zawarte w kwestionariuszu EQ-5D dotyczyły ogólnej mobilności, stopnia samodzielności, umiejętności wykonywania zwykłych czynności, bólu/dyskomfortu, niepokoju/depresji. Na podstawie zebranych odpowiedzi stworzono specjalny pięciocyfrowy kod, dzięki któremu możliwe było zdefiniowanie 243 stanów zdrowotnych. Z kolei na skali VAS od 0 do 100 (gdzie 0 – najgorszy możliwy stan zdrowia, 100 – najlepszy możliwy stan zdrowia) chory zaznaczał wartość odpowiadającą jego jakości życia.

W publikacji *Bellmunt 2008* przedstawiono działania niepożądane wraz z częstością ich występowania w trakcie lub po leczeniu, które były bezpośrednio związane z zastosowaną terapią.

4. Ocena skuteczności leków

4.1. Porównanie skuteczności temsyrolimusu i interferonu alfa-2a

Skuteczność temsyrolimusu względem interferonu alfa-2a była porównywana na podstawie danych zawartych w badaniu *Hudes 2007*, a także na podstawie publikacji *De Souza 2007* oraz *Lee 2012*, które stanowiły aktualizację do wyżej wymienionego badania.

Ocenianymi punktami końcowymi były:

- przeżycie całkowite (OS);
- zgony;
- przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) oceniane przez badacza i niezależny komitet;
- progresja choroby;

- czas do niepowodzenia leczenia (TTF);
- obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR);
- korzyść kliniczna (CBR).

Przeżycie całkowite (OS), zgon, przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) oceniane przez badacza, progresja choroby, a także czas do niepowodzenia leczenia (TTF) obliczony był względem wszystkich chorych włączonych do badania. Natomiast pozostałe punkty: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) oceniane przez niezależny komitet badawczy, obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) i korzyść kliniczna (CBR), obliczane były wyłącznie dla pacjentów, u których w trakcie trwania badania oceniono guz względem wyników początkowych – dla 153 pacjentów z grupy interferonu alfa-2a, 192 z grupy temsyrolimusu.

Wyniki dla czasu przeżycia całkowitego oraz czasu przeżycia wolnego od progresji choroby zostały przedstawione w badaniu jako parametry estymowane, obrazujące krzywe przeżycia chorych (lub progresji choroby) i dotyczą one ryzyka wystąpienia lub niewystąpienia określonego zdarzenia. Praktyka wskazuje, że nie zawsze odzwierciedlają one faktycznych odsetków chorych, u których zdarzenie miało lub nie miało miejsca, w związku z czym zdecydowano o uwzględnieniu w analizie również takich punktów końcowych jak częstość występowania progresji choroby oraz zgonu.

Dodatkowo na podstawie danych z publikacji *Zbrozek 2010* zaprezentowano wartości średnich przeżycia całkowitego (OS).

Ponadto w analizie skuteczności przedstawiono wartości QALY podane w publikacji *Zbrozek 2010* oraz wyniki jakości życia podane w publikacji *Yang 2010*.

W związku z brakiem informacji o okresie obserwacji, z wyjątkiem publikacji *Lee 2012*, nie obliczano parametru bezwzględnego NNT lub NNH. Wynika to z faktu, iż parametry te należy interpretować wskazując dokładny czas w jakim obserwowano oceniany efekt.

4.1.1. Przeżycie całkowite (OS)

W publikacji *Zbrozek 2010* podano wartości średniego przeżycia całkowitego (OS), który dla grupy temsyrolimusu wyniósł 10,8 miesiąca, natomiast dla grupy interferonu alfa-2a 8,9 miesiąca. Wartości te przedstawiono bez podania miar rozrzutu, zatem nie można było obliczyć parametru MD dla tych danych.

W badaniu *Hudes 2007* mediana przeżycia całkowitego (OS) w grupie temsyrolimusu wynosiła 10,9 miesiąca (95% CI: 8,60; 12,70) natomiast w grupie interferonu alfa-2a 7,3 miesiąca (95% CI: 6,10; 8,80).

Na podstawie przedstawionego w badaniu hazardu względnego (HR=0,73, 95% CI: 0,58; 0,92), stwierdzono, że leczenie temsyrolimusem zmniejsza ryzyko zgonu chorego o 27% w porównaniu do terapii interferonem alfa-2a. Różnica ta jest istotna statystycznie.

Natomiast na podstawie danych z publikacji *De Souza 2007* temsyrolimus zmniejsza ryzyko zgonu o 22% (HR=0,78, 95% CI: 0,63; 0,97). Różnica tej wartości pomiędzy grupami również jest istotna statystycznie.

Na podstawie informacji zamieszczonych w najnowszej publikacji *Lee 2012* można uznać, iż temsyrolimus zmniejsza ryzyko zgonu o 24% w porównaniu do grupy leczonej za pomocą interferonu alfa-2a (HR=0,76, 95% CI: 0,60; 0,95). Różnica ta jest istotna statystycznie.

Po obliczeniu parametru bezwzględnego różnicy median OS (MD=3,60 (95% CI: 1,15; 6,05)) stwierdzono, iż temsyrolimus wydłuża czas do wystąpienia zgonu o 3,6 miesiąca w porównaniu do grupy leczonej interferonem alfa-2a. Wartość ta jest znamienna statystycznie.

Wyniki zostały zaprezentowane w poniższej tabeli.

Tabela 6.
Wyniki średniej i mediany całkowitego przeżycia (OS) oraz hazardu względnego i różnicy median OS na podstawie badania *Hudes 2007*

	Badanie <i>Hudes 2007</i>		Istotność statystyczna
	Temsyrolimus (N=209)	Interferon alfa-2a (N=207)	
Średnia OS miesiące	10,8	8,9	n/d
Mediana OS (95% CI) miesiące	10,90 (8,60; 12,70)	7,30 (6,10; 8,80)	n/d
HR (95% CI)	0,73 (0,58; 0,92) 0,78 (0,63; 0,97)* 0,76 (0,60; 0,95)**		TAK
MD dla mediany (95% CI)	3,60 (1,15; 6,05)		TAK

*wyniki z badania *Hudes 2007* przedstawione w publikacji *De Souza 2007*

**wyniki z badania *Hudes 2007* przedstawione w najnowszej publikacji *Lee 2012*

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *Hudes 2007*

W publikacji *Lee 2012* stwierdzono, że wzrost poziomu cholesterolu wpływa na przeżycie całkowite (OS). Z kolei wzrost poziomu trójglicerydów i glukozy nie ma wpływu na ten parametr. Wykazano również, że zastosowanie terapii za pomocą temsyrolimusu powoduje istotne statystycznie zwiększenie poziomu cholesterolu względem wartości początkowej. W grupie interferonu alfa-2a zmiana ta nie była istotna statystycznie. Ponadto w obu grupach wykazano istotny statystycznie wzrost poziomu trójglicerydów i glukozy względem wartości początkowej.

Na podstawie wieloczynnikowej analizy uwzględniającej zmianę poziomu cholesterolu w trakcie trwania badania i wartości początkowej poziomu cholesterolu wykazano, że temsyrolimus nie wydłuża przeżycia całkowitego w porównaniu do interferonu alfa-2a (HR=1,14; 95 CI: 0,85; 1,53). Różnica pomiędzy grupami nie jest istotna statystycznie.

Zastosowanie terapii za pomocą temsyrolimusu, uwzględniając zmiany w poziomie cholesterolu w trakcie trwania badania oraz wartości początkowej cholesterolu, nie

jest związane z dodatkową korzyścią kliniczną w postaci wydłużenia przeżycia całkowitego.

Leczenie temsyrolimusem uwzględniające zmiany poziomu trójglicerydów w trakcie trwania badania i wartości początkowej poziomu trójglicerydów wydłuża przeżycie całkowite w porównaniu do interferonu (HR=0,80; 95% CI: 0,64; 1,02). Jednak różnica pomiędzy grupami nie jest istotna statystycznie.

Także stosowanie temsyrolimusu uwzględniające zmiany poziomu glukozy i wartości początkowej poziomu glukozy wydłuża przeżycie całkowite w porównaniu do interferonu (HR=0,83; 95% CI: 0,65; 1,06). Różnica ta nie jest istotna statystycznie.

Tabela 7.
Wyniki hazardu względnego OS na podstawie publikacji Lee 2012

	Publikacja Lee 2012		Istotność statystyczna
	Temsyrolimus (N=209)	Interferon alfa-2a (N=207)	
HR (95% CI) dostosowywany do zmian poziomu cholesterolu w trakcie trwania badania i wartości początkowej	1,14 (0,85; 1,53)		NIE p=0,37
HR (95% CI) dostosowywany do zmian poziomu cholesterolu i innych czynników* w trakcie trwania badania i wartości początkowej	1,11 (0,81; 1,52)		NIE p=0,51
HR (95% CI) dostosowywany do zmian poziomu trójglicerydów w trakcie trwania badania i wartości początkowej	0,80 (0,64; 1,02)		NIE p=0,07
HR (95% CI) dostosowywany do zmian poziomu trójglicerydów i innych czynników* w trakcie trwania badania i wartości początkowej	0,79 (0,61; 1,03)		NIE p=0,08
HR (95% CI) dostosowywany do zmian poziomu glukozy w trakcie trwania badania i wartości początkowej	0,83 (0,65; 1,06)		NIE p=0,13
HR (95% CI) dostosowywany do zmian poziomu glukozy i innych czynników* w trakcie trwania badania i wartości początkowej	0,78 (0,60; 1,02)		NIE p=0,07

* Do innych czynników bazowych zaliczono: wiek, płeć, region geograficzny, stan nefrektomii, typ histologiczny nowotworu, czas od wystąpienia przerzutów do momentu przeprowadzenia

randomizacji, skala Karnofsky`ego, poziom hemoglobiny, poziom dehydrogenazy mleczanowej, skorygowany poziom wapnia.

Źródło: opracowanie własne na podstawie publikacji Lee 2012

4.1.2.Zgony

W publikacji Lee 2012 odnotowano zgon u 149 (72%) chorych przyjmujących temsirolimus i u 143 (68%) chorych leczonych interferonem alfa-2a. Szansa wystąpienia jednego zgonu w grupie badanej jest 1,11 razy większa niż w grupie leczonej interferonem alfa-2a. Jednak różnica ta nie jest istotna statystycznie.

Tabela 8.
Parametry OR, RD i NNT dla ryzyka wystąpienia zgonu na podstawie publikacji Lee 2012

	Temsirolimus N=209	Interferon alfa-2a N=207
Zgon n (%)^	149 (72*)	143 (68*)
OR (95% CI)	1,11 (0,73; 1,69)	
RD (95% CI)	n/d	
NNT (95% CI)	n/d	
Istotność statystyczna	NIE	

*dane dotyczące procentów podano na podstawie publikacji Lee 2012

^według wyliczeń analityków: w przypadku gdy 72% z 209 to 150, a 68% z 207 to 141 wyniki OR przedstawiają się następująco: OR (95% CI)=1,19 (0,78; 1,81), wynik nie istotny statystycznie.

Źródło: opracowanie własne na podstawie publikacji Lee 2012

4.1.3.Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), obliczona na podstawie ocen badacza, w badaniu Hudes 2007, wynosiła 3,80 miesiąca (95% CI 3,60; 5,20) dla grupy temsirolimusu i 1,90 (95% CI 1,90; 2,20) dla grupy interferonu alfa-2a. Na podstawie wartości hazardu względnego (HR=0,74, 95% CI: 0,60; 0,90) podanego w publikacji De Souza 2007 wykazano, iż temsirolimus zmniejsza ryzyko progresji choroby o 26% w porównaniu z grupą chorych leczonych interferonem alfa-2a. Różnica ta jest istotna statystycznie. Ponadto w najnowszej publikacji Lee 2012 przedstawiono dane, które wskazują, iż temsirolimus zmniejsza ryzyko progresji

choroby o 30% w porównaniu z grupą chorych leczonych interferonem alfa-2a (HR=0,70; 95% CI: 0,58; 0,86). Różnica ta jest istotna statystycznie.

Parametr bezwzględny różnicy median PFS (MD=1,90 (95% CI: 1,09; 2,71)) również wskazuje, iż różnica ta jest znamienna statystycznie. Temsylolimus wydłuża czas wolny od progresji choroby o 1,9 miesiąca w porównaniu do interferonu alfa-2a.

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 9.

Wyniki hazardu względnego oraz różnicy median dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) na podstawie badania *Hudes 2007* przedstawione przez badacza

	Badanie <i>Hudes 2007</i>		Istotność statystyczna
	Temsylolimus (N=209)	Interferon alfa-2a (N=207)	
Mediana PFS (95% CI) miesiące	3,80 (3,60; 5,20)	1,90 (1,90; 2,20)	n/d
HR (95% CI)	0,74 (0,60; 0,90)* 0,70 (0,58; 0,86)**		TAK
MD (95% CI)	1,90 (1,09; 2,71)		TAK

*wyniki z badania *Hudes 2007* przedstawione w publikacji *De Souza 2007*

**wyniki z badania *Hudes 2007* przedstawione w najnowszej publikacji *Lee 2012*

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *Hudes 2007*

Wartości median przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), przedstawione przez niezależny komitet badawczy, wynosiły: dla temsylolimusu 5,5 miesiąca (95% CI 3,90; 7,00), natomiast dla interferonu alfa-2a – 3,1 miesiąca (95% CI 2,20; 3,80). Po obliczeniu różnicy median (MD=2,40 (95% CI: 0,66; 4,14)) wykazano, iż różnica ta jest istotna statystycznie.

Wyniki dla tego punktu końcowego zostały obliczone u chorych, u których w trakcie badania oceniano guz względem wartości początkowych (153 pacjentów z grupy interferonu alfa-2a, 192 z grupy temsylolimusu).

Wyniki zsumowano z tabeli znajdującej się poniżej.

Tabela 10.

Wyniki hazardu względnego oraz różnicy median dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) na podstawie badania *Hudes 2007* przedstawione przez niezależny komitet badawczy

	Badanie <i>Hudes 2007</i>		Istotność statystyczna
	Temsylolimus (N=192)	Interferon alfa-2a (N=153)	
Mediana PFS (95% CI) miesiące	5,50 (3,90; 7,00)	3,10 (2,20; 3,80)	n/d
HR (95% CI)	b/d		b/d
MD (95% CI)	2,40 (0,66; 4,14)		TAK

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *Hudes 2007*

W publikacji *Lee 2012* stwierdzono, że wzrost poziomu cholesterolu wpływa na przeżycie wolne od progresji choroby (PFS). Z kolei wzrost poziomu trójglicerydów i glukozy nie ma wpływu na ten parametr.

Na podstawie wieloczynnikowej analizy uznano, że leczenie za pomocą temsylolimusu uwzględniające zmiany poziomu cholesterolu w trakcie trwania badania i wartości początkowej poziomu cholesterolu wydłuża przeżycie wolne od progresji choroby w porównaniu do interferonu (HR=0,88; 95% CI: 0,67; 1,15). Jednak różnica ta nie jest istotna statystycznie.

Terapia za pomocą temsylolimusu uwzględniająca zmiany poziomu trójglicerydów i wartości początkowej poziomu trójglicerydów wydłuża przeżycie wolne od progresji choroby w porównaniu do leczenia za pomocą interferonu (HR=0,73; 95% CI: 0,60; 0,90). Różnica pomiędzy grupami jest istotna statystycznie.

Podobnie leczenie za pomocą temsylolimusu uwzględniające zmiany poziomu glukozy i wartości początkowej poziomu glukozy wpływa na wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby w porównaniu do interferonu (HR=0,71; 95% CI: 0,57; 0,88). Różnica pomiędzy grupami jest istotna statystycznie.

Tabela 11.
Wyniki hazardu względnego PFS na podstawie publikacji Lee 2012

	Publikacja Lee 2012		Istotność statystyczna
	Temsirolimus (N=209)	Interferon alfa-2a (N=207)	
HR (95% CI) dostosowywany do zmian poziomu cholesterolu w trakcie trwania badania i wartości początkowej	0,88 (0,67; 1,15)		NIE p=0,35
HR (95% CI) dostosowywany do zmian poziomu cholesterolu i innych czynników* w trakcie trwania badania i wartości początkowej	0,86 (0,65; 1,16)		NIE p=0,33
HR (95% CI) dostosowywany do zmian poziomu trójglicerydów w trakcie trwania badania i wartości początkowej	0,73 (0,60; 0,90)		TAK p=0,003
HR (95% CI) dostosowywany do zmian poziomu trójglicerydów i innych czynników* w trakcie trwania badania i wartości początkowej	0,68 (0,54; 0,85)		TAK p=0,001
HR (95% CI) dostosowywany do zmian poziomu glukozy w trakcie trwania badania i wartości początkowej	0,71 (0,57; 0,88)		TAK p=0,002
HR (95% CI) dostosowywany do zmian poziomu glukozy i innych czynników* w trakcie trwania badania i wartości początkowej	0,63 (0,50; 0,80)		TAK p<0,0001

* Do innych czynników bazowych zaliczono: wiek, płeć, region geograficzny, stan nefrektomii, typ histologiczny nowotworu, czas od wystąpienia przerzutów do momentu przeprowadzenia randomizacji, skala Karnofsky'ego, poziom hemoglobiny, poziom dehydrogenazy młeczanowej, skorygowany poziom wapnia.

Źródło: opracowanie własne na podstawie publikacji Lee 2012

4.1.4. Progresja choroby

W najnowszej publikacji Lee 2012 zaobserwowano progresję choroby u 187 chorych przyjmujących temsirolimus i u 190 chorych leczonych interferonem alfa-2a. Szansa wystąpienia progresji choroby w grupie badanej stanowi 76% tej szansy w grupie przyjmującej interferon alfa-2a (OR=0,76, 95% CI: 0,39; 1,48). Różnica ta nie jest istotna statystycznie.

Tabela 12.
Parametry OR, RD i NNT dla ryzyka wystąpienia progresji choroby na podstawie publikacji Lee 2012

	Temsirolimus N=209	Interferon alfa-2a N=207
Progresja choroby n	187	190
OR (95% CI)	0,76 (0,39; 1,48)	
RD (95% CI)	n/d	
NNT (95% CI)	n/d	
Istotność statystyczna	NIE	

Źródło: opracowanie własne na podstawie publikacji Lee 2012

4.1.5. Czas do niepowodzenia leczenia (TTF)

Mediana czasu do niepowodzenia leczenia (TTF) dla grupy temsirolimus wynosiła 3,80 miesiąca (95% CI 3,50; 3,90), a dla grupy interferon alfa-2a 1,90 miesiąca (95% CI 1,70; 1,90). Na podstawie różnicy median TTF (MD=1,90 (95% CI: 1,68; 2,12)) wykazano, iż różnica między grupami jest istotna statystycznie. Temsirolimus wydłuża czas do niepowodzenia leczenia o 1,9 miesiąca względem wartości uzyskanych w grupie leczonej interferonem alfa-2a.

Dane z badania, a także wyniki obliczeń przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 13.
Wyniki hazardu względnego oraz różnicy median dla czasu do niepowodzenia leczenia (TTF) na podstawie badania Hudes 2007

	Badanie Hudes 2007		Istotność statystyczna
	Temsirolimus (N=209)	Interferon alfa-2a (N=207)	
Mediana TTF (95% CI) miesiące	3,80 (3,50; 3,90)	1,90 (1,70; 1,90)	n/d
MD (95% CI)	1,90 (1,68; 2,12)		TAK

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *Hudes 2007*

4.1.6. Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)

W badaniu *Hudes 2007* obiektywną odpowiedź na leczenie zaobserwowano u 17 (8,6%) chorych przyjmujących temsyrolimus i u 7 (4,8%) chorych leczonych interferonem alfa-2a. Szansa uzyskania jednej obiektywnej odpowiedzi na leczenie w grupie badanej stanowi 203% tej szansy w grupie kontrolnej. Jednak różnica ta nie jest istotna statystycznie.

Wyniki dla tego punktu końcowego zostały obliczone u chorych, u których w trakcie badania oceniano guz względem wartości początkowych (153 pacjentów z grupy interferonu alfa-2a, 192 z grupy temsyrolimusu).

Zestawienie wyników znajduje się w poniższej tabeli.

Tabela 14.
Parametry OR, RD i NNT dla wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) na podstawie badania *Hudes 2007*

	Temsyrolimus N=192	Interferon alfa-2a N=153
ORR n (%)	17 (8,6)	7 (4,8)
OR (95% CI)	2,03 (0,82; 5,02)	
RD (95% CI)	n/d	
NNT (95% CI)	n/d	
Istotność statystyczna	NIE	

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *Hudes 2007*

4.1.7. Korzyść kliniczna (CBR)

Korzyść kliniczna, przedstawiona w badaniu *Hudes 2007*, została zaobserwowana u 62 (32,1%) chorych w grupie temsyrolimusu i u 24 (15,5%) chorych w grupie interferon alfa-2a. Obliczony iloraz szans wskazuje, że szansa uzyskania jednej korzyści klinicznej w grupie badanej wynosi 256% tej szansy w grupie kontrolnej. Różnica ta jest istotna statystycznie.

Wyniki dla tego punktu końcowego zostały obliczone u chorych, u których w trakcie badania oceniano guz względem wartości początkowych (153 pacjentów z grupy interferonu alfa-2a, 192 z grupy temsyrolimusu).

Wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 15.
Parametry OR, RD dla wystąpienia korzyści na leczenie (CBR) na podstawie badania *Hudes 2007*

	Temsyrolimus N=192	Interferon alfa-2a N=153
CBR n (%)	62 (32,1)	24 (15,5)
OR (95% CI)	2,56 (1,51; 4,36)	
RD (95% CI)	0,17 (0,08; 0,25)	
Istotność statystyczna	TAK	

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *Hudes 2007*

4.1.8. Jakość życia (QoL) i lata życia skorygowane o jakość (QALY)

W publikacji *Zbrozek 2010* obliczano lata życia skorygowane o jakość (Q-TWiST, ang. *quality-adjusted time without symptoms or toxicity*, inaczej QALY, ang. *quality-adjusted life year*) na podstawie następującego równania:

$$Q\text{-TWiST} = [u_{\text{TOX}} \times \text{TOX}] + [u_{\text{REL}} \times \text{REL}] + [u_{\text{TWIST}} \times \text{TWIST}],$$

gdzie:

u – indeks jakości życia;

TOX (ang. *toxicity*) – czas, w którym występowało u chorego co najmniej jedno poważne lub zagrażające życiu działanie niepożądane (działanie niepożądane w 3 i 4 stopniu nasilenia) i jednocześnie nie występowała progresja choroby;

REL (ang. *relapse*) – okres od progresji choroby do zgonu lub do czasu zakończenia zbierania danych z badania;

TWIST (ang. *time without symptoms or toxicity*) – długość przeżycia bez progresji choroby i poważnych działań niepożądanych.

Wartości wskaźników użyteczności (u_{TOX} , u_{REL} , u_{TWIST}) zostały obliczone na podstawie kwestionariusza EQ-5D odnoszącego się do: ogólnej mobilności chorego, samodzielności, codziennej aktywności, bólu/dyskomfortu i niepokoju/depresji. Każde z pytań było oceniane przez pacjenta w skali od 1 do 3, gdzie 1 oznaczało stan najlepszy a 3 – najgorszy.

Na podstawie zebranych danych wykazano, iż czas przeżycia skorygowany o jakość w grupie temsyrolimusu wynosił 7 miesięcy, natomiast w grupie interferonu alfa-2a – 5,6 miesiąca. Różnica tej wartości pomiędzy grupami jest istotna statystycznie ($p=0,0015$).

Tabela 16.

Wyniki dla lat życia skorygowanych o jakość (QALY) na podstawie publikacji Zbrozek 2010

	Temsirolimus N=209	Interferon alfa-2a N=207
QALY miesiące	7,00	5,60
Istotność statystyczna	TAK, $p=0,0015$	

Źródło: opracowanie własne na podstawie publikacji Zbrozek 2010

Natomiast w publikacji Yang 2010 przedstawiono wyniki dotyczące jakości życia pacjentów w grupach: temsyrolimusu i interferonu alfa-2a (QoL, ang. *quality of life*). Jakość życia wyznaczano za pomocą dwóch metod, kwestionariusza EQ-5D i skali

VAS. Pierwsza z nich została opisana powyżej, natomiast druga polegała na zaznaczeniu przez chorego na skali od 1 do 100 oceny swojego stanu zdrowia. Wartość 0 oznaczała najgorszy stan zdrowia natomiast 100 najlepszy. Za pomocą kwestionariusza EQ-5D obliczono, że jakość życia wśród wszystkich chorych stosujących temsyrolimus jest o 0,10 wyższa niż dla pacjentów leczonych interferonem alfa-2a. Różnica ta jest istotna statystycznie ($p=0,0279$).

Tabela 17.
Różnica wartości jakości życia (QoL) ocenionej za pomocą kwestionariusza EQ-5D na podstawie publikacji Yang 2010

	Temsirolimus N=209	Interferon alfa-2a N=207
QoL różnica	0,10	
Istotność statystyczna	TAK, $p=0,0279$	

Źródło: opracowanie własne na podstawie publikacji Yang 2010

Jakość życia, oceniana w badaniu Yang 2010 za pomocą skali VAS, dla grupy temsyrolimusu jest o 6,60 wyższa niż dla grupy interferon alfa-2a. Różnica ta jest statystycznie istotna ($p=0,0095$).

Tabela 18.
Różnica wartości jakości życia (QoL) ocenionej za pomocą skali VAS na podstawie publikacji Yang 2010

	Temsirolimus N=209	Interferon alfa-2a N=207
QoL różnica	6,60	
Istotność statystyczna	TAK, $p=0,0095$	

Źródło: opracowanie własne na podstawie Yang 2010

4.2. Podsumowanie oceny skuteczności

W tabeli znajdującej się poniżej przedstawiono zbiorcze wyniki uzyskane dla porównania skuteczności temsyrolimusu z interferonem alfa-2a, opracowane na podstawie badania *Hudes 2007* oraz publikacji *De Souza 2007* i *Lee 2012*.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono istotną statystycznie różnicę w czasie całkowitego przeżycia (wydłużenie mediany OS o 3,6 miesiący) u chorych leczonych temsyrolimusem, w porównaniu z grupą otrzymującą interferon alfa-2a.

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą stosującą temsyrolimus, a grupą przyjmującą interferon alfa-2a w odniesieniu do szansy wystąpienia zgonu oraz szansy wystąpienia progresji choroby w czasie 17,9 miesiący (mediana okresu obserwacji, zakres 0,3-27,5 miesiący).

Wykazano także istotną statystycznie przewagę temsyrolimusu względem interferonu alfa-2a w zakresie wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) zarówno uwzględniając wyniki podane przez badacza (wydłużenie mediany PFS o 1,9 miesiąca) jak i przez niezależny komitet badawczy (wydłużenie mediany PFS o 2,4 miesiąca), a także w różnicy w czasie do niepowodzenia leczenia (wydłużenie mediany TTF o 1,9 miesiąca).

W publikacji *Lee 2012* zaobserwowano, że wzrost poziomu cholesterolu wpływa na przeżycie całkowite (OS). Z kolei wzrost poziomu trójglicerydów i glukozy nie ma wpływu na ten parametr u chorych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym. Wykazano również, że zastosowanie terapii za pomocą temsyrolimusu powoduje istotne statystycznie zwiększenie poziomu cholesterolu względem wartości początkowej. Pomimo tego faktu wykazano, że leczenie temsyrolimusem, uwzględniając zmiany w poziomie cholesterolu w trakcie trwania badania oraz wartości początkowej cholesterolu, nie jest związane z dodatkową korzyścią kliniczną w postaci wydłużenia przeżycia całkowitego.

Ponadto u chorych otrzymujących temsyrolimus stwierdzono częstsze wystąpienie korzyści klinicznej niż w grupie interferonu alfa-2a oraz nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR).

Podsumowanie wszystkich wyników przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 19.
Podsumowanie wyników dotyczących skuteczności temsytrolimusu i interferonu alfa-2a na podstawie badania *Hudes 2007*

Punkt końcowy	Istotna statystycznie przewaga temsytrolimus		Istotna statystycznie interferon alfa-2a		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami
	OR/MD/HR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/HR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/HR (95% CI)
OS	HR=0,73 (0,58; 0,92) HR*=0,78 (0,63; 0,97) HR^=0,76, (0,60; 0,95) MD=3,6 (1,15; 6,05)	n/d	n/d	n/d	n/d
	n/d	n/d	n/d	n/d	HR ¹ =1,14 (0,85; 1,53)
	n/d	n/d	n/d	n/d	HR ² =0,80 (0,64; 1,02)
	n/d	n/d	n/d	n/d	HR ³ =0,83 (0,65; 1,06)
	n/d	n/d	n/d	n/d	HR ⁴ =1,11 (0,81; 1,52)
	n/d	n/d	n/d	n/d	HR ⁵ =0,79 (0,61; 1,03)
	n/d	n/d	n/d	n/d	HR ⁶ =0,78 (0,60; 1,02)
Zgon	n/d	n/d	n/d	n/d	OR^=1,11 (0,73; 1,69)
PFS	HR*=0,74 (0,60; 0,90) HR^=0,70 (0,58; 0,86) MD=1,90 (1,09; 2,71) MD**=2,40 (0,66; 4,14)	n/d	n/d	n/d	n/d
	n/d	n/d	n/d	n/d	HR ¹ =0,88 (0,67; 1,15)
	HR ² =0,73 (0,60; 0,90)	n/d	n/d	n/d	n/d
	HR ³ =0,71 (0,57; 0,88)	n/d	n/d	n/d	n/d
	n/d	n/d	n/d	n/d	HR ⁴ =0,86 (0,65; 1,16)
	HR ⁵ =0,68 (0,54; 0,85)	n/d	n/d	n/d	n/d
	HR ⁶ =0,63 (0,50; 0,80)	n/d	n/d	n/d	n/d
Progresja choroby	n/d	n/d	n/d	n/d	OR^=0,76 (0,39; 1,48)

Punkt końcowy	Istotna statystycznie przewaga temsyrolimus		Istotna statystycznie interferon alfa-2a		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami
	OR/MD/HR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/HR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/HR (95% CI)
TTF	MD=1,90 (1,68; 2,12)	n/d	n/d	n/d	n/d
ORR	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=2,03 (0,82; 5,02)
Korzyść kliniczna	OR=2,56 (1,51; 4,36)	n/d	n/d	n/d	n/d

* wyniki z badania Hudes 2007 przedstawione w publikacji De Souza 2007

**obliczenia oparte na wynikach PFS opracowanych przez niezależny komitet badawczy z badania Hudes 2007

^wyniki przedstawione w publikacji Lee 2012

¹HR dostosowywany do zmian w poziomie cholesterolu w trakcie trwania badania oraz do wartości początkowej poziomu cholesterolu.

²HR dostosowywany do zmian poziomu trójglicerydów w trakcie trwania badania oraz do wartości początkowej poziomu trójglicerydów

³HR dostosowywany do zmian poziomu glukozy w trakcie trwania badania oraz do wartości początkowej poziomu glukozy

⁴HR dostosowywany do zmian poziomu cholesterolu i innych czynników (wiek, płeć, region geograficzny, stan nerek, typ histologiczny nowotworu, czas od wystąpienia przerzutów do momentu przeprowadzenia randomizacji, skala Karnofsky'ego, poziom hemoglobiny, poziom dehydrogenazy mleczanowej, skorygowany poziom wapnia) w trakcie trwania badania i wartości początkowej

⁵HR dostosowywany do zmian poziomu trójglicerydów i innych czynników (wiek, płeć, region geograficzny, stan nerek, typ histologiczny nowotworu, czas od wystąpienia przerzutów do momentu przeprowadzenia randomizacji, skala Karnofsky'ego, poziom hemoglobiny, poziom dehydrogenazy mleczanowej, skorygowany poziom wapnia) w trakcie trwania badania i wartości początkowej

⁶HR dostosowywany do zmian poziomu glukozy i innych czynników (wiek, płeć, region geograficzny, stan nerek, typ histologiczny nowotworu, czas od wystąpienia przerzutów do momentu przeprowadzenia randomizacji, skala Karnofsky'ego, poziom hemoglobiny, poziom dehydrogenazy mleczanowej, skorygowany poziom wapnia) w trakcie trwania badania i wartości początkowej

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania Hudes 2007

Jakość życia była analizowana w publikacjach Zbrozek 2010 i Yang 2010.

W pierwszej publikacji obliczono, że czas przeżycia skorygowany o jakość dla grupy temsyrolimus wynosi 7 miesięcy, natomiast w grupie interferonu alfa-2a – 5,6 miesiąca. Różnica tej wartości pomiędzy grupami jest istotna statystycznie (p=0,001).

W drugiej publikacji, za pomocą kwestionariusza EQ-5D wyznaczono, że jakość życia wśród wszystkich chorych stosujących temsyrolimus jest o 0,10 wyższa niż dla pacjentów leczonych interferonem alfa-2a. Ponadto stwierdzono wyższą jakość życia ocenianą na skali VAS u chorych leczonych temsyrolimusem. Różnica między grupą

temsyrolimusu a grupą interferonu alfa-2a wyniosła 6,60 ($p=0,0095$). Różnica ta jest znamienne statystycznie.

4.2.1. Ocena jakości badań

Jakość danych z badań wykorzystanych do oceny skuteczności temsyrolimusu i interferonu alfa-2a oceniono wg zaleceń GRADE [7]. Analizy tej dokonano w podziale na poszczególne punkty końcowe.

Tabela 20.
Ocena danych odnoszących się do poszczególnych punktów końcowych dotyczących skuteczności dla porównania temsirolimusu i interferonu alfa-2a zgodnie z wytycznymi GRADE na podstawie badania *Hudes 2007*

Jakość danych					Podsumowanie				
Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienia wyników	Inne czynniki	Liczba pacjentów temsirolimus	Liczba pacjentów interferon alfa-2a	Wynik (95% CI)	Jakość wyniku	Waga punktu końcowego
Czas całkowitego przeżycia (OS)									
RCT	Randomizowane	Nie dotyczy- 1 badanie	Tak	Brak	209	207	HR=0,73 (0,58; 0,92) HR =0,78 (0,63; 0,97) HR ^Δ =0,76, (0,60; 0,95) HR ¹ =1,14 (0,85; 1,53) HR ² =0,80 (0,64; 1,02) HR ³ =0,83 (0,65; 1,06) HR ⁴ =1,11 (0,81; 1,52) HR ⁵ =0,79 (0,61; 1,03) HR ⁶ =0,78 (0,60; 1,02) MD=3,6 (1,15; 6,05)	Wysoka	Krytyczna
Zgon									
RCT	Randomizowane	Nie dotyczy – 1 badanie	Tak	Brak	209	207	OR ^Δ =1,11 (0,73; 1,69)	Wysoka	Krytyczna
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) oceniana przez badacza									
RCT	Randomizowane	Nie dotyczy- 1	Tak	Brak	209	207	HR [*] =0,74(0,60; 0,90)	Wysoka	Krytyczna

Jakość danych					Podsumowanie				
Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie wyników	Inne czynniki	Liczba pacjentów temsyrolimus	Liczba pacjentów interferon alfa-2a	Wynik (95% CI)	Jakość wyniku	Waga punktu końcowego
		badanie					HR ^A =0,70 (0,58; 0,86) HR ¹ =0,88 (0,67; 1,15) HR ² =0,73 (0,60; 0,90) HR ³ =0,71 (0,57; 0,88) HR ⁴ =0,86 (0,65; 1,16) HR ⁵ =0,68 (0,54; 0,85) HR ⁶ =0,63 (0,50; 0,80) MD=1,90(1,09; 2,71)		
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) oceniane przez niezależny komitet badawczy									
RCT	Randomizowane	Nie dotyczy- 1 badanie	Tak	Brak	192	153	MD**=2,40 (0,66; 4,14)	Wysoka	Wysoka
Progresja choroby									
RCT	Randomizowane	Nie dotyczy- 1 badanie	Tak	Brak	209	207	OR ^A =0,76 (0,39; 1,48)	Wysoka	Krytyczna
Czas do niepowodzenia leczenia (TTF)									
RCT	Randomizowane	Nie dotyczy- 1 badanie	Tak	Brak	209	207	MD=1,90 (1,68; 2,12)	Wysoka	Krytyczna
Wystąpienie odpowiedniej odpowiedzi na leczenie (ORR)									
RCT	Randomizowane	Nie	Tak	Brak	192	153	OR=2,03 (0,82; 5,02)	Wysoka	Wysoka

Jakość danych					Podsumowanie				
Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie wyników	Inne czynniki	Liczba pacjentów temsyrolimus	Liczba pacjentów interferon alfa-2a	Wynik (95% CI)	Jakość wyniku	Waga punktu końcowego
		dotyczy- 1 badanie							
Karzyść kliniczna (CBR)									
RCT	Randomizowane	Nie dotyczy- 1 badanie	Tak	Brak	192	153	OR=2,56 (1,51; 4,36) RD=0,17 (0,08; 0,25) NNT=6 (4; 13)	Wysoka	Wysoka

*dane i obliczenia dokonane na podstawie ostatecznych wyników z badania *Hudes 2007* przedstawionych w publikacji *De Souza 2007*

^wyniki przedstawione w publikacji *Lee 2012*

¹HR dostosowywany do zmian w poziomie cholesterolu w trakcie trwania badania oraz do wartości początkowej poziomu cholesterolu.

²HR dostosowywany do zmian poziomu trójglicerydów w trakcie trwania badania oraz do wartości początkowej poziomu trójglicerydów

³HR dostosowywany do zmian poziomu glukozy w trakcie trwania badania oraz do wartości początkowej poziomu glukozy

⁴HR dostosowywany do zmian poziomu cholesterolu i innych czynników (wiek, płeć, region geograficzny, stan nerek, typ histologiczny nowotworu, czas od wystąpienia przerzutów do momentu przeprowadzenia randomizacji, skala Karnofsky'ego, poziom hemoglobiny, poziom dehydrogenazy mleczanowej, skorygowany poziom wapnia) w trakcie trwania badania i wartości początkowej

⁵HR dostosowywany do zmian poziomu trójglicerydów i innych czynników (wiek, płeć, region geograficzny, stan nerek, typ histologiczny nowotworu, czas od wystąpienia przerzutów do momentu przeprowadzenia randomizacji, skala Karnofsky'ego, poziom hemoglobiny, poziom dehydrogenazy mleczanowej, skorygowany poziom wapnia) w trakcie trwania badania i wartości początkowej

⁶HR dostosowywany do zmian poziomu glukozy i innych czynników (wiek, płeć, region geograficzny, stan nerek, typ histologiczny nowotworu, czas od wystąpienia przerzutów do momentu przeprowadzenia randomizacji, skala Karnofsky'ego, poziom hemoglobiny, poziom dehydrogenazy mleczanowej, skorygowany poziom wapnia) w trakcie trwania badania i wartości początkowej

Źródła: opracowanie własne

5. Ocena bezpieczeństwa leków

Na podstawie badania *Hudes 2007*, publikacji *Bellmunt 2008* porównano częstość i rodzaj występowania działań niepożądanych, z uwzględnieniem stopnia ich nasilenia, w grupie otrzymującej temsyrolimus i interferon alfa-2a. Ponadto w badaniu *Hudes 2007* przedstawiono powody wcześniejszego zakończenia leczenia w poszczególnych grupach.

W ocenie profilu bezpieczeństwa zarówno w badaniu *Hudes 2007* jak i publikacji *Bellmunt 2008* nie uwzględniono chorych, którzy zostali poddani randomizacji, ale nie otrzymali żadnego leczenia. W grupie otrzymującej temsyrolimus był to jeden chory a w grupie leczonej interferonem alfa-2a 7 chorych.

W publikacji *Bellmunt 2008* analizowane były działania niepożądane związane wyłącznie ze stosowaniem terapii (w ocenie badaczy).

W kolejnych podrozdziałach zaprezentowano wyniki dla częstości występowania poszczególnych działań niepożądanych i powodów rezygnacji z leczenia wraz z obliczonym parametrem względnym (OR, ang. *odds ratio* – iloraz szans), a w przypadku, gdy był on istotny statystycznie również z parametrem bezwzględnym (RD, ang. *risk difference* – różnica ryzyka).

W związku z brakiem informacji o okresie obserwacji nie obliczano parametru bezwzględnego NNT lub NNH. Wynika to z faktu, iż parametry te należy interpretować wskazując dokładny czas w jakim obserwowano oceniany efekt.

5.1. Występowanie działań niepożądanych w dowolnym stopniu nasilenia

W badaniu *Hudes 2007*, do działań niepożądanych zaobserwowanych u co najmniej 20% chorych w dowolnym stopniu nasilenia, które występowały statystycznie istotnie częściej w grupie temsyrolimusu należały:

- wysypka;
- ból;

- hiperlipidemia;
- infekcje;
- obrzęk obwodowy;
- hiperglikemia;
- kaszel;
- hipercholesterolemia;
- gorączka;
- zapalenie błony śluzowej jamy ustnej.

Do działań, które statystycznie istotnie częściej występowały w grupie interferonu alfa-2a należą:

- astenia;
- anoreksja;
- wymioty;
- dreszcze;
- leukopenia.

Wszystkie odnotowane działania niepożądane wraz z częstością ich występowania i obliczonymi parametrami zostały przedstawione w tabeli znajdującej się poniżej.

Wartość wszystkich parametrów należy interpretować tak jak opisano we wprowadzeniu do rozdziału 5.

Tabela 21.
Parametry OR, RD dla występowania działań niepożądanych w dowolnym stopniu w grupie temsyrolimus i interferon alfa-2a u co najmniej 20% chorych na podstawie badania *Hudes 2007**

Działania niepożądane	Częstość występowania działania niepożądanego, n (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)
	Temsyrolimus (N=208)	Interferon alfa-2a (N=200)		
Astenia	106 (51)	128 (64)	0,58 (0,39; 0,87)	-0,13 (-0,23; -0,04)
Wysypka	98 (47)	12 (6)	13,96 (7,33; 26,58)	0,41 (0,34; 0,49)
Anemia	94 (45)	84 (42)	1,14 (0,77; 1,68)	n/d
Nudności	77 (37)	82 (41)	0,85 (0,57; 1,26)	n/d
Anoreksja	67 (32)	88 (44)	0,60 (0,40; 0,91)	-0,12 (-0,21; -0,02)

Działania niepożądane	Częstość występowania działania niepożądanego, n (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)
	Temsyrolimus (N=208)	Interferon alfa-2a (N=200)		
Ból	58 (28)	32 (16)	2,03 (1,25; 3,30)	0,12 (0,04; 0,20)
Duszności	58 (28)	48 (24)	1,22 (0,79; 1,91)	n/d
Hiperlipidemia	56 (27)	28 (14)	2,26 (1,37; 3,74)	0,13 (0,05; 0,21)
Infekcje	56 (27)	28 (14)	2,26 (1,37; 3,74)	0,13 (0,05; 0,21)
Biegunka	56 (27)	40 (20)	1,47 (0,93; 2,34)	n/d
Obrzęk obwodowy	56 (27)	16 (8)	4,24 (2,34; 7,69)	0,19 (0,12; 0,26)
Hiperglikemia	54 (26)	22 (11)	2,84 (1,65; 4,87)	0,15 (0,08; 0,22)
Kaszel	54 (26)	28 (14)	2,15 (1,30; 3,57)	0,12 (0,04; 0,20)
Hipercholesterolemia	50 (24)	8 (4)	7,59 (3,50; 16,49)	0,20 (0,14; 0,26)
Gorączka	50 (24)	100 (50)	0,32 (0,21; 0,48)	-0,26 (-0,35; -0,17)
Bóle brzucha	44 (21)	34 (17)	1,31 (0,80; 2,15)	n/d
Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej	42 (20)	8 (4)	6,07 (2,77; 13,30)	0,16 (0,10; 0,22)
Zaparcia	42 (20)	36 (18)	1,15 (0,70; 1,89)	n/d
Bóle pleców	42 (20)	28 (14)	1,55 (0,92; 2,62)	n/d
Wymioty	40 (19)	56 (28)	0,61 (0,39; 0,97)	-0,09 (-0,17; -0,01)
Utrata wagi	40 (19)	50 (25)	0,71 (0,45; 1,14)	n/d
Bóle głowy	31 (15)	30 (15)	0,99 (0,58; 1,71)	n/d
Podwyższony poziom kreatyniny	29 (14)	20 (10)	1,46 (0,80; 2,67)	n/d
Trombocytopenia	29 (14)	16 (8)	1,89 (0,98; 3,55)	n/d
Dreszcze	17 (8)	60 (30)	0,21 (0,12; 0,37)	-0,22 (-0,29; -0,14)
Podwyższony poziom AST	17 (8)	28 (14)	0,55 (0,29; 1,03)	n/d
Neutropenia	15 (7)	24 (12)	0,57 (0,29; 1,12)	n/d
Leukopenia	12 (6)	34 (17)	0,30 (0,15; 0,60)	-0,11 (-0,17; -0,05)

*ze względu na brak danych o okresie obserwacji nie obliczono parametru NNH/NTT

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *Hudes 2007*

5.2. Występowanie działań niepożądanych w III i IV stopniu nasilenia

W wyniku analizy profili bezpieczeństwa w badaniu *Hudes 2007*, stwierdzono pięć działań niepożądanych, zaobserwowanych u co najmniej 20% chorych, których różnica w częstości występowaniu pomiędzy grupą temsyrolimusu a interferonu alfa-2a była istotna statystycznie. Działania niepożądane, które wystąpiły częściej w grupie temsyrolimus to:

- wysypka;
- obrzęk obwodowy;
- hiperglikemia.

Należy jednak podkreślić, iż wyniki parametru RD dla częstości występowania obrzęku obwodowego były na granicy istotności statystycznej.

Do działań niepożądanych, które wystąpiły częściej w grupie interferonu alfa-2a należały:

- leukopenia;
- astenia.

W poniższej tabeli zamieszczono działania niepożądane, częstość ich występowania z podziałem na grupy, a także wszystkie obliczone parametry.

Parametry należy interpretować tak jak opisano we wprowadzeniu do rozdziału 5.

Tabela 22.

Parametry OR, RD dla występowania działań niepożądanych w stopniu III i IV w grupie temsyrolimus i interferon alfa-2a u co najmniej 20% chorych na podstawie badania *Hudes 2007**

Działania niepożądane	Częstość występowania działania niepożądanego, n (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)
	Temsyrolimus (N=208)	Interferon alfa-2a (N=200)		
Astenia	23 (11)	52 (26)	0,35 (0,21; 0,60)	-0,15 (-0,22; -0,08)
Wysypka	8 (4)	0 (0)	7,36 (1,82; 29,79)	0,04 (0,01; 0,07)
Anemia	42 (20)	44 (22)	0,90 (0,56; 1,44)	n/d
Nudności	4 (2)	8 (4)	0,47 (0,14; 1,59)	n/d
Anoreksja	6 (3)	8 (4)	0,71 (0,24; 2,09)	n/d
Ból	10 (5)	4 (2)	2,47 (0,76; 8,02)	n/d
Duszności	19 (9)	12 (6)	1,57 (0,74; 3,34)	n/d
Hiperlipidemia	6 (3)	2 (1)	2,94 (0,59; 14,74)	n/d
Infekcje	10 (5)	8 (4)	1,21 (0,47; 3,14)	n/d
Biegunka	2 (1)	4 (2)	0,48 (0,09; 2,63)	n/d
Obrzęk obwodowy	4 (2)	0 (0)	7,21 (1,01; 51,61)	0,02 (0,00; 0,04)
Hiperglikemia	23 (11)	4 (2)	6,09 (2,07; 17,95)	0,09 (0,04; 0,14)
Kaszel	2 (1)	0 (0)	7,14 (0,45; 114,68)	n/d

Działania niepożądane	Częstość występowania działania niepożądanego, n (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)
	Temsyrolimus (N=208)	Interferon alfa-2a (N=200)		
Hipercholesterolemia	2 (1)	0 (0)	7,14 (0,45; 114,68)	n/d
Gorączka	2 (1)	8 (4)	0,23 (0,05; 1,11)	n/d
Bóle brzucha	8 (4)	4 (2)	1,96 (0,58; 6,61)	n/d
Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej	2 (1)	0 (0)	7,14 (0,45; 114,68)	n/d
Zaparcia	0 (0)	2 (1)	0,13 (0,01; 2,08)	n/d
Bóle pleców	6 (3)	8 (4)	0,71 (0,24; 2,09)	n/d
Wymioty	4 (2)	4 (2)	0,96 (0,24; 3,90)	n/d
Utrata wagi	2 (1)	4 (2)	0,48 (0,09; 2,63)	n/d
Bóle głowy	2 (1)	0 (0)	7,14 (0,45; 114,68)	n/d
Podwyższony poziom kreatyniny	6 (3)	2 (1)	2,94 (0,59; 14,74)	n/d
Trombocytopenia	2 (1)	0 (0)	7,14 (0,45; 114,68)	n/d
Dreszcze	2 (1)	4 (2)	0,48 (0,09; 2,63)	n/d
Podwyższony poziom AST	2 (1)	8 (4)	0,23 (0,05; 1,11)	n/d
Neutropenia	6 (3)	14 (7)	0,39 (0,15; 1,05)	n/d
Leukopenia	2 (1)	10 (5)	0,18 (0,04; 0,85)	-0,04 (-0,07; -0,01)

*ze względu na brak danych o okresie obserwacji nie obliczano parametru NNH/NNNT

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *Hudes 2007*

5.3. Występowanie działań niepożądanych w dowolnym stopniu nasilenia związanych ze stosowaną terapią

Na podstawie danych z publikacji *Bellmunt 2008* dokonano analizy częstości występowania działań niepożądanych związanych ze stosowanym leczeniem w dowolnym stopniu nasilenia.

Istotnie statystycznie różnice pomiędzy grupą leczoną temsyrolimusem a grupą otrzymującą interferon alfa-2a, zostały odnotowane w przypadku występowania 12 działań niepożądanych. Do działań tych należały:

- hipertriglicerydemia;
- hipercholesteremia;
- hiperglikemia;

- hipofosfatemia;
- anemia;
- trombocytopenia;
- podwyższony poziom kreatyniny;
- wysypka;
- trądzik;
- wysypka grudkowa.

Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, iż wyniki parametru RD dla częstości występowania trombocytopenii i wysypki grudkowej były na granicy istotności statystycznej.

Do działań niepożądanych, które występowały częściej wśród pacjentów leczonych interferonem alfa-2a należały:

- neutropenia;
- leukopenia.

Należy jednak podkreślić, iż wyniki parametru RD dla częstości występowania neutropenii były na granicy istotności statystycznej.

W tabeli poniżej zostały zamieszczone wszystkie działania niepożądane związane ze stosowaniem leczenia wraz z częstością ich występowania oraz obliczeniami parametrów względnych i bezwzględnych. Parametry te należy interpretować tak jak opisano we wprowadzeniu do rozdziału 5.

Tabela 23.

Parametry OR, RD dla występowania działań niepożądanych w dowolnym stopniu zależnych od stosowania leku w grupie temsyrolimus i interferon alfa-2a na podstawie publikacji *Bellmunt 2008**

Działania niepożądane	Częstość występowania działania niepożądanego, n (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)
	Temsyrolimus (N=208)	Interferon alfa-2a (N=200)		
Działania niepożądane związane z układem metabolicznym				
Hipertriglicerydemia	51 (25)	19 (10)	3,09 (1,75; 5,46)	0,15 (0,08; 0,22)

Działania niepożądane	Częstość występowania działania niepożądanego, n (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)
	Temsyrolimus (N=208)	Interferon alfa-2a (N=200)		
Hipercholesteremia	43 (21)	6 (3)	8,43 (3,50; 20,29)	0,18 (0,12; 0,24)
Hiperglikemia	37 (18)	9 (5)	4,59 (2,15; 9,79)	0,13 (0,07; 0,19)
Utrata wagi	26 (13)	37 (19)	0,63 (0,37; 1,08)	n/d
Hipofosfatemia	13 (6)	2 (1)	6,60 (1,47; 29,63)	0,05 (0,02; 0,09)
Hipokalcemia	9 (4)	11 (6)	0,78 (0,31; 1,92)	n/d
Działania niepożądane związane z układem hematologicznym				
Anemia	68 (33)	42 (21)	1,83 (1,17; 2,86)	0,12 (0,03; 0,20)
Trombocytopenia	26 (13)	13 (7)	2,05 (1,02; 4,12)	0,06 (0,00; 0,12)
Neutropenia	13 (6)	24 (12)	0,49 (0,24; 0,99)	-0,06 (-0,11; -0,00)
Leukopenia	10 (5)	32 (16)	0,27 (0,13; 0,56)	-0,11 (-0,17; -0,05)
Limfopenia	8 (4)	12 (6)	0,63 (0,25; 1,57)	n/d
Działania niepożądane związane z układem oddechowym				
Duszności	17 (8)	10 (5)	1,69 (0,75; 3,79)	n/d
Wzmoczony kaszel	14 (7)	8 (4)	1,73 (0,71; 4,22)	n/d
Zapalenie płuc	4 (2)	1 (1)	3,90 (0,43; 35,21)	n/d
Działania niepożądane związane z pracą nerek				
Podwyższony poziom kreatyniny	23 (11)	7 (4)	3,43 (1,44; 8,18)	0,08 (0,03; 0,13)
Hiperkalemia	6 (3)	6 (3)	0,96 (0,30; 3,03)	n/d
Ostra niewydolność nerek	3 (1)	0 (0)	7,18 (0,74; 69,44)	n/d
Uremia	1 (1)	4 (2)	0,24 (0,03; 2,14)	n/d
Działania niepożądane związane z funkcjonowaniem skóry				
Wysypka	70 (34)	9 (5)	10,76 (5,20; 22,29)	0,29 (0,22; 0,36)
Trądzik	21 (10)	1 (1)	22,35 (2,98; 167,79)	0,10 (0,05; 0,14)
Wysypka grudkowa	6 (3)	0 (0)	7,29 (1,46; 36,47)	0,03 (0,00; 0,05)

*ze względu na brak danych o okresie obserwacji nie obliczono parametru NNH/NTT

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *Bellmunt 2008*

5.4. Występowanie działań niepożądanych w III i IV stopniu nasilenia związanych ze stosowaną terapią

Analiza częstości występowania działań niepożądanych w stopniu III i IV związanych ze stosowanym leczeniem została dokonana na podstawie publikacji *Bellmunt 2008*.

Wykazano istotność statystyczną różnic pomiędzy temsyrolimusem a interferonem alfa-2a w częstości występowania siedmiu działań niepożądanych. Działaniami, które występowały częściej w grupie temsyrolimusu były:

- hiperglikemia;
- anemia;
- podwyższony poziom kreatyniny;
- wysypka.

Należy jednak podkreślić, iż wyniki parametru RD dla częstości występowania wszystkich wymienionych wyżej działań niepożądanych oprócz hiperglikemii były na granicy istotności statystycznej.

Do działań, które występowały częściej w grupie interferonu alfa-2a należały:

- neutropenia;
- leukopenia;
- astenia.

Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, iż wyniki parametru RD dla częstości występowania neutropenii były na granicy istotności statystycznej.

Wszystkie działania niepożądane związane ze stosowaną terapią, w III i IV stopniu nasilenia wraz z częstością ich występowania oraz wynikami dla parametrów względnych i bezwzględnych, zostały zamieszczone w tabeli poniżej. Dane te należy interpretować tak jak opisano we wprowadzeniu do rozdziału 5.

Tabela 24.

Parametry OR, RD dla występowania działań niepożądanych w stopniu III i IV zależnych od stosowania leku w grupie temsyrolimus i interferon alfa-2a na podstawie publikacji *Bellmunt 2008**

Działania niepożądane	Częstość występowania działania niepożądanego, n (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)
	Temsyrolimus (N=208)	Interferon alfa-2a (N=200)		

Działania niepożądane	Częstość występowania działania niepożądanego, n (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)
	Temsyrolimus (N=208)	Interferon alfa-2a (N=200)		
Działania niepożądane związane z układem metabolicznym				
Hipertriglicerydemia	6 (3)	2 (1)	2,94 (0,59; 14,74)	n/d
Hipercholesteremia	1 (1)	0 (0)	7,11 (0,14; 358,60)	n/d
Hiperglikemia	18 (9)	1 (1)	18,85 (2,49; 142,61)	0,08 (0,04; 0,12)
Utrata wagi	2 (1)	4 (2)	0,48 (0,09; 2,63)	n/d
Hipofosfatemia	8 (4)	1 (1)	7,96 (0,99; 64,23)	n/d
Hipokalcemia	2 (1)	3 (2)	0,64 (0,11; 3,86)	n/d
Anoreksja*	2 (1)	6 (3)	0,31 (0,06; 1,57)	n/d
Biegunka*	2 (1)	2 (1)	0,96 (0,13; 6,89)	n/d
Działania niepożądane związane z układem hematologicznym				
Anemia	27 (13)	14 (7)	1,98 (1,01; 3,90)	0,06 (0,00; 0,12)
Trombocytopenia	3 (1)	0 (0)	7,18 (0,74; 69,44)	n/d
Neutropenia	5 (2)	14 (7)	0,33 (0,12; 0,93)	-0,05 (-0,09; -0,00)
Leukopenia	0 (0)	7 (4)	0,13 (0,03; 0,56)	-0,04 (-0,06; -0,01)
Limfopenia	7 (3)	5 (3)	1,36 (0,42; 4,35)	n/d
Działania niepożądane związane z układem oddechowym				
Duszności	5 (2)	2 (1)	2,44 (0,47; 12,72)	n/d
Wzmógłony kaszel	1 (1)	0 (0)	7,11 (0,14; 358,60)	n/d
Zapalenie płuc	1 (1)	0 (0)	7,11 (0,14; 358,60)	n/d
Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej	2 (1)	0 (0)	7,14 (0,45; 114,68)	n/d
Działania niepożądane związane z pracą nerek				
Podwyższony poziom kreatyniny	5 (2)	0 (0)	7,25 (1,24; 42,23)	0,02 (0,00 ; 0,05)
Hiperkalemia	1 (1)	1 (1)	0,96 (0,06; 15,47)	n/d
Ostra niewydolność nerek	2 (1)	0 (0)	7,14 (0,45; 114,68)	n/d
Uremia	1 (1)	0 (0)	7,11 (0,14; 358,60)	n/d
Działania niepożądane związane z funkcjonowaniem skóry				
Wysypka	4 (2)	0 (0)	7,21 (1,01; 51,61)	0,02 (0,00; 0,04)
Trądzik	0 (0)	0 (0)	-	n/d
Wysypka grudkowa	3 (1)	0 (0)	7,18 (0,74; 69,44)	n/d
Inne działania niepożądane				
Astenia	17 (8)	40 (20)	0,36 (0,19; 0,65)	-0,12 (-0,19; -0,05)
Ból	2 (1)	0 (0)	7,14 (0,45; 114,68)	n/d
Obrzęk obwodowy	2 (1)	0 (0)	7,14 (0,45; 114,68)	n/d

*ze względu na brak danych o okresie obserwacji nie obliczano parametru NNH/NNT

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *Bellmunt 2008*

5.5. Wcześniejsze zakończenie leczenia

W badaniu *Hudes 2007* przedstawiono powody wcześniejszego zakończenia leczenia w grupie chorych otrzymujących temsirolimus i interferon alfa-2a. Wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 25.

Parametry OR, RD dla przyczyn wcześniejszego zakończenia leczenia w grupie temsirolimus i interferon alfa-2a na podstawie badania *Hudes 2007**

Przyczyny wcześniejszego zakończenia leczenia	Temsirolimus N=209 n (%)	Interferon alfa-2a N=207 n (%)	OR (95% CI)	RD (95% CI)
Progresja choroby	153 (74)	115 (58)	2,19 (1,45; 3,30)	0,18 (0,09; 0,27)
Działania niepożądane	15 (7)	29 (14)	0,47 (0,25; 0,91)	-0,07 (-0,13; -0,01)
Znaczące pogorszenie	14 (7)	28 (14)	0,46 (0,23; 0,90)	-0,07 (-0,13; -0,01)
Zgon	6 (3)	10 (5)	0,58 (0,21; 1,63)	n/d
Na żądanie chorego	8 (4)	6 (3)	1,33 (0,45; 3,91)	n/d
Inne	2 (1)**	4 (2)***	0,49 (0,09; 2,71)	n/d
Naruszenie protokołu badania	1 (0,5)	2 (1)	0,49 (0,04; 5,48)	n/d

*ze względu na brak danych o okresie obserwacji nie obliczano parametru NNH/NNT

** wcześniejsze wykluczenie z badania z powodów: progresji choroby, decyzji badacza

*** wcześniejsze wykluczenie z badania z powodów: utraty chorego w trakcie okresu obserwacji, decyzji badacza, konieczności wykonania operacji, żądania chorego

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *Hudes 2007*

Na podstawie przedstawionej powyżej analizy stwierdzono, że w grupie z interferonem alfa-2a więcej chorych zakończyło wcześniej leczenie z przyczyn innych niż progresja choroby. W grupie otrzymującej interferon alfa-2a istotnie statystycznie częściej przerwano leczenie z powodu działań niepożądanych oraz znaczącego pogorszenia choroby, natomiast w grupie z temsirolimusem z powodu progresji choroby.

5.6. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa temsyrolimusu na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

W celu zaprezentowania pełnej oceny bezpieczeństwa stosowania temsyrolimusu, w leczeniu chorych z rakiem nerkowokomórkowym o niekorzystnym rokowaniu przedstawiono działania niepożądane wraz z częstością ich występowania na podstawie *Charakterystyki produktu leczniczego Torisel®* [2].

Działania te zostały zestawione w poniższej tabeli.

Tabela 26.
Zaobserwowane działania niepożądane związane ze stosowaniem temsyrolimusu

	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia bakteryjne i wirusowe (w tym infekcja, zapalenie tkanki łącznej, półpasiec, opryszczka, zapalenie oskrzeli, ropnie), zakażenie dróg moczowych (w tym również dyzuria, krwiomocz, zapalenie pęcherza, zwiększona częstość oddawania moczu), zapalenie gardła, nieżyt nosa	Bardzo często
	Zapalenie płuc, zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie mieszków włosowych	Często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Małopłytkowość, niedokrwistość	Bardzo często
	Neutropenia, leukopenia, limfopenia	Często
Zaburzenia układu immunologicznego	Alergia/reakcje nadwrażliwość	Często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipoglikemia, anoreksja, hiperglikemia/cukrzyca, hipercholesterolemia, hiperlipemia	Bardzo często
	Hipofosfatemia	Często
Zaburzenia psychiczne	Bezsenna	Bardzo często
	Niepokój, depresja	Często
Zaburzenia układu nerwowego	Zaburzenia smaku	Bardzo często
	Senność, parestezja, zawroty głowy, brak smaku	Często
	Krwawienia wewnątrzczaszkowe	Niezbyt często
Zaburzenia oka	Zapalenie spojówek (w tym zaburzenia łzawienia)	Często
Zaburzenia naczyniowe	Żyłna choroba zatorowo-zakrzepowa (w tym zakrzepica żył głębokich, zator płucny [w tym ze skutkiem śmiertelnym], zakrzepica), nadciśnienie, zakrzepowe zapalenie żył	Często

	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia serca	Wysiłek osierdziowy (w tym hemodynamicznie znaczący, wymagający interwencji)	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność, krwawienie z nosa, kaszel	Bardzo często
	Zapalenie płuc [włączając zapalenie płuc ze skutkiem śmiertelnym], wysięk opłucnowy	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha, wymioty, zapalenie jamy ustnej, biegunka, nudności	Bardzo często
	Wzdęcia brzucha, ból w jamie ustnej, zapalenie dziąseł, aftowe zapalenie jamy ustnej	Często
	Perforacja jelit	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka (w tym również wysypka ze świądem, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka krostkowa), świąd, trądzik, zaburzenia paznokci, suchość skóry	Bardzo często
	Złuszczające zapalenie skóry	Często
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowy i tkanki łącznej	Ból pleców, ból stawów	Bardzo często
	Ból mięśniowy (w tym również skurcze nóg)	Często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niewydolność nerek [w tym ze skutkiem śmiertelnym]	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Obrzęk (w tym również obrzęk twarzy, obrzęk obwodowy), osłabienie, ból, gorączka, zapalenie śluzówki, ból w klatce piersiowej	Bardzo często
	Dreszcze, zaburzenia gojenia się ran	Często
Badania diagnostyczne	Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi	Bardzo często
	Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginowej, zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	Często

Źródło: opracowanie na podstawie *Charakterystyki produktu leczniczego Torisel®* [2]

W charakterystyce produktu leczniczego interferonu alfa-2a, działania niepożądane występujące po leczeniu tą substancją nie zostały podzielone ze względu na wskazanie. Tym samym nie można było określić działań niepożądanych występujących u chorych z rakiem nerkowokomórkowym o niekorzystnym rokowaniu.

Po podaniu temsyrolimusu może dojść do wystąpienia reakcji nadwrażliwości i (lub) reakcji w trakcie wlewu (w tym reakcje zagrażające życiu i rzadkie reakcje prowadzące do zgonu), obejmujących i nie ograniczających się do uderzeń gorąca, bólu w klatce piersiowej, duszności, niedociśnienia tętniczego, bezdechu, utraty przytomności, reakcji nadwrażliwości i reakcji anafilaktycznych. Reakcje te mogą wystąpić bardzo wcześnie w trakcie pierwszego wlewu, ale mogą wystąpić także w trakcie kolejnych wlewów. Powinno się obserwować chorych od rozpoczęcia wlewu oraz zapewnić dostęp do odpowiedniej aparatury ratującej życie. Wlew produktu leczniczego Torisel® należy przerwać i zastosować odpowiednie postępowanie medyczne, u wszystkich pacjentów, u których wystąpią ciężkie reakcje w trakcie wlewu. Przed podjęciem decyzji o kontynuacji podawania temsyrolimusu chorym, u których wystąpiły ciężkie lub zagrażające życiu reakcje, należy dokonać oceny ryzyka do korzyści.

5.7. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa temsyrolimusu na podstawie danych ze stron internetowych FDA i WHO

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania leku Torisel® zostały odnalezione na stronach internetowych organizacji FDA, WHO. Odnalezione dane są zbieżne z informacjami znajdującymi się w *Charakterystyce produktu leczniczego* zatwierdzonego przez EMA [2].

Na stronie organizacji FDA opublikowano informacje na temat występowania nadwrażliwości w miejscu podania leku Torisel®. W związku z tym, zalecana jest szczególna ostrożność, a także zapewnienie odpowiedniego leczenia wspomagającego wśród wszystkich chorych przyjmujących lek. Organizacja ta zaleca rozważenie przerwania terapii wśród chorych z ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi lub zdarzeniami zagrażającymi życiu chorego [5].

Również w przypadku organizacji WHO opublikowane na stronie informacje dotyczące stosowania leku Torisel® odnoszą się do występowania nadwrażliwości na zastosowany lek i zdarzeń występujących w miejscu podania. Według informacji WHO, większość tych zdarzeń wystąpiło bezpośrednio po podaniu leku lub w kilka minut później [17].

Organizacja FDA opublikowała także informacje o przypadkach śródmiąższowej choroby płuc, a także przypadki zgonów wywołanych tym zdarzeniem. Przed rozpoczęciem terapii lekiem Torisel® organizacja ta zaleca więc przeprowadzenie odpowiednich badań radiograficznych i tomograficznych w celu wcześniejszego wykrycia nieprawidłowości. Badania te powinny być powtarzane rutynowo w trakcie trwania terapii, nawet w przypadku, gdy nie obserwowane są objawy świadczące o chorobie płuc. W przypadku wystąpienia istotnych klinicznie objawów ze strony układu oddechowego, według FDA, należy rozważyć wstrzymanie leczenia do czasu ustąpienia objawów i poprawy wyników badań radiograficznych wskazujących na zapalenie płuc. Można również rozważyć miejscowe podanie kortykosteroidów i/lub antybiotyków [5].

Osoby starsze są bardziej podatne na występowanie niektórych zdarzeń niepożądanych tj. biegunki, obrzęku i zapalenia płuc [5].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]
 [REDACTED]

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

[REDACTED]	[REDACTED]				[REDACTED]				[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]				[REDACTED]				[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]				[REDACTED]				[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[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]

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
4	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
5	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
6	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
7	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
8	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
9	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
10	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
11	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
12	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
13	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
14	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
15	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
16	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
17	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
18	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
19	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
20	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
21	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
22	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
23	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
24	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
25	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
26	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
27	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
28	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
29	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
30	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
31	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
32	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
33	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
34	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
35	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
36	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
37	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
38	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
39	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
40	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
41	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
42	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
43	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
44	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
45	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
46	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
47	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
48	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
49	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
50	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
51	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
52	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
53	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
54	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
55	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
56	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
57	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
58	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
59	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
60	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
61	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
62	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
63	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
64	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
65	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
66	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
67	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
68	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
69	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
70	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
71	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
72	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
73	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
74	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
75	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
76	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
77	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
78	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
79	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
80	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
81	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
82	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
83	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
84	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
85	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
86	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
87	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
88	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
89	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
90	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
91	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
92	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
93	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
94	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
95	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
96	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
97	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
98	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
99	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
100	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

ID	Grupa 1				Grupa 2				Wiek	Płeć
	1	2	3	4	5	6	7	8		
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
4	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
5	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
6	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
7	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
8	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
9	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
10	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
11	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
12	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
13	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
14	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
15	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
16	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
17	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
18	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
19	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
20	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

[REDACTED]	[REDACTED]				[REDACTED]				[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]				[REDACTED]				[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

[REDACTED]	[REDACTED]				[REDACTED]				[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]				[REDACTED]				[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

[REDACTED]	[REDACTED]				[REDACTED]				[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]				[Redacted]				[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		
[Redacted]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[Redacted]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]				[Redacted]				[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		
[Redacted]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[Redacted]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[Redacted]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[Redacted]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[Redacted]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]				[Redacted]				[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		
[Redacted]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[Redacted]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[Redacted]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[Redacted]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[Redacted]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[Redacted]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[Redacted]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[Redacted]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[Redacted]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Do działań niepożądanych w stopniu III i IV, które istotnie statystycznie częściej występowały w grupie temsyrolimusu należały wysypka i hiperglikemia a w grupie interferonu alfa-2a: leukopenia i astenia.

W publikacji *Bellmunt 2008* przedstawiono wyniki częstości występowania działań niepożądanych związanych bezpośrednio ze stosowanym leczeniem. Istotnie statystycznie częściej w grupie leczonej temsyrolimusem zaobserwowano w dowolnym stopniu nasilenia: hipertriglicydemię, hipercholesteremię, hiperglikemię, hipofosfatemię, anemię, podwyższony poziom kreatyniny, wysypkę i trądzik. W grupie otrzymującej interferon alfa-2a stwierdzono, iż istotnie statystycznie częściej wystąpiła leukopenia.

Natomiast analizując działania niepożądane związane ze stosowanym leczeniem w stopniu III i IV wykazano, iż w grupie temsyrolimusu istotnie statystycznie częściej wystąpiła hiperglikemia a w grupie interferonu alfa-2a leukopenia i astenia.

W powyżej przedstawionym podsumowaniu działań niepożądanych nie uwzględniono tych, dla których parametr RD był na granicy istotności statystycznej.

Na podstawie analizy wyników dotyczących powodów wcześniejszego zakończenia leczenia stwierdzono, że w grupie z interferonem alfa-2a więcej chorych zakończyło terapię z przyczyn innych niż progresja choroby w porównaniu do chorych otrzymujących temsyrolimus. U pacjentów leczonych interferonem alfa-2a istotnie statystycznie częściej przerwano leczenie z powodu działań niepożądanych oraz znaczącego pogorszenia, natomiast w grupie z temsyrolimusem z powodu progresji choroby.

5.9.1. Ocena jakości danych z badań

Jakość danych zawartych w badaniu *Hudes 2007* i publikacji *Bellmunt 2008* wykorzystanych do oceny bezpieczeństwa temsyrolimusu i interferonu alfa-2a oceniono wg zaleceń GRADE [7]. Analizy tej dokonano w podziale na częstość występowania działań niepożądanych.

Tabela 52.

Ocena danych odnoszących się do poszczególnych punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa dla porównania temsirolimusu i interferonu alfa-2a zgodnie z wytycznymi GRADE na podstawie badania *Hudes 2007*

Jakość danych					Podsumowanie				
Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie wyników	Inne czynniki	Liczba pacjentów temsirolimus	Liczba pacjentów interferon alfa-2a	Wynik (95% CI)	Jakość wyniku	Waga punktu końcowego
Astenia									
RCT	Randomizowane	Nie dotyczy- 1 badanie	Tak	Brak	208	200	OR=0,58 (0,39; 0,87) RD=-0,13 (-0,23; -0,04) OR*=0,35 (0,21; 0,60) RD*=-0,15 (-0,22; -0,08)	Wysoka	Wysoka
Wysypka									
RCT	Randomizowane	Nie dotyczy- 1 badanie	Tak	Brak	208	200	OR=13,96 (7,33; 26,58) RD=0,41 (0,34; 0,49) OR*=7,36 (1,82; 29,79) RD*=0,04 (0,01; 0,07)	Wysoka	Wysoka
Anemia									
RCT	Randomizowane	Nie dotyczy- 1 badanie	Tak	Brak	208	200	OR=1,14 (0,77; 1,68) OR*=0,90 (0,56; 1,44)	Wysoka	Wysoka
Nudności									

Jakość danych					Podsumowanie				
Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie wyników	Inne czynniki	Liczba pacjentów temsirolimus	Liczba pacjentów interferon alfa-2a	Wynik (95% CI)	Jakość wyniku	Waga punktu końcowego
RCT	Randomizowane	Nie dotyczy- 1 badanie	Tak	Brak	208	200	OR=0,85 (0,57; 1,26) OR*=0,47 (0,14; 1,59)	Wysoka	Wysoka
Anoreksja									
RCT	Randomizowane	Nie dotyczy- 1 badanie	Tak	Brak	208	200	OR=0,60 (0,40; 0,91) RD=-0,12 (-0,21;-0,02) OR*=0,71 (0,24; 2,09)	Wysoka	Wysoka
Ból									
RCT	Randomizowane	Nie dotyczy- 1 badanie	Tak	Brak	208	200	OR=2,03 (1,25; 3,30) RD=0,12 (0,04; 0,20) OR*=2,47 (0,76; 8,02)	Wysoka	Wysoka
Duszności									
RCT	Randomizowane	Nie dotyczy- 1 badanie	Tak	Brak	208	200	OR=1,22 (0,79; 1,91) OR*=1,57 (0,74; 3,34)	Wysoka	Wysoka
Hiperlipidemia									
RCT	Randomizowane	Nie dotyczy- 1 badanie	Tak	Brak	170 (82*)	168 (97*)	OR=2,26 (1,37; 3,74) RD=0,13 (0,05; 0,21) OR*=2,94 (0,59; 14,74)	Wysoka	Wysoka

Jakość danych					Podsumowanie				
Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienia wyników	Inne czynniki	Liczba pacjentów temsirolimus	Liczba pacjentów interferon alfa-2a	Wynik (95% CI)	Jakość wyniku	Waga punktu końcowego
Infekcje									
RCT	Randomizowane	Nie dotyczy- 1 badanie	Tak	Brak	208	200	OR=2,26 (1,37; 3,74) RD=0,13 (0,05; 0,21) OR*=1,21 (0,47; 3,14)	Wysoka	Wysoka
Biegunka									
RCT	Randomizowane	Nie dotyczy- 1 badanie	Tak	Brak	208	200	OR=1,47 (0,93; 2,34) OR*=0,48 (0,09; 2,63)	Wysoka	Wysoka
Obrzęk obwodowy									
RCT	Randomizowane	Nie dotyczy- 1 badanie	Tak	Brak	208	200	OR=4,24 (2,34; 7,69) RD=0,19 (0,12; 0,26) OR*=7,21 (1,01; 51,61) RD*=0,02 (0,00; 0,04)	Wysoka	Wysoka
Hiperglikemia									
RCT	Randomizowane	Nie dotyczy- 1 badanie	Tak	Brak	208	200	OR=2,84 (1,65; 4,87) RD=0,15 (0,08; 0,22) OR*=6,09 (2,07; 17,95) RD*=0,09 (0,04; 0,14)	Wysoka	Wysoka
Kaszel									
RCT	Randomizowane	Nie dotyczy- 1	Tak	Brak	208	200	OR=2,15 (1,30; 3,57) RD=0,12 (0,04; 0,20)	Wysoka	Wysoka

Jakość danych					Podsumowanie				
Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienia wyników	Inne czynniki	Liczba pacjentów temsirolimus	Liczba pacjentów interferon alfa-2a	Wynik (95% CI)	Jakość wyniku	Waga punktu końcowego
		badanie					OR*=7,14 (0,45; 114,68)		
Hipercholesterolemia									
RCT	Randomizowane	Nie dotyczy- 1 badanie	Tak	Brak	208	200	OR=7,59 (3,50; 16,49) RD=0,20 (0,14; 0,26) OR*=7,14 (0,45; 114,68)	Wysoka	Wysoka
Gorączka									
RCT	Randomizowane	Nie dotyczy- 1 badanie	Tak	Brak	208	200	OR=0,32 (0,21; 0,48) RD=-0,26 (-0,35;-0,17) OR*=0,23 (0,05; 1,11)	Wysoka	Wysoka
Bóle brzucha									
RCT	Randomizowane	Nie dotyczy- 1 badanie	Tak	Brak	208	200	OR=1,31 (0,80; 2,15) OR*=1,96 (0,58; 6,61)	Wysoka	Wysoka
Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej									
RCT	Randomizowane	Nie dotyczy- 1 badanie	Tak	Brak	208	200	OR=6,07 (2,77; 13,30) RD=0,16 (0,10; 0,22) OR*=7,14 (0,45; 114,68)	Wysoka	Wysoka
Zaparcia									

Jakość danych					Podsumowanie				
Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie wyników	Inne czynniki	Liczba pacjentów temsirolimus	Liczba pacjentów interferon alfa-2a	Wynik (95% CI)	Jakość wyniku	Waga punktu końcowego
RCT	Randomizowane	Nie dotyczy- 1 badanie	Tak	Brak	208	200	OR=1,15 (0,70; 1,89) OR*=0,13 (0,01; 2,08)	Wysoka	Wysoka
Bole pleców									
RCT	Randomizowane	Nie dotyczy- 1 badanie	Tak	Brak	208	200	OR=1,55 (0,92; 2,62) OR*=0,71 (0,24; 2,09)	Wysoka	Wysoka
Wymioty									
RCT	Randomizowane	Nie dotyczy- 1 badanie	Tak	Brak	208	200	OR=0,61 (0,39; 0,97) RD=-0,09 (-0,17; -0,01) OR*=0,96 (0,24; 3,90)	Wysoka	Wysoka
Utrata wagi									
RCT	Randomizowane	Nie dotyczy- 1 badanie	Tak	Brak	208	200	OR=0,71 (0,45; 1,14) OR*=0,48 (0,09; 2,63)	Wysoka	Wysoka
Bóle głowy									
RCT	Randomizowane	Nie dotyczy- 1 badanie	Tak	Brak	208	200	OR=0,99 (0,58; 1,71) OR*=7,14 (0,45; 114,68)	Wysoka	Wysoka
Podwyższony poziom kreatyniny									
RCT	Randomizowane	Nie	Tak	Brak	208	200	OR=1,46 (0,80; 2,67)	Wysoka	Wysoka

Jakość danych					Podsumowanie				
Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienia wyników	Inne czynniki	Liczba pacjentów temsirolimus	Liczba pacjentów interferon alfa-2a	Wynik (95% CI)	Jakość wyniku	Waga punktu końcowego
		dotyczy- 1 badanie					OR*=2,94 (0,59; 14,74)		
Trombocytopenia									
RCT	Randomizowane	Nie dotyczy- 1 badanie	Tak	Brak	208	200	OR=1,89 (0,98; 3,55) OR*=7,14 (0,45; 114,68)	Wysoka	Wysoka
Dreszcze									
RCT	Randomizowane	Nie dotyczy- 1 badanie	Tak	Brak	208	200	OR=0,21 (0,12; 0,37) RD=-0,22 (-0,29;-0,14) OR*=0,48 (0,09; 2,63)	Wysoka	Wysoka
Podwyższony poziom aminotransferazy asparaginianowej									
RCT	Randomizowane	Nie dotyczy- 1 badanie	Tak	Brak	208	200	OR=0,55 (0,29; 1,03) OR*=0,23 (0,05; 1,11)	Wysoka	Wysoka
Neutropenia									
RCT	Randomizowane	Nie dotyczy- 1 badanie	Tak	Brak	208	200	OR=0,57 (0,29; 1,12) OR*=0,39 (0,15; 1,05)	Wysoka	Wysoka
Leukopenia									

Jakość danych					Podsumowanie				
Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie wyników	Inne czynniki	Liczba pacjentów temsirolimus	Liczba pacjentów interferon alfa-2a	Wynik (95% CI)	Jakość wyniku	Waga punktu końcowego
RCT	Randomizowane	Nie dotyczy- 1 badanie	Tak	Brak	208	200	OR=0,30 (0,15; 0,60) OR*=0,18 (0,04; 0,85) RD*=-0,04 (-0,07;-0,01)	Wysoka	Wysoka
Wcześniejsze zakończenie leczenia z powodu progresji choroby									
RCT	Randomizowane	Nie dotyczy- 1 badanie	Tak	Brak	209	207	OR=2,19 (1,45; 3,30) RD=0,18 (0,09; 0,27)	Wysoka	Wysoka
Wcześniejsze zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych									
RCT	Randomizowane	Nie dotyczy- 1 badanie	Tak	Brak	209	207	OR=0,47 (0,25; 0,91) RD=-0,07 (-0,13;-0,01)	Wysoka	Wysoka
Wcześniejsze zakończenie leczenia z powodu znaczącego pogorszenia									
RCT	Randomizowane	Nie dotyczy- 1 badanie	Tak	Brak	209	207	OR=0,46 (0,23; 0,90) RD=-0,07 (-0,13;-0,01)	Wysoka	Wysoka
Wcześniejsze zakończenie leczenia z powodu zgonu									

Jakość danych					Podsumowanie				
Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie wyników	Inne czynniki	Liczba pacjentów temsirolimus	Liczba pacjentów interferon alfa-2a	Wynik (95% CI)	Jakość wyniku	Waga punktu końcowego
RCT	Randomizowane	Nie dotyczy- 1 badanie	Tak	Brak	209	207	OR=0,58 (0,21; 1,63)	Wysoka	Wysoka
Wcześniejsze zakończenie leczenia na żądanie chorego									
RCT	Randomizowane	Nie dotyczy- 1 badanie	Tak	Brak	209	207	OR=1,33 (0,45; 3,91)	Wysoka	Wysoka
Wcześniejsze zakończenie leczenia z innych powodów									
RCT	Randomizowane	Nie dotyczy- 1 badanie	Tak	Brak	209	207	OR=0,49 (0,09; 2,71)	Wysoka	Wysoka
Wcześniejsze zakończenie leczenia z powodu naruszenia protokołu badania									
RCT	Randomizowane	Nie dotyczy- 1 badanie	Tak	Brak	209	207	OR=0,49 (0,04; 5,48)	Wysoka	Wysoka

wartości bez „gwiazdki” są wynikami dla działań niepożądanych w dowolnym stopniu nasilenia lub wyniki dotyczące wcześniejszego zakończenia leczenia z podanych przyczyn

*wyniki dla działań niepożądanych w III i IV stopniu nasilenia, Źródło: opracowanie własne

Tabela 53.

Ocena danych odnoszących się do poszczególnych punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa, które związane są bezpośrednio ze stosowanymi interwencjami: temsirolimusem i interferonem alfa-2a, zgodnie z wytycznymi GRADE na podstawie publikacji *Bellmunt 2008*

Jakość danych					Podsumowanie				
Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie wyników	Inne czynniki	Liczba pacjentów temsirolimus	Liczba pacjentów interferon alfa-2a	Wynik (95% CI)	Jakość wyniku	Waga punktu końcowego
Hipertriglicerydemia									
RCT	Randomizowane	Nie dotyczy- 1 badanie	Tak	Brak	208	200	OR=3,09 (1,75; 5,46) RD=0,15 (0,08; 0,22) OR*=2,94 (0,59; 14,74)	Wysoka	Wysoka
Hipercholesteremia									
RCT	Randomizowane	Nie dotyczy- 1 badanie	Tak	Brak	208	200	OR=8,43 (3,50; 20,29) RD=0,18 (0,12; 0,24) OR*=7,11 (0,14; 358,60)	Wysoka	Wysoka
Hiperglikemia									
RCT	Randomizowane	Nie dotyczy- 1 badanie	Tak	Brak	208	200	OR=4,59 (2,15; 9,79) RD=0,13 (0,07; 0,19) OR*=18,85 (2,49; 142,61) RD*=0,08 (0,04; 0,12)	Wysoka	Wysoka
Utrata wagi									

Jakość danych					Podsumowanie				
Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienia wyników	Inne czynniki	Liczba pacjentów temsirolimus	Liczba pacjentów interferon alfa-2a	Wynik (95% CI)	Jakość wyniku	Waga punktu końcowego
RCT	Randomizowane	Nie dotyczy- 1 badanie	Tak	Brak	208	200	OR=0,63 (0,37; 1,08) OR*=0,48 (0,09; 2,63)	Wysoka	Wysoka
Hipofosfatemia									
RCT	Randomizowane	Nie dotyczy- 1 badanie	Tak	Brak	208	200	OR=6,60 (1,47; 29,63) RD=0,05 (0,02; 0,09) OR*=7,96 (0,99; 64,23)	Wysoka	Wysoka
Hipokalcemia									
RCT	Randomizowane	Nie dotyczy- 1 badanie	Tak	Brak	208	200	OR=0,78 (0,31; 1,92) OR*=0,64 (0,11; 3,86)	Wysoka	Wysoka
Anemia									

Jakość danych					Podsumowanie				
Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie wyników	Inne czynniki	Liczba pacjentów temsirolimus	Liczba pacjentów interferon alfa-2a	Wynik (95% CI)	Jakość wyniku	Waga punktu końcowego
RCT	Randomizowane	Nie dotyczy- 1 badanie	Tak	Brak	208	200	OR=1,83 (1,17; 2,86) RD=0,12 (0,03; 0,20) OR*=1,98 (1,01; 3,90) RD*=0,06 (0,00; 0,12)	Wysoka	Wysoka
Trombocytopenia									
RCT	Randomizowane	Nie dotyczy- 1 badanie	Tak	Brak	170 (82*)	168 (97*)	OR=2,05 (1,02; 4,12) RD=0,06 (0,00; 0,12) OR*=7,18 (0,74; 69,44)	Wysoka	Wysoka
Neutropenia									
RCT	Randomizowane	Nie dotyczy- 1 badanie	Tak	Brak	208	200	OR=0,49 (0,24; 0,99) RD=-0,06 (-0,11; 0,00) OR*=0,33 (0,12; 0,93) RD*=-0,05 (-0,09; -0,00)	Wysoka	Wysoka
Leukopenia									

Jakość danych					Podsumowanie				
Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie wyników	Inne czynniki	Liczba pacjentów temsirolimus	Liczba pacjentów interferon alfa-2a	Wynik (95% CI)	Jakość wyniku	Waga punktu końcowego
RCT	Randomizowane	Nie dotyczy- 1 badanie	Tak	Brak	208	200	OR=0,27 (0,13; 0,56) RD=-0,11 (-0,17; -0,05) OR*=0,13 (0,03; 0,56) RD*=-0,04 (-0,06; -0,01)	Wysoka	Wysoka
Limfopenia									
RCT	Randomizowane	Nie dotyczy- 1 badanie	Tak	Brak	208	200	OR=0,63 (0,25; 1,57) OR*=1,36 (0,42; 4,35)	Wysoka	Wysoka
Duszności									
RCT	Randomizowane	Nie dotyczy- 1 badanie	Tak	Brak	208	200	OR=1,69 (0,75; 3,79) OR*=2,44 (0,47; 12,72)	Wysoka	Wysoka
Wzmoczony kaszel									
RCT	Randomizowane	Nie dotyczy- 1 badanie	Tak	Brak	208	200	OR=1,73 (0,71; 4,22) OR*=7,11 (0,14; 358,60)	Wysoka	Wysoka
Zapalenie płuc									

Jakość danych					Podsumowanie				
Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie wyników	Inne czynniki	Liczba pacjentów temsirolimus	Liczba pacjentów interferon alfa-2a	Wynik (95% CI)	Jakość wyniku	Waga punktu końcowego
RCT	Randomizowane	Nie dotyczy- 1 badanie	Tak	Brak	208	200	OR=3,90 (0,43; 35,21) OR*=7,11 (0,14; 358,60)	Wysoka	Wysoka
Podwyższony poziom kreatyniny									
RCT	Randomizowane	Nie dotyczy- 1 badanie	Tak	Brak	208	200	OR=3,43 (1,44; 8,18) RD=0,08 (0,03; 0,13) OR*=7,25 (1,24; 42,23) RD*=0,02 (0,00; 0,05)	Wysoka	Wysoka
Hiperkalemia									
RCT	Randomizowane	Nie dotyczy- 1 badanie	Tak	Brak	208	200	OR=0,96 (0,30; 3,03) OR*=0,96 (0,06; 15,47)	Wysoka	Wysoka
Ostra niewydolność nerek									
RCT	Randomizowane	Nie dotyczy- 1 badanie	Tak	Brak	208	200	OR=7,18 (0,74; 69,44) OR*=7,14 (0,45; 114,68)	Wysoka	Wysoka
Uremia									

Jakość danych					Podsumowanie				
Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie wyników	Inne czynniki	Liczba pacjentów temsirolimus	Liczba pacjentów interferon alfa-2a	Wynik (95% CI)	Jakość wyniku	Waga punktu końcowego
RCT	Randomizowane	Nie dotyczy- 1 badanie	Tak	Brak	208	200	OR=0,24 (0,03; 2,14) OR*=7,11 (0,14; 358,60)	Wysoka	Wysoka
Wysypka									
RCT	Randomizowane	Nie dotyczy- 1 badanie	Tak	Brak	208	200	OR=10,76 (5,20; 22,29) RD=0,29 (0,22; 0,36) OR*=7,21 (1,01; 51,61) RD*=0,02 (0,00; 0,04)	Wysoka	Wysoka
Trądzik									
RCT	Randomizowane	Nie dotyczy- 1 badanie	Tak	Brak	208	200	OR=22,35 (2,98; 167,79) RD=0,29 (0,22; 0,36)	Wysoka	Wysoka
Wysypka grudkowa									
RCT	Randomizowane	Nie dotyczy- 1 badanie	Tak	Brak	208	200	OR=7,29 (1,46; 36,47) RD=0,03 (0,00; 0,05) OR*=7,18 (0,74; 69,44)	Wysoka	Wysoka
Anoreksja									

Jakość danych					Podsumowanie				
Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie wyników	Inne czynniki	Liczba pacjentów temsirolimus	Liczba pacjentów interferon alfa-2a	Wynik (95% CI)	Jakość wyniku	Waga punktu końcowego
RCT	Randomizowane	Nie dotyczy- 1 badanie	Tak	Brak	208	200	OR*=0,31 (0,06; 1,57)	Wysoka	Wysoka
Biegunka									
RCT	Randomizowane	Nie dotyczy- 1 badanie	Tak	Brak	208	200	OR*=0,96 (0,13; 6,89)	Wysoka	Wysoka
Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej									
RCT	Randomizowane	Nie dotyczy- 1 badanie	Tak	Brak	208	200	OR*=7,14 (0,45; 114,68)	Wysoka	Wysoka
Astenia									
RCT	Randomizowane	Nie dotyczy- 1 badanie	Tak	Brak	208	200	OR*=0,36 (0,19; 0,65) RD*=-0,12 (-0,19; -0,05)	Wysoka	Wysoka
Ból									
RCT	Randomizowane	Nie dotyczy- 1 badanie	Tak	Brak	208	200	OR*=7,14 (0,45; 114,68)	Wysoka	Wysoka
Obrzęk obwodowy									

Jakość danych					Podsumowanie				
Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie wyników	Inne czynniki	Liczba pacjentów temsirolimus	Liczba pacjentów interferon alfa-2a	Wynik (95% CI)	Jakość wyniku	Waga punktu końcowego
RCT	Randomizowane	Nie dotyczy- 1 badanie	Tak	Brak	208	200	OR*=7,14 (0,45; 114,68)	Wysoka	Wysoka

wartości bez „gwiazdki” są wynikami dla działań niepożądanych w dowolnym stopniu nasilenia

*wyniki dla działań niepożądanych w III i IV stopniu nasilenia

Źródło: opracowanie własne

6. Ograniczenia

Sformułowano następujące ograniczenia wykonanej analizy:

- badanie *Hudes 2007* nie było zaślepienie;
- w badaniu *Hudes 2007* chorych o pośrednim rokowaniu w skali składającej się z 6 czynników rokowniczych było 5-7%, natomiast w skali składającej się z 5 czynników rokowniczych, tj. według skali MSKCC, takich chorych było 24-31%;
- w analizie porównano jedynie interferon alfa-2a z temsyrolimusem (jednak ze względu na niewielkie różnice pomiędzy typami interferonu alfa wydaje się zasadne odniesienie wyników niniejszej analizy do porównania temsyrolimusu z dowolnym typem interferonu alfa);
- w badaniu *Hudes 2007* oraz we wszystkich publikacjach do tego badania, z wyjątkiem publikacji *Lee 2012*, nie podano informacji o okresie obserwacji;
- w publikacji *Lee 2012* zaprezentowano analizę przeprowadzoną post-hoc;
- wyniki obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR), korzyści klinicznej (CBR) i przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) ocenianego przez niezależny komitet badawczy nie były podane dla wszystkich chorych włączonych do badania. Punkty te analizowane były tylko dla chorych, u których oceniano guz w trakcie trwania badania względem wyników początkowych.

7. Wyniki i wnioski końcowe

Na podstawie badania *Hudes 2007* i dodatkowych publikacjach opartych na grupie chorych z tego badania – *Bellmunt 2008*, *De Souza 2007*, *Zbrozek 2010*, *Yang 2010*, *Lee 2012* porównano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania temsyrolimusu i interferonu alfa-2a.

Na podstawie analizy skuteczności temsyrolimusu i interferonu alfa-2a zaprezentowanej w badaniu *Hudes 2007* stwierdzono istotne statystycznie różnice

między obiema interwencjami dla punktów końcowych: przeżycia całkowitego (OS), przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) ocenianego zarówno przez badacza jak i przez niezależny komitet badawczy, czasu do niepowodzenia leczenia (TTF) oraz korzyści klinicznej (CBR). We wszystkich wyżej wymienionych punktach skuteczniejszą terapią było leczenie temsyrolimusem. Na podstawie publikacji *Yang 2010* wykazano, iż jakość życia w grupie chorych leczonych temsyrolimusem była wyższa niż w grupie otrzymującej interferon alfa-2a. Różnica ta była istotna statystycznie. Z kolei w publikacji *Zbrozek 2010* obliczono QALY (ang. *quality-adjusted life year* – lata życia skorygowane o jakość), które było istotnie statystycznie wyższe u chorych w grupie leczonej temsyrolimusem.

Autorzy publikacji *Lee 2012* zaobserwowali, że wzrost poziomu cholesterolu wpływa na przeżycie całkowite (OS). Z kolei wzrost poziomu trójglicerydów i glukozy nie ma wpływu na ten parametr. Wykazano również, że zastosowanie temsyrolimusu powoduje istotne statystycznie zwiększenie poziomu cholesterolu względem wartości początkowej. Jednakże, wykazano, że leczenie temsyrolimusem, uwzględniające zmiany w poziomie cholesterolu w trakcie trwania badania oraz wartości początkowej cholesterolu, nie jest związane z dodatkową korzyścią kliniczną w postaci wydłużenia przeżycia całkowitego.

Punktem końcowym, dla którego nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami analizowanymi w badaniu *Hudes 2007* była obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR).

W publikacji *Lee 2012* nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą stosującą temsyrolimus, a grupą przyjmującą interferon alfa-2a w odniesieniu do szansy wystąpienia zgonu oraz szansy wystąpienia progresji choroby w czasie 17,9 miesięcy (mediana okresu obserwacji, zakres 0,3-27,5 miesięcy).

W przypadku porównania profilu bezpieczeństwa obu leków w badaniu *Hudes 2007* i publikacji *Bellmunt 2008* zaobserwowano częstsze występowanie działań niepożądanych w grupie temsyrolimusu w dowolnym stopniu nasilenia. Natomiast uwzględniając jedynie działania niepożądane w III i IV stopniu nasilenia stwierdzono, iż temsyrolimus wywołuje mniej działań niepożądanych. Należy jednak wyraźnie podkreślić, iż w chorobach nowotworowych działania niepożądane stanowią nieodzowny element terapii, a kluczowym celem leczenia jest przedłużenie życia pacjenta oraz opóźnienie postępu choroby.

Na podstawie dodatkowej oceny bezpieczeństwa uznano, że temsyrolimus ma akceptowalny profil bezpieczeństwa. Jednocześnie zwrócono uwagę na ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości po dożylnym podaniu tego leku. W celach profilaktycznych przed wystąpieniem reakcji alergicznych jako premedykację, 30 minut przed podaniem temsyrolimusu, zaleca się stosowanie dożylnie difenhydraminy.

Wnioski z odnalezionych przeglądów systematycznych są zbliżone do wniosków przedstawionych w badaniu *Hudes 2007*. Na ich podstawie można uznać, iż temsyrolimus wpływa na wydłużenie przeżycia całkowitego (OS) oraz przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w porównaniu do interferonu alfa.

Ze względu, iż temsyrolimus jest jedyną technologią medyczną o potwierdzonej skuteczności w leczeniu chorych na raka nerkowokomórkowego o niekorzystnym rokowaniu zasadne jest stosowanie tego leku w praktyce klinicznej i rozpoczęcie finansowania go ze środków publicznych w ramach *Programu lekowego leczenia temsyrolimusem zaawansowanego raka nerkowokomórkowego w grupie chorych o niekorzystnym rokowaniu*.

8. Dyskusja

Na podstawie przedstawionych wyników stwierdzono, że temsyrolimus jest technologią skuteczniejszą niż interferon alfa-2a w leczeniu chorych na raka nerkowokomórkowego z niekorzystnym rokowaniem. Istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami występowały we wszystkich istotnych klinicznie punktach końcowych.

Biorąc pod uwagę to, że temsyrolimus wykazuje wyższą skuteczność niż interferon alfa-2a, należałoby uwzględnić jego zastosowanie w polskich wytycznych dotyczących leczenia raka nerkowokomórkowego z niekorzystnym rokowaniem. Dodatkowo, należy zaznaczyć, że według Polskiej Unii Onkologii [11] interferon alfa wymieniany jest jako terapia dla chorych z korzystnym rokowaniem. Należy zatem wnioskować, że temsyrolimus jest jedyną skuteczną opcją terapeutyczną dla chorych na raka nerkowokomórkowego z niekorzystnym rokowaniem.

W badaniu klinicznym *Hudes 2007* dotyczącym stosowania temsyrolimusu analizowana populacja objęła nieleczonych wcześniej chorych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym o niekorzystnym rokowaniu (spełnienie co najmniej 3 z 6 czynników prognostycznych ryzyka), co jest zgodne z Charakterystyką produktu leczniczego Torisel®. Zatem można uznać, iż badana populacja odpowiada docelowej populacji pacjentów, która może odnieść największe korzyści ze stosowania temsyrolimusu, a jej reprezentatywność została oceniona wysoko.

W próbie klinicznej *Hudes 2007* chorzy zrandomizowani do badania stosowali temsyrolimus w dawce 25 mg we wlewie trwającym od 30 minut raz w tygodniu. Reprezentatywność interwencji w badaniu *Hudes 2007* także można uznać za wysoką, ze względu na ocenę efektywności klinicznej zalecanych dawek przedstawionych w *Charakterystyce produktu leczniczego Torisel®* (25 mg).

Na podstawie oceny jakości danych wg zaleceń GRADE [7] stwierdzono, iż dla większości analizowanych punktów końcowych wyniki mają wagę krytyczną. Brak tych danych uniemożliwiłby wnioskowanie na temat skuteczności lub bezpieczeństwa analizowanej technologii lekowej. W przypadku punktów końcowych takich jak: obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR), korzyść kliniczna (CBR) i przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) oceniane przez niezależny komitet badawczy, których wyniki zostały podane tylko dla części chorych, wagę ich określono jako wysoką. Natomiast jakość uzyskanych danych została oceniona jako wysoka, gdyż wyniki zostały podane dla chorych, którzy byli losowo przydzielani do grupy badanej i kontrolnej. Ponadto badanie zostało ocenione na 3 punkty według skali Jadad (ze względu na zastosowanie randomizacji oraz jej opis, a także umieszczenie informacji o pacjentach utraconych z okresu obserwacji), co świadczy o jego wysokiej jakości.

Podczas przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono 7 publikacji opisujących 5 przeglądów systematycznych: *Gomez-Fernandez 2012*, *Coppin 2008*, *Coppin 2011a*, *Coppin 2011b*, *Thompson 2010*, *Delea 2012* oraz *Mills 2009*, w których zawarto wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa dla temsyrolimusu stosowanego w leczeniu raka nerkowokomórkowego u chorych z niekorzystnym rokowaniem. Wyniki zawarte w tych opracowaniach są zgodne z tymi znajdującymi się w niniejszej analizie. W przeglądach analizowano wyniki z badania *Hudes 2007*.

9. Załączniki

9.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne

Tabela 54

Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla temsirolimusa w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego o niekorzystnym rokowaniu

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
Prospective Randomized Phase-II Trial With Temsirolimus Versus Sunitinib in Previously Untreated Patients With Advanced or Metastatic Non-Clear Cell Renal Carcinoma	NCT00979966	Badanie zakończone, nieopublikowane	Central European Society for Anticancer Drug Research	Interwencyjne, randomizowane, otwarte, prospektywne, wieloośrodkowe, faza II końcowa klasyfikacja: badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo, cel: leczenie	Ocena przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) u chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym (z wyjątkiem raka jasnokomórkowego) otrzymujących temsirolimus w porównaniu do sunitynibu Ocena czasu do wystąpienia progresji choroby (TTP), odsetka obiektywnych odpowiedzi (ORR), przeżycia całkowitego (OS), bezpieczeństwa	9 wrzesień 2009	6 lipiec 2012

Źródło: opracowanie własne, Data ostatniego wyszukiwania: 05.12.2012r.

9.2. Szczegółowe wyniki strategii wyszukiwania

Tabela 55.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazie Medline

Nr	Zapytanie	Liczba publikacji
#1	(renal OR renal* OR kidney OR kidney* OR nephroid OR hypernephroid OR grawitz) [All Fields]	819 506
#2	(cancer OR neoplasm OR neoplasia OR tumor OR tumour OR carcinoma OR adenocarcinoma) [All Fields]	3 006 720
#3	#1 AND #2	132 876
#4	(RCC OR MRCC) [All Fields]	7 682
#5	#3 OR #4	133 614
#6	torisel OR temsirolimus OR "CCI 779" OR "CCI-779" OR CCI779 OR "nsc 683864" OR nsc683864 OR "nsc-683864" [All Fields]	807
#7	#5 AND #6	427

Źródło: opracowanie własne

Data ostatniego wyszukiwania: 20.11.2012

Tabela 56.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazie Embase

Nr	Zapytanie	Liczba publikacji
#1	renal OR renal* OR kidney OR kidney* OR nephroid OR hypernephroid OR grawitz AND [embase]/lim	951 225
#2	cancer OR neoplasm OR neoplasia OR tumor OR tumour OR carcinoma OR adenocarcinoma AND [embase]/lim	2 949 567
#3	#1 AND #2	196 938
#4	RCC OR MRCC AND [embase]/lim	10 461
#5	#3 OR #4	198 177
#6	torisel OR temsirolimus OR 'CCI 779' OR 'CCI-779' OR CCI779 OR 'nsc 683864' OR nsc683864 OR 'nsc-683864' AND [embase]/lim	4 089
#7	#5 AND #6	1 988

Źródło: opracowanie własne

Data ostatniego wyszukiwania: 20.11.2012

Tabela 57.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazie Cochrane Library

Nr	Zapytanie	Liczba publikacji
#1	renal OR renal* OR kidney OR kidney* OR nephroid OR hypernephroid OR	34989

Nr	Zapytanie	Liczba publikacji
	grawitz [All text]	
#2	cancer OR neoplasm OR neoplasia OR tumor OR tumour OR carcinoma OR adenocarcinoma [All text]	80625
#3	#1 AND #2	3584
#4	RCC OR MRCC [All text]	260
#5	#3 OR #4	3612
#6	torisel OR temsirolimus OR "CCI 779" OR "CCI-779" OR CCI779 OR "nsc 683864" OR nsc683864 OR "nsc-683864" [All text]	53
#7	#5 AND #6	31

Źródło: opracowanie własne

Data ostatniego wyszukiwania: 20.11.2012

9.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 58.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
CRD (Centre for Reviews and Dissemination) http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/	temsirolimus	15
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	temsirolimus	343
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm oraz blackboxrx.com	temsirolimus	37
National Institutes of Health www.clinicaltrials.gov	temsirolimus AND renal cell carcinoma	132
	temsirolimus AND kidney cancer	190
Current Controlled Trials Register http://www.controlled-trials.com/	temsirolimus	2
WHO (World Health Organization) www.who.int	temsirolimus	5

Baza	Strategia	Wynik
URPLWmiPB* (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	temsyrolimus	1

*zastosowano zapytania w języku polskim ponieważ jest to polska strona internetowa

Źródło: opracowanie własne

Data ostatniego wyszukiwania 05.12.2012 r.

9.4. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Coppin 2011b [21]; Coppin 2011a [20], Coppin 2008 [19]			
METODYKA			
Przeгляд systematyczny z metaanalizą			
Kryteria Cook'a (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych poniżej kryteriów):			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Sprecyzowane pytanie badawcze: Tak; 2. Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania: Tak; 3. Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych: Tak; 4. Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy: Tak; 5. Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań: Tak. 			
Klasyfikacja AOTM: IA;			
Przeszukane bazy danych (data ostatniego wyszukiwania): Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE, EMBASE (styczeń 2000 - czerwiec 2010), publikacje konferencyjne <i>American Urologic Association</i> , <i>American Society of Clinical Oncology</i> , <i>European Cancer Conference</i> , <i>European Society of Medical Oncology</i> , opublikowane i nieopublikowane materiały, przegląd referencji dotychczasowych przeglądów, brak ograniczeń językowych.			
Liczba publikacji włączonych: 25;			
Sponsor: b/d			
CEL PRZEGLĄDU			
Ocena skuteczności terapii celowanych w zaawansowanym raku nerki.			
POPULACJA			
Kryteria włączenia badań pierwotnych:			
<ul style="list-style-type: none"> • badania randomizowane, II lub III fazy; • chorzy z histologicznie potwierdzonym, przerzutowym lub lokalnie nieoperacyjnym rakiem nerkowokomórkowym; • chorzy operowani, którzy mieli poważne choroby współistniejące; • badania, w których brali udział chorzy z różnym typem nowotworów włączano tylko pod warunkiem, że dane dla raka nerkowokomórkowego były odrębnie zaprezentowane; • chorzy, którzy przyjmowali wcześniej lub nie przyjmowali terapii ogólnoustrojowej (<i>systemic</i>) • interwencją było: podanie leków celowanych z wyjątkiem immunoterapii (zawierającej rekombinowane cytokiny) 			
Kryteria wykluczenia badań pierwotnych:			
<ul style="list-style-type: none"> • badania I fazy 			
INTERWENCJA	KOMPARATOR	WSKAZANIE	LICZEBNOŚĆ CHORYCH
Temsirolimus 250 mg	temsirolimus 75 mg	Rak nerkowokomórkowy, (II linia - wcześniejsza terapia cytokinami)	111
	temsirolimus 25 mg		
Tivozanib (AV-951)	Placebo	Rak nerkowokomórkowy (I linia leczenia – 54%)	272
Sorafenib + interferon 3MUx5	Sorafenib + interferon 9MUx3	Rak nerkowokomórkowy (I linia leczenia)	100
Bewacyzumab +	Bewacyzumab	Rak nerkowokomórkowy (I linia	104

Coppin 2011b [21]; Coppin 2011a [20], Coppin 2008 [19]			
erlotynib		leczenia)	
ABT-510 100 mg	ABT-510, 10 mg	Rak nerkowokomórkowy (I linia leczenia)	103
AE-941	Placebo	Rak nerkowokomórkowy, (II linia, wcześniejsza terapia cytokinami)	307
Sorafenib	Placebo	Rak nerkowokomórkowy, (II linia, wcześniejsza terapia cytokinami)	903
Bewacyzumab + interferon	Placebo + interferon	Rak nerkowokomórkowy (I linia leczenia)	649
Bewacyzumab + temsirolimus	Bewacyzumab + interferon + lub sunitynib	Rak nerkowokomórkowy (I linia leczenia)	171
Interferon + talidomid	interferon	Rak nerkowokomórkowy (I linia leczenia)	342
Temsirolimus	Interferon	Rak nerkowokomórkowy (I linia leczenia)	626
	Interferon w skojarzeniu z temsirolimusem		
Sorafenib + interferon	Sorafenib	Rak nerkowokomórkowy (I linia leczenia)	80
Tamlidomid	medroksyprogesteron	Rak nerkowokomórkowy (10% - I linia leczenia)	60
Interferon + talidomid	Interferon	Rak nerkowokomórkowy (I linia leczenia)	34
Sunitynib	Interferon	Rak nerkowokomórkowy (I linia leczenia)	750
Ewerolimus	Placebo	Rak nerkowokomórkowy (II linia leczenia po wcześniejszej terapii za pomocą sunitynibu i/lub sorafenibu)	410
Sorafenib + interleukina-2	Sorafenib	Rak nerkowokomórkowy (I linia leczenia)	128
Sorafenib	Placebo	Rak nerkowokomórkowy (16% - I linia leczenia)	65
Lapatynib	Tamoksyfen lub medroksyprogesteron	Rak nerkowokomórkowy (II linia leczenia po wcześniejszej terapii za pomocą cytokin)	416
Bewacyzumab + interferon	Interferon	Rak nerkowokomórkowy (I linia leczenia)	732
Talidomid 800 mg	Talidomid 200 mg	Rak nerkowokomórkowy (29% - I linia leczenia)	14
Talidomid 1200 mg			
Karboksyaminoimidazol	Placebo	Rak nerkowokomórkowy (41% - I linia leczenia)	368
Pazopanib	Placebo	Rak nerkowokomórkowy (54% - I linia leczenia)	435

Coppin 2011b [21]; Coppin 2011a [20], Coppin 2008 [19]			
Bewacyzumab 10 mg/kg	Bewacyzumab 3 mg/kg	Rak nerkowokomórkowy (II linia leczenia za po terapii za pomocą interleukiny-2 – 93%)	116
	Placebo		
PUNKTY KONCOWE			
<ul style="list-style-type: none"> • czas przeżycia całkowitego (OS); • czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS); • odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR); • jakość życia; • profil bezpieczeństwa 			

W przeglądzie *Coppin 2011b* [21] przedstawiono zaktualizowane wyniki przeglądu systematycznego *Coppin 2011a* [20] oraz *Coppin 2008* [19]. Opracowanie wtórne *Coppin 2011b* [21] zawiera wszystkie badania dotyczące temsirolimusu, które zostały opisane w przeglądzie *Coppin 2011a* [20] oraz *Coppin 2008* [19].

Delea 2012 [23]			
METODYKA			
<p>Przegląd systematyczny bez metaanalizy</p> <p>Kryteria Cook'a (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych poniżej kryteriów):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sprecyzowane pytanie badawcze: Tak; 2. Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania: Nie; 3. Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych: Tak; 4. Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy: Tak; 5. Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań: Tak <p>Klasyfikacja AOTM: IB;</p> <p>Przeszukane bazy danych (data ostatniego wyszukiwania): (styczeń 1997 – styczeń 2010), abstrakty <i>American Society of Clinical Oncology (ASCO)</i>, <i>European Cancer Organization (ECCO)</i>; abstrakty, postery, prezentacje (styczeń 2005-grudzień 2010), listy referencji wcześniej znalezionych artykułów, meta-analiz i przeglądów systematycznych (Coppin et al. 2005, 2008; Coppin 2008; Thompson Coon et al. 2010)</p> <p>Liczba publikacji włączonych: 31;</p> <p>Sponsor: Novartis Pharmaceuticals Corp</p>			
CEL PRZEGLĄDU			
<p>Ocena związku pomiędzy przeżyciem wolnym od progresji choroby (PFS), czasem do wystąpienia progresji choroby (TTP) oraz przeżyciem całkowitym (OS) w randomizowanych badaniach klinicznych u chorych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym</p>			
POPULACJA			
<p>Kryteria włączenia badań pierwotnych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Badania kliniczne dotyczące stosowania następujących leków: interleukiny-2, interferonu, axitinibu, lapatanibu, pazopanibu, sunitynibu, sorafenibu, bewacyzumabu, ewerolimusu, temsirolimusu w przerzutowym raku nerkowokomórkowym; • Badania kliniczne w języku angielskim opublikowane pomiędzy styczniem 1997, a styczniem 2010; • Badania zawierające dane o medianie przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), czasu do progresji (TTP) i mediany przeżycia całkowitego (OS) dla co najmniej dwóch grup badanych lub hazard względny (HR) dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), czasu do progresji (TTP) i hazard względny (HR) dla przeżycia całkowitego (OS) dla co najmniej jednej grupy badanej <p>Kryteria wykluczenia badań pierwotnych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Badanie kliniczne opublikowane w innym języku niż angielski 			
INTERWENCJA	KOMPARATOR	WSKAZANIE	Liczebność chorych
Interferon	Interferon-alfa + kwas 13cis-retinowy	Przerzutowy rak nerkowokomórkowy (I linia leczenia)	320
Interferon-alfa + imatynib	Interferon-alfa + imatynib + gefitynib	Przerzutowy rak (I i II linia leczenia)	4
Interferon-alfa + imatynib	Interferon-alfa + gefitynib		14
Temsirolimus 25 mg	Temsirolimus 75 mg	Przerzutowy rak nerkowokomórkowy (II linia leczenia po wcześniejszej terapii cytokinami)	74
Temsirolimus 25 mg	Temsirolimus 250 mg		73
Tamoksyfen	Interferon-alfa + interleukina + 5-fluorouracyl	Przerzutowy rak nerkowokomórkowy (I i II linia leczenia)	78
Interferon-alfa + interleukina	Interferon-alfa + interleukina +	Przerzutowy rak	357

Delea 2012 [23]			
	5-fluorouracyl	nerkowokomórkowy (I i II linia leczenia)	
Interferon-alfa + interleukina + 5-fluorouracyl	Interferon-alfa + interleukina + 5-fluorouracyl + kwas 13 cis-retinowy		346
Interferon-alfa + winblastyna	Interferon-alfa + interleukina + 5-fluorouracyl	Przerzutowy rak nerkowokomórkowy (I i II linia leczenia)	195
Interferon-alfa + interleukina + 5-fluorouracyl	Interferon-alfa + interleukina + 5-fluorouracyl + kwas 13 cis-retinowy		278
Interferon-alfa + interleukina + kwas 13 cis-retinowy	Interferon-alfa + interleukina + kwas 13 cis-retinowy + inhalacja interleukina 2	Przerzutowy rak nerkowokomórkowy (I i II linia leczenia)	143
Interferon-alfa + interleukina + 5-fluorouracyl + kwas 13 cis-retinowy	Interferon-alfa + interleukina + kwas 13 cis-retinowy + kapecytabina		236
Bewacyzumab + placebo	Bewacyzumab + erlotynib	Przerzutowy rak nerkowokomórkowy (I linia leczenia)	104
Interleukina	Interleukina + dichlorowodorek histaminy	Przerzutowy rak nerkowokomórkowy (I i II linia leczenia)	63
Interleukina	Interleukina + dichlorowodorek histaminy		41
Interferon-gamma	Interferon-alfa + interferon-gamma	Przerzutowy rak (I linia leczenia)	88
Placebo	Sorafenib	Przerzutowy rak nerkowokomórkowy (I linia leczenia)	903
Interferon-alfa + placebo	Interferon-alfa + bewacyzumab	Przerzutowy rak nerkowokomórkowy (I linia leczenia)	649
Interferon-alfa	Sutynib	Przerzutowy rak nerkowokomórkowy	355
Interferon-alfa	Interferon-alfa + interleukina	Przerzutowy rak nerkowokomórkowy (I linia leczenia)	1006
Interferon-alfa	Temsirolimus	Przerzutowy rak nerkowokomórkowy (I linia leczenia)	416
Temsirolimus	Interferon-alfa + temsirolimus		419
Interleukina	Interferon-alfa + interleukina	Przerzutowy rak nerkowokomórkowy (I linia leczenia)	60
Interleukina	Interferon-alfa + interleukina	Przerzutowy rak nerkowokomórkowy (I linia leczenia)	72
Interferon-alfa + interleukina	Interleukina-2	Przerzutowy rak nerkowokomórkowy (I linia leczenia)	192
Interferon-alfa	Interferon-alfa + kwas 13 cis-retinowy	Przerzutowy rak nerkowokomórkowy	284

Delea 2012 [23]			
		(I linia leczenia)	
Placebo	Ewerolimus	Przerzutowy rak nerkowokomórkowy (II linia leczenia – po terapii celowanej)	410
Octan medroksyprogesteronu	Interferon-alfa	Przerzutowy rak nerkowokomórkowy (I i II linia leczenia)	335
Interleukina	Interferon-alfa	Przerzutowy rak nerkowokomórkowy (I linia leczenia)	285
Interferon-alfa	Interferon-alfa + interleukina		287
Interferon-alfa+ interleukina	Interferon-alfa + interleukina + fluorouracyl	Przerzutowy rak nerkowokomórkowy (I linia leczenia)	131
Inny niż interferon-alfa	Interferon-alfa	Przerzutowy rak nerkowokomórkowy (I linia leczenia)	492
Inna niż interleukina	Interleukina		492
Interferon-alfa + interleukina dożylnie	Interferon-alfa + interleukina podskórnie	Przerzutowy rak nerkowokomórkowy (I linia leczenia)	155
Winablastyna	Interferon-alfa + winablastyna	Przerzutowy rak nerkowokomórkowy (I i II linia leczenia)	160
Terapia hormonalna	Lapatinib	Przerzutowy rak nerkowokomórkowy (I i II linia leczenia)	416
Interferon-alfa	Bewacyzumab+interferon-alfa	Przerzutowy rak nerkowokomórkowy (I i II linia leczenia)	732
Placebo	Pazopanib	Przerzutowy rak nerkowokomórkowy (I i II linia leczenia)	435
Interferon-alfa-0,5	Interferon-alfa-5	Przerzutowy rak nerkowokomórkowy (I i II linia leczenia)	118
MU bid	MU gd		
Placebo	Bewacyzumab 3 mg	Przerzutowy rak nerkowokomórkowy (I i II linia leczenia)	77
Placebo	Bewacyzumab 10 mg		79
PUNKTY KOŃCOWE			
<ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); • Czas do wystąpienia progresji choroby (TTP); • Całkowite przeżycie (OS); • Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) 			

Gomez-Fernandez 2012 [24]			
METODYKA			
<p>Przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <p>Kryteria Cook’a (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych poniżej kryteriów):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sprecyzowane pytanie badawcze: Tak; 2. Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania: Tak; 3. Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych: Tak; 4. Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy: Tak; 5. Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań: Tak. <p>Klasyfikacja AOTM: IA;</p> <p>Przeszukane bazy danych (data ostatniego wyszukiwania): PubMed (styczeń 1998 - czerwiec 2011), badania kliniczne, abstrakty konferencyjne <i>American Society of Clinical Oncology</i> (konferencje, które odbyły się pomiędzy 2004 a 2011 rokiem), postery/prezentacje konferencyjne, Web of Science</p> <p>Liczba publikacji włączonych: 10;</p> <p>Sponsor: Autorzy publikacji pracują jako konsultanci w firmie Pfizer</p>			
CEL PRZEGLĄDU			
Określenie ryzyka wystąpienia wysypki skórnej i zapalenia jamy ustnej u chorych przyjmujących temsirolimus.			
POPULACJA			
<p>Kryteria włączenia badań pierwotnych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • badania prospektywne, II lub III fazy oraz programy rozszerzonego dostępu; • chorzy otrzymujący temsirolimus w monoterapii, w zarejestrowanej dawce (25 mg); • dostępne dane uwzględniające częstość występowania wysypki skórnej lub zapalenia jamy ustnej. <p>Kryteria wykluczenia badań pierwotnych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • badania I fazy; • chorzy otrzymujący temsirolimus w skojarzeniu z chemioterapią. 			
INTERWENCJA	KOMPARATOR	WSKAZANIE	LICZEBNOŚĆ CHORYCH
Temsirolimus	n/d	Chłoniak z komórek płaszczka	28
Temsirolimus	Temsirolimus 75 lub 250 mg	Rak nerkowokomórkowy	110
Temsirolimus	n/d	Rak neuroednokryny	36
Temsirolimus	n/d	szpiczak mnogi	16
Temsirolimus	n/d	Rak nerkowokomórkowy	32
Temsirolimus	n/d	Rak endometrium	49
Temsirolimus	Interferon; Interferon + temsirolimus	Rak nerkowokomórkowy	616
Temsirolimus	n/d	Mięsak tkanek miękkich	40
Temsirolimus	Temsirolimus 250 mg	Drobnokomórkowy rak płuca	86
Temsirolimus	n/d	Chłoniaki niezłaznicze, z wyjątkiem chłoniaka z komórek płaszczka	89
PUNKTY KONCOWE			
<ul style="list-style-type: none"> • częstość występowania wysypki skórnej; • częstość występowania zapalenia jamy ustnej 			

Mills 2009 [27]			
METODYKA			
<p>Przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <p>Kryteria Cook’a (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych poniżej kryteriów):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sprecyzowane pytanie badawcze: Tak; 2. Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania: Tak; 3. Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych: Tak; 4. Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy: Tak; 5. Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań: Tak <p>Klasyfikacja AOTM: IA;</p> <p>Przeszukane bazy danych (data ostatniego wyszukiwania): 11 medycznych baz danych (8 kwietnia 2008): AMED, CinAhl, Cochrane Library (1 kwietnia 2008), EMBASE, Medline /PubMed; nieopublikowane badania kliniczne na stronie clinicaltrials.gov, <i>The National Research Register</i>; abstrakty konferencyjne dostępne na stronie: <i>American Society of Clinical Oncology (ASCO)</i>, które objęły 18 corocznych konferencji ASCO i <i>Genitourinary Cancers Symposium, Gastrointestinal Cancers Symposium, Breast Cancer Symposium, Prostate Cancer Symposiums</i> datowane przed 2004; przegląd bibliografii dostępnych publikacji;</p> <p>Liczba publikacji włączonych: 7;</p> <p>Sponsor: Pfizer Ltd.</p>			
CEL PRZEGLĄDU			
Ocena skuteczności zastosowania nowych terapii (bewacyzumabu, sorafenibu, sunitynibu oraz temsirolimusu) u chorych z przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym			
POPULACJA			
<p>Kryteria włączenia badań pierwotnych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Randomizowane badania kliniczne, w których oceniano skuteczność kliniczną inhibitorów VEGF: bewacyzumabu, sorafenibu, sunitynibu oraz inhibitora mTOR: temsirolimusu w leczeniu chorych z przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym; • Badania mające na celu ocenę jednej z wymienionych wyżej interwencji z grupą kontrolną; • Badania, w których włączono chorych niezależnie od: wieku, płci lub stadium przerzutowego raka nerkowo komórkowego; • Próby kliniczne przy zastosowaniu: bewacyzumabu, sorafenibu, sunitynibu lub temsirolimusu stosowanych w monoterapii lub w terapii skojarzonej z innymi lekami <p>Kryteria wykluczenia badań pierwotnych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Badania dotyczące farmakokinetyki; • Badania bez randomizacji; • Wczesne wyniki prezentacji (w sytuacji, gdy dostępne są późniejsze wyniki); • Badania z udziałem zwierząt; • Badania laboratoryjne. 			
INTERWENCJA	KOMPARATOR	WSKAZANIE	LICZEBNOŚĆ CHORYCH
Bewacyzumab 10 mg/kg + interferon 9 MIU	Interferon	Przerzutowy rak nerkowokomórkowy (I linia leczenia)	649
Bewacyzumab 10 mg/kg + interferon 9 MIU	Interferon	Przerzutowy rak nerkowo komórkowy (I linia leczenia)	732
Bewacyzumab 3 mg/kg	Placebo	Przerzutowy rak nerkowokomórkowy (II linia leczenia – po wcześniejszej terapii za pomocą interleukiny-2)	108
Bewacyzumab 10 mg/kg			

Mills 2009 [27]			
Sorafenib 400 mg dwa razy dziennie	Placebo	Przerzutowy rak nerkowokomórkowy (II linia leczenia)	903
Sorafenib 400 mg dwa razy dziennie	Interferon	Przerzutowy rak nerkowokomórkowy (I linia leczenia)	189
Sunitynib 50 mg/dzień przez 4 tygodnie, następnie 2 tygodnie bez przyjmowania leku i powtórka cyklu	Interferon	Przerzutowy rak nerkowokomórkowy (I linia leczenia)	750
Temsyrolimus 25 mg tygodniowo w infuzji, powtarzalne cykle	Interferon	Przerzutowy rak nerkowokomórkowy (I linia leczenia)	626
PUNKTY KOŃCOWE			
<ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) oceniane przez badacza lub niezależnych recenzentów; • Przeżycie całkowite (OS); • Odpowiedź na leczenie oceniana przez badacza lub niezależnych recenzentów; • Zgony. 			

Thompson Coon 2010 [28]			
METODYKA			
<p>Przegląd systematyczny, raport HTA</p> <p>Kryteria Cook’a (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych poniżej kryteriów):</p> <ol style="list-style-type: none"> 6. Sprecyzowane pytanie badawcze: Tak; 7. Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania: Tak; 8. Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych: Tak; 9. Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy: Tak; 10. Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań: Tak <p>Klasyfikacja AOTM: IB;</p> <p>Przeszukane bazy danych (data ostatniego wyszukiwania): Cochrane Library ((w tym Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), CENTRAL and Health Technology Assessment)), Medline, Embase, Science Citation Index, ISI Proceedings, BIOSIS (wrzesień/październik 2007); przegląd referencji w odszukanych publikacjach; materiały konferencyjne od 2006 i 2007 (<i>American Society of Clinical Oncology, European Cancer Organisation</i>); ponownie przeszukiwanie zostało przeprowadzone ponownie w lutym 2008 roku</p> <p>Liczba publikacji włączonych: 13 publikacji (8 badań klinicznych);</p> <p>Sponsor: b/d</p>			
CEL PRZEGLĄDU			
<p>Ocena skuteczności klinicznej i kosztowej bewacyzumabu skojarzonego z interferonem-alfa, sorafenibu, sunitynibu, temsirolimusu w leczeniu chorych z zaawansowanym i/lub przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym.</p>			
POPULACJA			
<p>Kryteria włączenia badań pierwotnych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Badania kliniczne dotyczące porównania jakiegokolwiek naszej interwencji (spośród wybranej w analizie) z każdym komparatorem u chorych z zaawansowanym i/lub przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym; • Badania dotyczące I linii leczenia (chorzy z nieleczonym wcześniej zaawansowanym i/lub przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym) w przypadku zastosowania bewacyzumabu + interferon-alfa, sunitynibu, sorafenibu tosylanu, temsirolimusu, BSC; • Badania dotyczące II linii leczenia (chorzy z zaawansowanym i/lub przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym, u których doszło do progresji choroby podczas lub po uprzednim leczeniu cytokinami) w przypadku zastosowania sorafenibu tosylanu, sunitynibu; • Badania kliniczne, w których rozważano włączenie następujących podgrup pacjentów: chorzy, którzy byli lub nie poddani chirurgicznemu wycięciu guza pierwotnego; chorzy, u których rozpoznano jasnokomórkowego raka lub nie; • Abstrakty były brane pod uwagę jeśli dokonano ich szczegółowego opisu, który umożliwiał ocenienie jakości badania lub gdy opisywano w nich zaktualizowane wyniki badań włączonych do analizy; • Badania, w których brano pod uwagę co najmniej jeden pierwszorzędowy punkt końcowy (OS, PFS); • Dane z badań II fazy i nierandomizowanych badań klinicznych brano pod uwagę gdy brakowało dobrej jakości badań randomizowanych; • Badania, w których analizowano następujące punkty końcowe: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), przeżycie całkowite (OS), odpowiedź na leczenie, działania niepożądane lub jakość życia. <p>Kryteria wykluczenia badań pierwotnych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • b/d 			
INTERWENCJA	KOMPARATOR	WSKAZANIE	LICZEBNOŚĆ CHORYCH
Bewacyzumab + interferon-alfa-2a	Placebo + interferon-alfa-2a	zaawansowany i/lub przerzutowy rak nerkowokomórkowy (I linia leczenia)	649
Sunitynib	Interferon-alfa-2a	zaawansowany i/lub przerzutowy rak nerkowokomórkowy	750

Thompson Coon 2010 [28]			
		(I linia leczenia)	
Bewacyzumab + interferon-alfa	Interferon-alfa	zaawansowany i/lub przerzutowy rak nerkowokomórkowy (I linia leczenia)	732
Temsyrolimus, temsyrolimus + interferon-alfa-2a	Interferon-alfa-2a	zaawansowany i/lub przerzutowy rak nerkowokomórkowy (I linia, chorzy z niekorzystnym rokowaniem)	626
Sorafenib	Placebo	zaawansowany i/lub przerzutowy rak nerkowokomórkowy (II linia leczenia - progresja choroby podczas lub po uprzednim leczeniu cytokinami)	903
Sorafenib	Placebo	zaawansowany i/lub przerzutowy rak nerkowokomórkowy (II linia leczenia - progresja choroby podczas lub po uprzednim leczeniu cytokinami)	202 (65 randomizowanych chorych)
Sunitynib	n/d	zaawansowany i/lub przerzutowy rak nerkowokomórkowy (II linia leczenia - progresja choroby podczas lub po uprzednim leczeniu cytokinami)	106
Sunitynib	n/d	zaawansowany i/lub przerzutowy rak nerkowokomórkowy (II linia leczenia - progresja choroby podczas lub po uprzednim leczeniu cytokinami)	63
PUNKTY KOŃCOWE			
<ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie całkowite (OS); • Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); • Wskaźnik odpowiedzi na leczenie; • Profil bezpieczeństwa (działania niepożądane); • Jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL); • Efektywność kosztowa, użyteczność kosztowa. 			

9.5. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych włączonych do analizy skuteczności i bezpieczeństwa

Badanie Hudes 2007
Publikacje <i>Bellmunt 2008, Yang 2010, Zbrozek 2010, De Souza 2007 [abstrakt - wyniki końcowe dla badania Hudes 2007], Lee 2012</i>
METODYKA
<p>Badanie randomizowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe</p> <p>Randomizacja: tak, zastosowano metodę losowo permutowanych bloków</p> <p>Zaślepienie: brak</p> <p>Opis utraty chorych z badania: w grupie temsirolimusu leczenie nie było kontynuowane u: 153 chorych (74%) z powodu progresji choroby, 15 chorych (7%) z powodu działań niepożądanych, 14 chorych (7%) z powodu nasilenia objawów, 6 chorych (3%) z powodu zgonu, 8 chorych (4%) na prośbę pacjentów, 2 chorych (1%) z powodu progresji choroby i decyzji badacza oraz 1 chorego (0,5%) z powodu naruszenia protokołu badania, w grupie interferonu alfa-2a leczenie nie było kontynuowane u: 115 chorych (58%) z powodu progresji choroby, 29 chorych (14%) z powodu działań niepożądanych, 28 chorych (14%) z powodu nasilenia objawów, 10 chorych (5%) z powodu zgonu, 6 chorych (3%) na prośbę pacjentów, 4 chorych (2%) z powodu utraty chorego w okresie obserwacji, decyzji badacza, konieczności wykonania operacji, prośby chorego oraz u 2 chorych (1%) z powodu naruszenia protokołu badania</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: tak</p> <p>Skala Jadad: 3/5</p> <p>Liczba ośrodków: brak informacji</p> <p>Klasyfikacja AOTM: IIA</p> <p>Sponsor: Wyeth Research</p> <p>Okres obserwacji: mediana okresu leczenia: dla interferonu alfa-2a: 8 tygodni (zakres 1-124), dla temsirolimusu: 17 tygodni (zakres: 1-126)</p> <p>Analiza statystyczna: poziom istotności < 0.05</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i></p>
POPULACJA

Badanie Hudes 2007			
Publikacje			
Bellmunt 2008, Yang 2010, Zbrozek 2010, De Souza 2007 [abstrakt - wyniki końcowe dla badania Hudes 2007], Lee 2012			
Kryteria włączenia			
<ul style="list-style-type: none"> • potwierdzony badaniem histologicznym zaawansowany rak nerkowokomórkowy (stopień IV bądź nawrót nowotworu); • stan sprawności wg skali Karnofsky'ego 60 lub więcej; • brak wcześniejszej terapii systemowej; • możliwość pomiaru guza według kryteriów RECIST; • odpowiedni poziom wydolności szpiku kostnego, nerek i wątroby, zdefiniowane jako poziom granulocytów obojętnochłonnych wynoszący co najmniej 1500/mm³, poziom płytek krwi co najmniej 100 000/mm³ i poziom hemoglobiny co najmniej 8 mg/dl; • poziom kreatyniny nie wyższy niż 1,5 raza górnej granicy normy; • poziom aminotransferazy asparaginianowej (AST) nie wyższy niż 3-krotność górnej granicy określającej normę (w przypadku przerzutów do wątroby nie wyższy niż 5-krotność); • całkowity poziom bilirubiny nie wyższy niż 1,5 raza górnej granicy normy; • poziom cholesterolu, badanego na czczo, nie wyższy niż 350 mg/dl (9,1 mmol na litr); • poziom trójglicerydów nie wyższy niż 400 mg/dl (4,5 mmol na litr); • pacjenci z przerzutami do mózgu byli również włączeni, jednak tylko w przypadku gdy ich stan neurologiczny był stabilny i jeżeli nie przyjmowali kortykosteroidów po wycięciu zmiany nowotworowej bądź po radioterapii; • spełnienie co najmniej trzech z 6 następujących czynników rokowniczych: <ul style="list-style-type: none"> ▪ upływanie mniej niż 1 roku od wstępnej diagnozy raka nerkowokomórkowego do randomizacji (rozpoczęcia leczenia); ▪ wynik sprawności w skali Karnofsky'ego 60 lub 70 (skala przedstawiona w załączniku 9.8); ▪ poziom hemoglobiny poniżej dolnej granicy normy; ▪ skorygowane stężenie wapnia powyżej 10 mg/dl (2,5 mmol/l); ▪ poziom dehydrogenazy mleczanowej powyżej 1,5 raza górnej granicy normy; ▪ więcej niż jeden narząd objęty przerzutami. 			
Kryteria wykluczenia:			
<ul style="list-style-type: none"> • brak informacji 			
Dane demograficzne			
Parametr	Grupa badana (temsylolimus)	Grupa kontrolna 1 (interferon alfa-2a)	Grupa kontrolna 2 (interferon alfa-2a + temsylolimus)
Liczba chorych	209	207	210
Liczba mężczyzn, n (%)	139 (66)	148 (71)	145 (69)
Mediana wieku (zakres)	58 (32-81)	60 (23-86)	59 (32-82)
Liczba chorych z niekorzystnym rokowaniem co najmniej 3 z 6 czynników ryzyka, n (%)	195 (93)	196 (95)	198 (94)
Liczba chorych z dobrym i pośrednim rokowaniem poniżej 3 z 6 czynników ryzyka, n (%)	14 (7)	11 (5)	12 (6)

Badanie Hudes 2007			
Publikacje			
Bellmunt 2008, Yang 2010, Zbrozek 2010, De Souza 2007 [abstrakt - wyniki końcowe dla badania Hudes 2007], Lee 2012			
Liczba chorych z niekorzystnym rokowaniem wg skali MSKCC, n (%)	145 (69)	157 (76)	160 (76)
Liczba chorych z dobrym i pośrednim rokowaniem wg skali MSKCC, n (%)	64 (31)	50 (24)	50 (24)
Wcześniejsza nefrektomia, n (%)	139 (66)	139 (67)	141 (67)
INTERWENCJA			
<p>Interwencja badana: temsirolimus <i>i.v.</i> w dawce 25 mg, infuzja 30 minut</p> <p>Premedykacja: 30 minut przed podaniem temsirolimusu zastosowanie difenhydraminy dożylnie w dawce 25 lub 50 mg lub innych blokerów receptora H1, w celach profilaktycznych przed wystąpieniem reakcji alergicznych.</p> <p>Interwencja kontrolna 1: interferon alfa-2a 2-a s.c. w dawce 3 mln j.m. trzy razy w pierwszym tygodniu, 9 mln j.m. trzy razy w drugim tygodniu i 18 mln j.m. trzy razy w trzecim tygodniu. W przypadku jeśli ostatnie dwie dawki były źle tolerowane zmniejszono je do dawki 3 mln j.m., 4,5 mln j.m. lub 6 mln j.m.</p> <p>Interwencja kontrolna 2: temsirolimus <i>i.v.</i> w dawce 15 mg, iniekcja 30 minut, interferon s.c. w dawce 3 mln j.m. trzy razy w pierwszym tygodniu i 6 mln j.m. trzy razy w tygodniu przez kolejne tygodnie.</p>			
PUNKTY KOŃCOWE			
(z uwzględnieniem publikacji, w których zostały one opisane)			
<p>Głównie oceniane:</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS – przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>) (Hudes 2007, Zbrozek 2010: OS=TOX+REL+TWiST, Lee 2012, De Souza 2007); • Q-TWiST (QALY) – lata życia skorygowane o jakość, wyznaczone na podstawie następującego równania: $Q-TWiST = [u_{TOX} \times TOX] + [u_{REL} \times REL] + [u_{TWiST} \times TWiST]$, gdzie <i>u</i> to indeks jakości życia, TOX (ang. <i>toxicity</i>) – czas, w którym występowało u chorego co najmniej jedno poważne lub zagrażające życiu działanie niepożądane (działanie niepożądane w 3 i 4 stopniu nasilenia) i jednocześnie nie występowała progresja choroby, REL (ang. <i>relapse</i>) – okres od progresji choroby, do zgonu lub do czasu zakończenia zbierania danych z badania, a TWiST (ang. <i>time without symptoms or toxicity</i>) – długość przeżycia bez progresji choroby i poważnych działań niepożądanych (Zbrozek 2010); • QoL – jakość życia (Yang 2010). <p>Dodatkowo oceniane</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS – przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>) oceniany przez badacza i niezależny komitet (Hudes 2007, Lee 2012, De Souza 2007); • Progresja choroby (Lee 2012); • Zgony (Lee 2012); • ORR – obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. <i>objective response rate</i>) (Hudes 2007); • CBR – korzyść kliniczna, definiowana jako proporcja pacjentów z chorobą stabilną przez co najmniej 			

Badanie Hudes 2007
Publikacje Bellmont 2008, Yang 2010, Zbrozek 2010, De Souza 2007 [abstrakt - wyniki końcowe dla badania Hudes 2007], Lee 2012
24 tygodnie lub jako odpowiedź na leczenie (ang. <i>clinical benefit rate</i>) (Hudes 2007); • Profil bezpieczeństwa (Hudes 2007, Bellmont 2008).

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja
Czy badanie opisano jako randomizowane?	TAK	1
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	NIE	0
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	TAK	1
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	TAK	1
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	NIE	0
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	NIE	0
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	NIE	0
Suma	3	

9.6. Skale oceny jakości badań

Tabela 59.
Ocena jakości danych wg skali Jadad

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja
Czy badanie opisano jako randomizowane?		
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?		
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?		
Suma		

Tabela 60.
Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE

Rodzaj badania:
<ul style="list-style-type: none"> – badanie z randomizacją = jakość wysoka – badanie obserwacyjne = jakość niska – jakiegokolwiek inne dane = jakość bardzo niska
Czynniki obniżające jakość danych:
<ul style="list-style-type: none"> – poważne (–1) albo bardzo poważne (–2) ograniczenie jakości badania – ważna niezgodność wyników (–1) – umiarkowana (–1) lub duża (–2) niepewność co do możliwości odniesienia danych – nieprecyzyjne oszacowanie efektów lub zbyt mała liczba danych (–1) – duże prawdopodobieństwo, że część badań na dany temat nie została opublikowana (–1)
Czynniki zwiększające jakość danych:
<ul style="list-style-type: none"> – silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne >2 (albo $<0,5$) oszacowane na podstawie zgodnych wyników ≥ 2 badań obserwacyjnych, bez prawdopodobnych czynników zakłócających mogących zmniejszyć zaobserwowany efekt (+1) – bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne >5 (albo $<0,2$) na podstawie danych bezpośrednich, bez poważnych zastrzeżeń co do ich wiarygodności (+2) – wykazanie zależności efektu od dawki (+1) – wszystkie prawdopodobne, ale niewzięte pod uwagę czynniki zakłócające najprawdopodobniej zmniejszyły zaobserwowany efekt (+1)

Tabela 61.
Ocena jakości badań obserwacyjnych wg skali NICE

Pytanie	Punktacja
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?	1/0
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?	
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?	
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?	
5. Czy dane były poprawnie analizowane?	
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?	
7. Czy opisano jasno wyniki badania?	
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?	
SUMA PUNKTÓW	

Tabela 62.
Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KOHORTOWE

Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach „Dobór próby” i „Punkt końcowy”. W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.

Dobór próby

1) Reprezentatywność kohorty narażonej

- a) w pełni reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego _____ (proszę wypisać) w danej społeczności *
- b) w pewnym stopniu reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego _____ w danej społeczności *
- c) określona grupa użytkowników (np. pielęgniarki, wolontariusze)
- d) nie określono metody doboru kohorty

2) Dobór kohorty bez narażenia

- a) z tej samej co narażona kohorta *
- b) z innego środowiska (z innej populacji)
- c) nie określono metody doboru kohorty bez narażenia

3) Stwierdzenie narażenia

- a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego) *
- b) ustrukturyzowany wywiad *
- c) raportowane przez chorego w formie pisemnej

d) nie określono

4) Wykazano, że badany punkt końcowy nie występował na początku badania

a) tak *

b) nie

Porównywalność

1) Porównywalność kohort na podstawie planu badania lub analizy

a) w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik) *

b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika) *

Punkt końcowy

1) Ocena wystąpienia punktu końcowego

a) niezależna ocena z zaślepieniem *

b) odwołanie do dokumentacji *

c) raportowane przez chorego

d) nie określono

2) Czy okres obserwacji był odpowiednio długi, aby wystąpił punkt końcowy?

a) tak (proszę wybrać odpowiedni okres obserwacji dla badanego punktu końcowego) *

b) nie

3) Poprawność obserwacji kohort

a) pełna obserwacja – znane losy wszystkich chorych *

b) małe prawdopodobieństwo błędu systematycznego na skutek utraty chorych z okresu obserwacji – niewielka liczba utraconych chorych - > ____ % ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) lub odniesiono się losów chorych utraconych *

c) < ____% ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) i brak odniesienia do losów chorych utraconych

d) nie określono

Tabela 63

Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją ²
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją .
	IIC	Poprawnie zaprojektowaną kontrolowaną próbą kliniczną bez randomizacji ³ .
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
		kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest ⁴ .
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest ⁵ .
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów.

¹ Modyfikacja własna na podstawie: Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews. CRD report #4, University of York, York 1996.

² Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *randomised controlled trial*, RCT.

³ Kontrolowana próba kliniczna, ang. *clinical controlled trial*, CCT.

⁴ Badanie typu pretest/posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim.

⁵ Badanie typu posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania.

9.7. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów z analizy głównej

Tabela 64.
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Alemao 2009</i> [31]	Niewłaściwa metodyka	publikacja w formie abstraktu dotycząca grupy chorych włączonych do badania <i>Hudes 2007</i> ; brak nowych danych
<i>Boni 2012</i> [33]	Niewłaściwa populacja	badanie kliniczne, w którym brały udział osoby zdrowe
<i>Bhojani 2008</i> [32]	Niewłaściwa populacja	przeгляд dotyczył również innej populacji niż docelowa, analizowano w przeglądzie 1 badanie pierwotne dla populacji docelowej (chorzy z niekorzystnym rokowaniem), które zostało włączone do analizy- <i>Hudes 2007</i>
<i>Cho 2012</i> [34]	Niewłaściwa metodyka	artykuł przedstawiający wyniki retrospektywnej analizy korelacji uwzględniającej zmiany poziomu cholesterolu, trójglicerydów, glukozy podczas leczenia za pomocą temsylolimusu i interferonu-alfa osób z rozpoznaniem rakiem nerkowokomórkowym
<i>Dutcher 2009</i> [35]	Niewłaściwa metodyka	podział wyników ze względu na histologię raka nerkowokomórkowego

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Eisen 2012</i> [36]	Niewłaściwa metodyka	przegląd niesystematyczny dotyczący monitoringu działań niepożądanych podczas stosowania leków celowanych w raku nerkowokomórkowym
<i>Figlin 2009</i> [37]	Niewłaściwa metodyka	badanie farmakokinetyki
<i>Gerullis 2009</i> [38]	Niewłaściwa populacja	leczenie II rzutu, jednoramienne, jedynie abstrakt
<i>Hoyle 2010</i> [39]	Niewłaściwa metodyka	opracowanie wtórne na podstawie danych z badania <i>Hudes 2007</i> , które zostało włączone do analizy
<i>Hudes 2009</i> [40]	Niewłaściwa populacja	publikacja w formie abstraktu
<i>Iacovelli 2012</i> [41]	Niewłaściwa interwencja	badania wtórne, w którym nie odnaleziono badań klinicznych dotyczących zastosowania temsirolimusu w analizowanym wskazaniu
<i>Kwitkowski 2010</i> [42]	Niewłaściwa metodyka	opracowanie poglądowe badania rejestracyjnego <i>Hudes 2007</i>
<i>Lee 2012b</i> [43]	Niewłaściwa populacja	badania kliniczne, w którym włączono chorych leczonych wcześniej za pomocą VEGFR TKI (II linia leczenia)
<i>Mallick 2008</i> [44]	Niewłaściwa metodyka	publikacja w formie abstraktu
<i>Maroto 2011</i> [45]	Niewłaściwa interwencja	dawka temsirolimusu inna niż stosowana w praktyce klinicznej
<i>Pelz 2009</i> [46]	Niewłaściwa metodyka	publikacja w formie abstraktu, z dorocznego spotkania ASCO, wyniki odnoszą się do badania <i>Hudes 2007</i> ; brak nowych danych
<i>Rajagopalan 2009</i> [47]	Niewłaściwa metodyka	publikacja w formie abstraktu, z dorocznego spotkania ASCO, wyniki odnoszą się do badania <i>Hudes 2007</i> ; brak nowych danych
<i>Reeves 2009</i> [48]	Niewłaściwa populacja	metaanaliza nie dotyczy populacji docelowej, 1 badanie pierwotne dla populacji docelowej (chorzy z niekorzystnym rokowaniem), które zostało włączone do analizy- <i>Hudes 2007</i>
<i>Simpson 2008</i> [49]	Niewłaściwa metodyka	przegląd niesystematyczny, opisany lek temsirolimus pod kątem przeprowadzonych badań, sprawdzono referencje
<i>Stock 2010</i> [50]	Niewłaściwa metodyka	opracowanie poglądowe badania rejestracyjnego <i>Hudes 2007</i>
<i>Yang 2009a</i> [51]	Niewłaściwa metodyka	abstrakt z dorocznego spotkania IPSOR, wyniki z badania <i>Hudes 2007</i> ; brak nowych danych
<i>Yang 2009b</i> [52]	Niewłaściwa metodyka	abstrakt z dorocznego spotkania ASCO, dotyczy badania włączonego <i>Yang 2010</i> ; brak nowych danych

Źródło: opracowanie własne

9.8. Skala Karnofsky'ego

Status aktywności według Karnofsky'ego	
%	Charakterystyka
100	stan prawidłowy, bez skarg, brak zmian chorobowych
90	zdolny do normalnej aktywności, bez poważniejszych objawów lub symptomów choroby
80	normalna aktywność z niewielkim wysiłkiem, słabo odczuwalne objawy i symptomy choroby
70	samodzielność w najprostszych czynnościach, niezdolność do prowadzenia normalnej aktywności lub aktywnej pracy
60	okresowa potrzeba osoby towarzyszącej, zdolność do wykonania podstawowych czynności
50	ciągła potrzeba osoby towarzyszącej, częsta pomoc medyczna
40	obezwładnienie, potrzeba specjalnej troski i osoby towarzyszącej
30	ciężkie obezwładnienie, wskazana hospitalizacja jakkolwiek zgon nie zagraża
20	stan zdrowia bardzo ciężki, konieczna hospitalizacja, konieczne leczenie podtrzymujące
10	gwałtowna progresja choroby, bliski zgon
0	zgon

Źródło: opracowanie własne na podstawie Karnofsky, *Burchenal* 1949 [10]

10. Spis tabel

Tabela 1. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje.....	20
Tabela 2. Wyniki i wnioski autorów odnalezionych przeglądów systematycznych....	25
Tabela 3. Metodyka badania włączonego do analizy – <i>Hudes 2007</i>	27
Tabela 4. Charakterystyka uczestników badania <i>Hudes 2007</i> z podziałem na grupę temsyrolimusu i interferonu alfa-2a.....	29
Tabela 5. Stosowane interwencje w badaniu <i>Hudes 2007</i>	30
Tabela 6. Wyniki średniej i mediany całkowitego przeżycia (OS) oraz hazardu względnego i różnicy median OS na podstawie badania <i>Hudes 2007</i> ..	35
Tabela 7. Wyniki hazardu względnego OS na podstawie publikacji <i>Lee 2012</i>	36
Tabela 8. Parametry OR, RD i NNT dla ryzyka wystąpienia zgonu na podstawie publikacji <i>Lee 2012</i>	37
Tabela 9. Wyniki hazardu względnego oraz różnicy median dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) na podstawie badania <i>Hudes 2007</i> przedstawione przez badacza	38
Tabela 10. Wyniki hazardu względnego oraz różnicy median dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) na podstawie badania <i>Hudes 2007</i> przedstawione przez niezależny komitet badawczy	39
Tabela 11. Wyniki hazardu względnego PFS na podstawie publikacji <i>Lee 2012</i>	40
Tabela 12. Parametry OR, RD i NNT dla ryzyka wystąpienia progresji choroby na podstawie publikacji <i>Lee 2012</i>	41
Tabela 13. Wyniki hazardu względnego oraz różnicy median dla czasu do niepowodzenia leczenia (TTF) na podstawie badania <i>Hudes 2007</i>	41

Tabela 14. Parametry OR, RD i NNT dla wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) na podstawie badania <i>Hudes 2007</i>	42
Tabela 15. Parametry OR, RD dla wystąpienia korzyści na leczenie (CBR) na podstawie badania <i>Hudes 2007</i>	43
Tabela 16. Wyniki dla lat życia skorygowanych o jakość (QALY) na podstawie publikacji <i>Zbrozek 2010</i>	44
Tabela 17. Różnica wartości jakości życia (QoL) ocenionej za pomocą kwestionariusza EQ-5D na podstawie publikacji <i>Yang 2010</i>	45
Tabela 18. Różnica wartości jakości życia (QoL) ocenionej za pomocą skali VAS na podstawie publikacji <i>Yang 2010</i>	45
Tabela 19. Podsumowanie wyników dotyczących skuteczności temsyrolimusu i interferonu alfa-2a na podstawie badania <i>Hudes 2007</i>	47
Tabela 20. Ocena danych odnoszących się do poszczególnych punktów końcowych dotyczących skuteczności dla porównania temsyrolimusu i interferonu alfa-2a zgodnie z wytycznymi GRADE na podstawie badania <i>Hudes 2007</i>	50
Tabela 21. Parametry OR, RD dla występowania działań niepożądanych w dowolnym stopniu w grupie temsyrolimus i interferon alfa-2a u co najmniej 20% chorych na podstawie badania <i>Hudes 2007*</i>	54
Tabela 22. Parametry OR, RD dla występowania działań niepożądanych w stopniu III i IV w grupie temsyrolimus i interferon alfa-2a u co najmniej 20% chorych na podstawie badania <i>Hudes 2007*</i>	56
Tabela 23. Parametry OR, RD dla występowania działań niepożądanych w dowolnym stopniu zależnych od stosowania leku w grupie temsyrolimus i interferon alfa-2a na podstawie publikacji <i>Bellmunt 2008*</i>	58

.....	95
.....	97
.....	100
.....	100
.....	101
.....	102
.....	105
.....	107
.....	107
.....	107

Tabela 52. Ocena danych odnoszących się do poszczególnych punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa dla porównania temsirolimusu i interferonu alfa-2a zgodnie z wytycznymi GRADE na podstawie badania *Hudes 2007*..... 110

Tabela 53. Ocena danych odnoszących się do poszczególnych punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa, które związane są bezpośrednio ze stosowanymi interwencjami: temsirolimusem i interferonem alfa-2a, zgodnie z wytycznymi GRADE na podstawie publikacji *Bellmunt 2008*118

Tabela 54 Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla temsirolimusa w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego o niekorzystnym rokowaniu..... 130

Tabela 55. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazie Medline..... 131

Tabela 56. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazie Embase	131
Tabela 57. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazie Cochrane Library	131
Tabela 58. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych.....	132
Tabela 59. Ocena jakości danych wg skali Jadad	149
Tabela 60. Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE.....	150
Tabela 61. Ocena jakości badań obserwacyjnych wg skali NICE.....	151
Tabela 62. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych.....	151
Tabela 63 Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii ¹	152
Tabela 64. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów.....	153

11. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego	23
---	----

12. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. *Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA)*. Warszawa 2009
2. Charakterystyka produktu leczniczego Torisel®. Zatwierdzone przez Ministerstwo Zdrowia Department Polityki Lekowej i Farmacji
3. Clinical Trials
<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00979966?term=temsirolimus+AND+kidney+cancer&rank=31> (data dostępu: 5.12.2012)
4. Cook D.J., Mulrow C.D., Haynes R.B., *Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions*, Ann Intern Med. 1997 Mar 1;126(5):376-80
5. FDA, <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm261325.htm> (data dostępu: 5.12.2012)
6. Głowacka A., Jasińska E., Kalinowska A. *Temsyrolimus w leczeniu zaawansowanego raka nerkowo komórkowego. Analiza problemu decyzyjnego*. Warszawa 2012
7. GRADE Working Group. *Grading quality of evidence and strength of recommendations*. BMJ 2004; 328;1490
8. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0* [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org
9. Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., *Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?*, Control of Clinical Trials 1996; 17: 1-12
10. Karnofsky Performance Status Scale,
http://www.pennmedicine.org/homecare/hcp/elig_worksheets/Karnofsky-Performance-Status.pdf (data dostępu: 19.03.2012 r.)
11. Krzakowski M. [red], Polska Unia Onkologii, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, Onkologia w Praktyce Klinicznej 2011, tom I: 342-350
12. *Periodic Safety Update Report for Active Substance: Temsirolimus*. 2012. Dane otrzymane od Zamawiającego

13. PRISMA Statement <http://www.prisma-statement.org/statement.htm> (data dostępu: 04.12.2012 r.)
14. Quality assessment for Case series, Formularz NICE, http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/Appendix_04_qualityofcase_series_form_pr_eop.pdf (data dostępu 04.12.2012r.)
15. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, <http://bip.mz.gov.pl/index?mr=m12091&ms=&ml=pl&mi=209&mx=0&mt=&my=573&ma=19627> (data dostępu 15.05.2012 r.)
16. Wells GA, Shea B., O'Connell D. i in., *The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses*, http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf (data dostępu 04.06.2012r.)
17. WHO, Safety and Efficacy Issues, WHO Drug Information Vol 23, No.1, 2009

Badania włączone do analizy

18. Bellmunt J., Szczylik C., Feingold J. et al. *Temsirolimus safety profile and management of toxic effects in patients with advanced renal cell carcinoma and poor prognostic features*. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2008, 19(8): 1387-92
19. Coppin C., Kollmannsberger C., Porzsolt F., *Targeted therapy for advanced renal cell carcinoma (Review)*, *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 4
20. Coppin C., Le L, Wilt TJ., Kollmannsberger C., *Targeted therapy for advanced renal cell carcinoma*. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 12
21. Coppin C., Le L., Wilt TJ. et al. *Targeted therapy for advanced renal cell cancer (RCC): A Cochrane systematic review of published randomised trials*, *BJU International* 2011, 108:10 (1556-1563)

22. De Souza P., Maart K., Laurell A. et al. *Results of a phase 3, randomized study of patients with advanced renal cell carcinoma (RCC) and poor prognostic features treated with temsirolimus, interferon[alpha] or the combination of temsirolimus + interferon[alpha]*. The European Journal of Cancer 2007, Supplement 5: 282
23. Delea Te., Khuu A., Heng DYC., et al. *Association between effects on disease progression end points and overall survival in clinical studies of patients with metastatic renal cell carcinoma*, British Journal of Cancer, 2012; 107: 1059-1068
24. Gomez-Fernandez C., Garden B.C., Shenwong W. et al. *The risk of skin and stomatitis with the mammalian target of rapamycin inhibitors temsirolimus: A systematic review of the literature and meta-analysis*, European Journal of Cancer, 2012; 48: 340-346
25. Hudes G., Carducci M., Tomczak P. et al. *Temsirolimus, interferon alfa-2a, or both for advanced renal-cell carcinoma*. New England Journal of Medicine 2007, 356(22): 2271-2281
26. Lee C.K., Marschner I.C., Simes J. et al. *Increase in Cholesterol Predicts Survival Advantage in Renal Cell Carcinoma Patients Treated with Temsirolimus*, Clin Cancer Res, 2012; 18: 3188-3196
27. Mills E J., Rachlis B., O'Regan C., et al. *Metastatic renal cell cancer treatments: an indirect comparison meta-analysis*. BMC Cancer, 2009; 9:34
28. Thompson Coon J., Hoyle M., Green C. et al. *Bevacizumab, sorafenib tosylate, sunitinib and temsirolimus for renal cell carcinoma: A systematic review and economic evaluation*. Health Technology Assessment 2010, 14(2): 1-184
29. Yang S., De Souza P., Alemao E. et al. *Quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma treated with temsirolimus or interferon-(alpha)*. British Journal of Cancer 2010, 102(10): 1456-1460
30. Zbrozek A.S., Hudes G., Levy D. et al. *Q-TWiST analysis of patients receiving temsirolimus or interferon alpha for treatment of advanced renal cell carcinoma*. Pharmacoeconomics 2010, 28(7): 577-584

Badania wykluczone z analizy

31. Alemao E. Yang S. Purvis J. *Loss of work activity and productivity in caregivers attending to patients with advanced renal cell carcinoma treated with temsirolimus*

- or *interferon-alfa-2a: Evaluations from a phase 3 randomized trial*. *European Journal of Cancer* 2009, Supplement 7 (2-3): (441)
32. Bhojani N., Jeldres C., Patard J.-J. et al. *Toxicities Associated with the Administration of Sorafenib, Sunitinib, and Temsirolimus and Their Management in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma*. *European Urology* 2008, 53(5): 917-930
33. Boni J.P., Leister C., Hug B., *A single-dose placebo- and moxifloxacin-controlled study of the effects of temsirolimus on cardiac repolarization in healthy adults*, *Cancer Chemother Pharmacol*, 2012; 69: 1433-1442
34. Cho D.C., Atkins M.B., *Serum Cholesterol and mTOR Inhibitors: Surogate Biomarker or Epiphenomenon?* *Clinical Cancer Research*, 2012; 18: 2999-3001
35. Dutcher J.P., De Souza P., McDermott D. et al. *Effect of temsirolimus versus interferon-(alpha) on outcome of patients with advanced renal cell carcinoma of different tumor histologies*. *Medical Oncology* 2009, 26(2): 202-209
36. Eisen T., Sternberg C.N., Robert C., *Targeted Therapies for Renal Cell Carcinoma: Review of Adverse Event Management Strategies*, *J Natl Cancer Inst* 2012; 104: 93-113
37. Figlin R.A., de Souza P., McDermott D. I in., *Analysis of PTEN and HIF-1alpha and correlation with efficacy in patients with advanced renal cell carcinoma treated with temsirolimus versus interferon-alpha*, *Cancer* 2009, 115(16): 3651-60
38. Gerullis H., Bergmann L., Maute L. et al. *Experiences and practical conclusions concerning temsirolimus use and adverse event management in advanced renal cell carcinoma within a compassionate use program in Germany*. *Urology* 2009, 74(4): S261
39. Hoyle M., Green C., Thompson-Coon J. I in., *Cost-effectiveness of temsirolimus for first line treatment of advanced renal cell carcinoma*, *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 2010, 13(1): 61-8
40. Hudes G., Carducci M., Tomczak P. et al. *A phase 3, randomized, 3-arm study of temsirolimus (TEMSR) or interferon-alpha (IFN) or the combination of TEMSR + IFN in the treatment of first-line, poor-risk patients with advanced renal cell carcinoma (adv RCC)*. *Journal of Clinical Oncology: ASCO annual meeting proceedings* 2006, 24(18S): LBA4. – abstract

41. Iacovelli R., Palazzo A., Mezi S. et al. *Incidence and risk of pulmonary toxicity in patients treated with mTOR inhibitors for malignancy. A meta-analysis of published trials.* Acta Oncologica, 2012; 51: 873-879
42. Kwitkowski V.E., Prowell T.M., Ibrahim A. I in., *FDA approval summary: Temsirolimus as treatment for advanced renal cell carcinoma,* Oncologist 2010, 15(4): 428-435
43. Lee J.L., Park I., Park K., et al. *Efficacy and safety of vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in patients with metastatic renal cell carcinoma and poor risk features,* J Cancer Res Clin Oncol, 2012; 138: 687-693
44. Mallick R., Chen J. *Predictors of survival in patients with advanced renal cell carcinoma who received first line treatment with temsirolimus, interferon- α or combination temsirolimus/interferon- α .* Annals of Oncology 2008, 19(S8): viii191
45. Maroto J.P., Hudes G., Dutcher J.P. I in., *Drug-related pneumonitis in patients with advanced renal cell carcinoma treated with temsirolimus,* Journal of Clinical Oncology 2011, 29(13): 1750-1756
46. Pelz H., Krekeler G., Bergmann L. et al. *Evaluation of safety, tolerability and activity: A registry for temsirolimus-treated patients with advanced or metastatic renal cell carcinoma (aRCC) in the usual health care setting (star-tor).* European Urology 2009, Supplement 9(2): 63
47. Rajagopalan S., Pullenayegum E., Alemao E. et al. *Evaluation of adverse event - related hospitalizations in patients with advanced renal cell carcinoma on treatment with temsirolimus or interferon- α -2a: Results from a phase 3 randomized trial.* European Journal of Cancer 2009, Supplement 7(2-3): 441
48. Reeves D.J., Liu C.Y. *Treatment of metastatic renal cell carcinoma.* Cancer Chemotherapy and Pharmacology 2009, 64(1): 11-25
49. Simpson D., Curran M.P. *Temsirolimus In Advanced Renal Cell Carcinoma.* Drugs 2008; 68 (5): 631-638
50. Stock C., Zaccagnini M., Schulze M. I in., *Temsirolimus, Recent Results in Cancer Research* 2010, 184: 189-197
51. Yang S, Alemao E. *Loss of work activity and productivity in caregivers attending to patients with advanced renal cell carcinoma treated with temsirolimus or interferon- α -2a: evaluations from a phase 3 randomized trial.* Value In Health 2009, 12(7)

52. Yang S., Hudes G., De Souza P. et al. *Evaluation of quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma treated with temsirolimus vs interferon-alfa-2a: Results from a phase III randomized trial.* European Journal of Cancer 2009, Supplement 7(2-3): 433