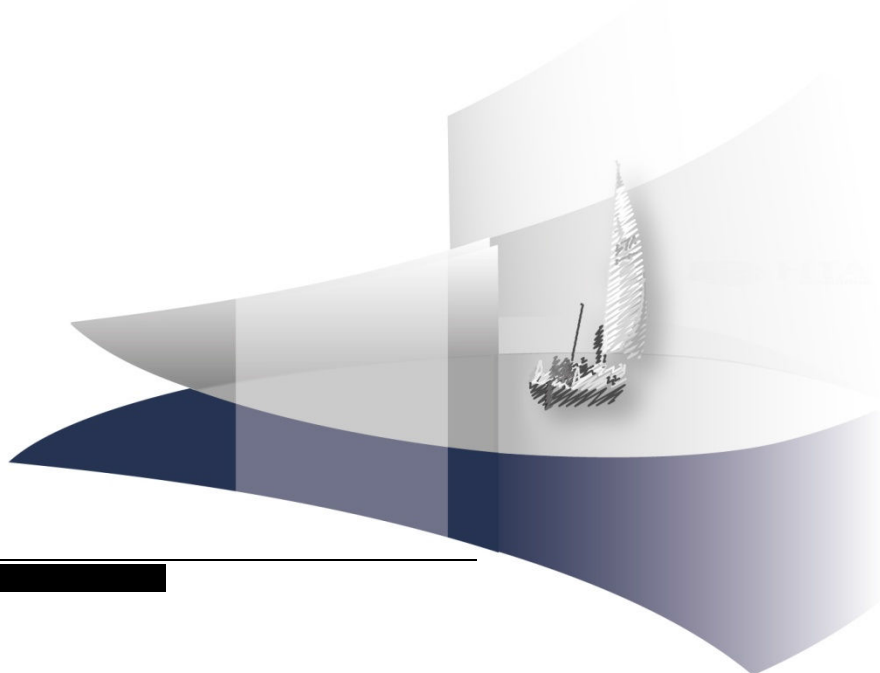
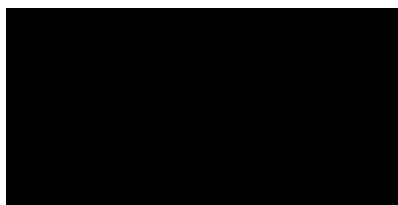


ANALIZA KLINICZNA

**ZASTOSOWANIE PAZOPANIBU W LECZENIU DOROSŁYCH
PACJENTÓW Z OKREŚLONYMI PODTYPAMI
ZAAWANSOWANEGO MIĘSAKA TKANEK MIĘKKICH
(ZGODNIE Z CHARAKTERYSTYKĄ PRODUKTU
LECZNICZEGO), KTÓRZY WCZEŚNIEJ OTRZYMALI
CHEMIOTERAPIĘ W LECZENIU CHOROBY ROZSIANEJ LUB U
KTÓRYCH NASTĄPIŁA PROGRESJA CHOROBY W CIĄGU 12
MIESIĘCY OD LECZENIA NEOADJUWANTOWEGO I (LUB)
ADJUWANTOWEGO – PORÓWNANIE Z GEMCYTABINĄ ORAZ
IFOSFAMIDEM W DAWCE STANDARDOWEJ I WYSOKIEJ**

Wersja 1.00



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

SPIS TREŚCI

Streszczenie	10
1. Wstęp	14
1.1. Cel analizy klinicznej	14
1.2. Definicja problemu decyzyjnego	14
2. Zarys problemu zdrowotnego	16
2.1. Definicja i klasyfikacja MTM	16
2.2. Epidemiologia i czynniki prognostyczne	18
2.3. Postępowanie terapeutyczne	20
3. Charakterystyka interwencji	23
3.1. Pazopanib	23
3.2. Gemcytabina	25
3.3. Docetaksel	27
3.4. Ifosfamid	29
4. Metodyka	31
4.1. Schemat przeprowadzania analizy klinicznej	31
4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia	31
4.2.1. Kryteria włączenia badań do analizy	31
4.2.2. Kryteria wykluczenia badań z analizy	33
4.3. Wyszukiwanie badań klinicznych	34
4.3.1. Strategia wyszukiwania	34
4.3.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej	35
4.3.3. Selekcja badań klinicznych	36
4.3.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych	36
4.4. Ekstrakcja danych z badań klinicznych	37
4.5. Analiza statystyczna wyników	38
4.5.1. Porównanie bezpośrednie	38
4.5.2. Porównanie pośrednie	38
4.6. Ocena siły dowodów naukowych	38
5. Wyniki wyszukiwania w bazach informacji medycznej	39
5.1. Wyniki wyszukiwania w bazach informacji medycznej	39
5.2. Charakterystyka badań RCT	42

5.2.1.	Pazopanib	42
5.2.2.	Gemcytabina ± docetaksel	42
5.2.3.	Ifosfamid SD.....	45
5.3.	Charakterystyka badań nRCT.....	47
5.3.1.	Pazopanib	47
5.3.2.	Ifosfamid HD	47
5.4.	Podsumowanie.....	49
6.	Wyniki analizy klinicznej na podstawie badań RCT.....	54
6.1.	PZB vs BSC	54
6.2.	GEM ± DCL vs GEM.....	54
6.2.1.	Wpływ terapii na przeżycie oraz progresję choroby	54
6.2.2.	Odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST	56
6.2.3.	Jakość życia.....	57
6.2.4.	Bezpieczeństwo	58
6.3.	IFD-SD 1 x 5 g vs IFD-SD 3 x 3 g.....	61
6.3.1.	Wpływ terapii na przeżycie oraz progresję choroby	61
6.3.2.	Odpowiedź na leczenie wg kryteriów WHO.....	62
6.3.3.	Jakość życia.....	63
6.3.4.	Bezpieczeństwo	63
7.	Wyniki analizy klinicznej na podstawie badań nRCT	66
7.1.	Pazopanib	66
7.2.	Ifosfamid HD	66
7.2.1.	Wpływ terapii na przeżycie oraz progresję choroby	66
7.2.2.	Odpowiedź na leczenie	67
7.2.3.	Jakość życia.....	68
7.2.4.	Bezpieczeństwo	68
8.	Podsumowanie wyników analizy klinicznej.....	72
8.1.	Skuteczność terapii.....	72
8.2.	Jakość życia	79
8.3.	Bezpieczeństwo terapii	79
9.	Poszerzona analiza bezpieczeństwa	82
9.1.	Informacje ze stron FDA, MHRA, EMA i URPL	82
9.2.	Dodatkowe dane z zakresu bezpieczeństwa terapii	82
9.2.1.	Ocena ryzyka encefalopatii	82
10.	Opracowania wtórne	87

11.Wnioski końcowe	88
12.Ograniczenia	90
13.Aneks	91
13.1. Wyniki wyszukiwania w bazach i pozostałych źródłach informacji medycznej.....	91
13.2. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań włączonych do analizy klinicznej.....	95
13.2.1. Badania RCT.....	95
13.2.2. Badania nRCT.....	101
13.3. Badania wykluczone z analizy	109
13.4. Badania w toku.....	116
13.5. Szczegółowe wyniki analizy skuteczności	119
13.6. Szczegółowe wyniki analizy bezpieczeństwa	119
13.6.1. Szczegółowe wyniki badań włączonych do analizy.....	119
13.6.2. Specjalne środki ostrożności z ChPL	125
13.7. Skale stosowane do oceny stanu sprawności	130
13.8. Definicje ocenianych punktów końcowych.....	131
13.9. Formularze oceny wiarygodności badań klinicznych.....	133
13.9.1. Badania RCT.....	133
13.9.2. Badania nRCT.....	133
13.10. Formularze dla ekstrahowanych danych	134
14.Bibliografia.....	136
15.Spis tabel.....	148

INDEKS SKRÓTÓW

AE	Zdarzenie niepożądane <i>ang. Adverse Event</i>
ALT	Aminotransferaza alaninowa
ANT	Antracykliny
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce
AST	Aminotransferaza asparaginianowa
AT	Aktywne leczenie
bd	Brak danych
BSC	Najlepsza terapia podtrzymująca <i>ang. Best Supportive Care</i>
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności <i>ang. Confidence Interval</i>
CHS	Chrzęstniakomięsak <i>ang. Chondrosarcoma</i>
CR	Odpowiedź całkowita <i>ang. Complete Response</i>
DCL	Docetaksel
DKB	Dakarbazyna
ECOG	Wschodnia Grupa Współpracy Onkologicznej <i>ang. Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA	Europejska Agencja Leków <i>ang. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products</i>
FDA	A amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków <i>ang. Food and Drug Administration</i>
G: Ś	Grade: średni
G: W	Grade: wysoki

Gb	Grupa badana
GEM	Gemcytabina
GGT	Gammaglutamylotransferaza
GIST	Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego <i>ang. Gastrointestinal stromal tumor</i>
Gk	Grupa kontrolna
GRADE	Skala do oceny jakości dowodów <i>ang. Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
HR	Hazard względny <i>ang. Hazard Ratio</i>
HTA	Ocena technologii medycznych <i>ang. Health Technology Assessment</i>
IFD	Ifosfamid, stosowany w dawkach wysokich (IFD-HD) lub standardowych (IFD-SD)
ITT	Zgodność z intencją leczenia <i>ang. Intention-To-Treat</i>
LIP	Tłuszczakomięsak <i>ang. Liposarcoma</i>
LMS	Mięsak gładkokomórkowy <i>ang. Leiomyosarcoma</i>
LVEF	Frakcja wyrzutowa lewej komory <i>ang. Left ventricular ejection fraction</i>
MD	Średnia różnica <i>ang. Mean Difference</i>
MEDdra	Słownik terminów medycznych stosowanych podczas czynności rejestracyjnych <i>ang. Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA</i>
MFH	Mięsak fibrohistiocytarny <i>ang. Malignant fibrous histiocytoma</i>
MHRA	Brytyjska Agencja Regulacji Leków i produktów Ochrony Zdrowia <i>ang. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency</i>
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia <i>ang. Modified Intention To Treat</i>
MR	Minimalna odpowiedź na leczenie <i>ang. Minimal response</i>
MTM	Mięsak tkanek miękkich

ang. Soft tissue sarcoma

- n** Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
- N** Liczebność grupy
- NC** Brak zmian
ang. no change
- NCI** Narodowy Instytut Raka
ang. National Cancer Institute
- ND** Nie dotyczy
- NICE** Brytyjska Agencja HTA
ang. National Institute for Health and Clinical Excellence
- NNH** Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej zamiast porównywanej spowoduje pojawienie się jednego dodatkowego zdarzenia niepożądanego – efektu szkodliwego
ang. Number Needed To Harm
- NNT** Liczba pacjentów, których należy poddać danej interwencji, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu albo uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy w określonym czasie
ang. Number Needed-To-Treat
- nRCT** Badanie nierandomizowane
ang. Non-randomized Controlled Trial
- NS** Nieistotny statystycznie
- ORR** Łączna odpowiedź na leczenie
ang. Overall Response Rate
- OS** Przeżycie całkowite
ang. Overall survival
- OST** Mięsak kościopochodny
ang. Osteosarcoma
- p** Wartość p; miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd α)
- PD** Progresja choroby
ang. Progressive disease
- PFR** Odsetek pacjentów osiągających PFS
ang. Progression Free Rate
- PFS** Przeżycie wolne od progresji choroby
ang. Progression-Free Survival
- PLC** Placebo

NU-LMS	Mięsak gładkokomórkowy o lokalizacji pozamacicznej <i>ang. Non-uterine leiomyosarcoma</i>
PR	Częściowa odpowiedź na leczenie <i>ang. Partial Response</i>
PZB	Pazopanib
RCT	Badanie randomizowane <i>ang. Randomized Controlled Trial</i>
RD	Bezwzględna różnica ryzyka <i>ang. Risk Difference</i>
RECIST	Kryteria Odpowiedzi na Leczenie w przypadku Guzów Litych <i>ang. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>
RR	Ryzyko względne <i>ang. Relative Risk</i>
SAE	Ciężkie zdarzenie niepożądane <i>ang. Serious Adverse Event</i>
SD	Choroba stabilna <i>ang. Stable Disease</i>
STS	Mięsak tkanek miękkich <i>ang. Soft tissue sarcoma</i>
SVS	Mięsak maziówkowy o nieznannej histogenezie <i>ang. Synovial sarcoma</i>
TGA	Australijska Agencja ds. Produktów Leczniczych <i>ang. Therapeutic Goods Administration</i>
TRB	Trabectedyna
TTP	Czas do progresji choroby <i>ang. Time To Progression</i>
U-LMS	Mięsak gładkokomórkowy o lokalizacji macicznej <i>ang. Uterine leiomyosarcoma</i>
URPLWmiPB	Urząd Rejestracji Leków, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia <i>ang. World Health Organization</i>

STRESZCZENIE

■ Cel

Celem opracowania była ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa pazopanibu (Votrient®) względem gemcytabiny z/bez docetakselu (GEM ± DCL), a także ifosfamidu w dawkach: standardowej (IFD-SD) lub wysokiej (IFD-HD) stosowanych u dorosłych pacjentów, w terapii wybranych typów histologicznych zaawansowanego mięsaka tkanek miękkich (MTM) po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii, w tym MTM typu: fibroblastycznego, fibrohistocytarnego, mięsaka gładkokomórkowego, złośliwego guza kłębkka, **złośliwego guza mięśni szkieletowych, guza naczyniowego, złośliwego obwodowego guza osłonek nerwowych oraz guza o niepewnej histogenezie.**

■ Metodyka

Oceny efektywności klinicznej dokonano w oparciu o wyniki pierwotnych badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymogów dotyczących raportów HTA. W celu identyfikacji odpowiednich doniesień naukowych przeszukano elektroniczne bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL i inne). Kryteria włączenia do analizy spełniały badania przeprowadzone na populacji dorosłych pacjentów z MTM, porównujące oceniane leki pomiędzy sobą lub względem innych opcji terapeutycznych.

■ Charakterystyka badań klinicznych

W wyniku przeszukania źródeł informacji medycznej odnaleziono łącznie 8 392 publikacje (w tym powtarzające się tytuły). Kryteria włączenia do analizy spełniło **8 badań pierwotnych dla komparatorów (IFD-SD, IFD-HD oraz GEM ± DCL)** opisanych w 11 publikacjach (badania dla PZB zidentyfikowano i opisano w ramach dokumentu porównującego PZB z BSC oraz TRB), wśród których **3** badania zaprojektowano jako RCT, podczas gdy pozostałe prace pod względem metodologicznym to prospektywne, jednoramienne próby kliniczne fazy II.

Odnalezione badania RCT dla komparatorów to wieloośrodkowe próby kliniczne fazy II porównujące: GEM + DCL względem monoterapii GEM (2 RCT: Maki 2007, Pautier 2012) oraz dwa różne schematów dawkowania IFD-SD tj. 5 g w jednym podaniu oraz 3 g powtarzanej przez 3 kolejne dni (1 RCT: van Oosterom 2002). Wszystkie odnalezione prace przeprowadzono w układzie grup równoległych bez zaślepienia. Prawidłowy opis zastosowanej metody randomizacji podano w jednej pracy, zaś pełny opis utraty pacjentów z badania przedstawiono w dwóch pracach. W konsekwencji wiarygodność metodologiczna badań oceniana w skali Jadad wahała się od średniej (Maki 2007; 3/5 pkt.), przez niską (van Oosterom 2002; 2/5 pkt.) do bardzo niskiej (Pautier 2012; 1/5 pkt.).

Dla IFD-HD dostępne były wyłącznie jednoramienne, prospektywne badania kliniczne II fazy. Odnaleziono 5 takich prac, w większości przeprowadzonych na niewielkich liczebnie próbach. W żadnym nie deklarowano konsekwentnego doboru próby, natomiast w każdym cel badania oraz wyniki przedstawiono w jasny sposób, toteż wszystkie publikacje cechowały się jakością metodologiczną ocenianą na 5-7/8 pkt wg NICE.

Dla interwencji ocenianej (PZB) dostępne były w sumie 2 badania: RCT III fazy (PALETTE) oraz jednoramienne, prospektywne badanie II fazy (Sleijfer 2009). Badanie randomizowane zaprojektowano jako wielośrodkową, międzynarodową próbę kliniczną, przeprowadzoną dla porównania PZB vs BSC. Praca ta charakteryzowała się bardzo dobrą jakością metodologiczną (5/5 pkt. w skali Jadad). W publikacji podano prawidłowy opis zastosowanej metody randomizacji, podwójnego zaślepienia, informację na temat ukrycia kodu alokacji oraz pełny opis przyczyn utraty pacjentów z badania. Wiarygodność metodologiczną badania nRCT oceniono jako dobrą (7 pkt. w skali NICE).

■ Wyniki na podstawie badań RCT

Wyniki analizy klinicznej dla pazopanibu

Wyniki analizy skuteczności wskazują na istotną statystycznie przewagę PZB nad BSC w odniesieniu do:

- wydłużenia **przeżycia wolnego od progresji** (HR = 0,31 [0,24; 0,40]), w tym w podgrupie:
 - z mięsakiem gładkokomórkowym (LMS): HR = 0,37 [0,23; 0,60],
 - z mięsakiem maziówkowym (SVS): HR = 0,43 [0,19; 0,98].
- zmniejszenia ryzyka **progresji**, ocenianej w całym okresie obserwacji (NNT = 6 [4; 11]).
- najlepszej odpowiedzi na leczenie (wg RECIST) w odniesieniu do:
 - zwiększenia odsetka pacjentów z **odpowiedzią częściową** (NNT = 18 [12; 40]),
 - zwiększenia odsetka pacjentów z **chorobą stabilną** (NNT = 4 [3; 6]),
 - zmniejszenia odsetka pacjentów z **progresją choroby** (NNT = 3 [3; 5]).

Mediana OS w grupie PZB wynosiła 12,5 mies., natomiast w grupie BSC 10,7 mies.; przy czym obserwowana różnica nie osiągnęła istotności statystycznej. Ogólna ocena stanu zdrowia w trakcie 12 tyg. nie uległa istotnemu pogorszeniu w grupie PZB, przy czym znamienne statystycznie pogorszenie jakości życia obserwowano w odniesieniu do domen związanych z oceną działań niepożądanych terapii. Wpływ na oba aspekty tj. zarówno medianę przeżycia całkowitego jak również tolerancję leczenia może mieć fakt, że uczestniczył w nim wysoki odsetek pacjentów intensywnie przeleczonych wcześniej chemioterapią.

Zdarzenia niepożądane ogółem, w tym również ciężkie AEs oraz prowadzące do przerwania terapii raportowano istotnie statystycznie częściej w grupie PZB niż w grupie BSC. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do SAEs prowadzących do zgonu. Szczegółowa analiza bezpieczeństwa wykazała, że do najczęściej towarzyszących terapii PZB zdarzeń niepożądanych należą, zmęczenie, anoreksja, zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego (min. nudności, wymioty, biegunki), zaburzenia skóry i włosów (min. hipopigmentacja, wysypka, łysienie), a także wpływ na nadciśnienie tętnicze. Obserwowano także istotny statystycznie spadek LVEF.

Wyniki analizy klinicznej dla gemcytabiny z/bez docetakselu

Wyniki analizy skuteczności w populacji zróżnicowanej pod względem typu MTM wskazują na istotną statystycznie przewagę GEM + DCL nad GEM w odniesieniu do wydłużenia **przeżycia wolnego od progresji** (6,2 mies. vs 3,0 mies.), natomiast w podgrupie LMS mediana PFS była dłuższa w ramieniu kontrolnym (4,7 mies. vs 5,5 mies. u pacjentek z macicznym LMS oraz 3,0 mies. vs 6,3 mies. w podgrupie z pozamacycznym LMS), przy czym nie podano informacji na temat istotności statystycznej zaobserwowanych różnic. W populacji zróżnicowanej pod względem typu MTM znamienne statystycznie mniej pacjentów miało **progresję choroby** (NNT = 4 [3; 10]), natomiast w podgrupie z LMS odsetki pacjentów bez progresji choroby po 12 jak i po 24 tyg. były zbliżone. W populacji zróżnicowanej pod względem typu MTM mediana **przeżycia całkowitego** w grupie

GEM + DCL była istotnie statystycznie większa w porównaniu z grupą GEM (17,9 mies. vs 11,5 mies.). W podgrupie LMS wyniki uzależnione były od umiejscowienia nowotworu, przy czym nie podano informacji odnośnie istotności statystycznej różnic. W odniesieniu **do odpowiedzi na leczenie wg kryteriów RECIST** nie wykazano przewagi żadnego z ocenianych schematów zarówno w populacji ogólnej, jak i w podgrupie pacjentów z LMS.

Zdarzenia niepożądane wymagające przerwania terapii obserwowano znamienne statystycznie częściej w grupie GEM + DCL. Szczegółowa analiza bezpieczeństwa wykazała, że do najczęściej towarzyszących terapii GEM (zarówno w skojarzeniu z DCL, jak i w monoterapii) zdarzeń niepożądanych należą zaburzenia hematologiczne, a wśród nich nieprawidłowy poziom hemoglobiny, płytek krwi leukocytów. W żadnym przypadku różnica pomiędzy grupami nie była znamienna statystycznie. Wśród pozostałych często występujących AEs w stopniu 3. i 4. wymieniono: zmęczenie oraz AEs związane z układem oddechowym. Inne raportowane AEs miały zazwyczaj charakter łagodny i umiarkowany, najczęściej obserwowano osłabienie, łysienie, skórne AEs oraz nudności i wymioty.

Wyniki analizy klinicznej dla ifosfamidu w dawce standardowej

Wyniki analizy skuteczności wskazują na ponad dwukrotnie dłuższy **czas do progresji** w grupie otrzymującej IFD-SD w dawce 3 x 3g, aczkolwiek w publikacji nie przedstawiono danych odnośnie istotności statystycznej różnicy. Znamiennych statystycznie różnic nie wykazano w odniesieniu do mediany przeżycia całkowitego, jak również w odniesieniu do wczesnej śmiertelności związanej z progresją. Całkowitą i częściową **odpowiedź na leczenie wg kryteriów WHO** osiągnięto u zbliżonych odsetków w grupach IFD 1 x 5 g oraz IFD 3 x 3 g, natomiast w odniesieniu do odsetka leczonych z chorobą stabilną ≥ 6 tyg. oraz z progresją choroby wykazano przewagę dawki wyższej (NNH = 4 [2; 109] oraz NNH = 3 [1, 13], odpowiednio).

AEs wymagające przerwania leczenia raportowano częściej w grupie z wyższą dawką, jednakże różnica nie przekroczyła progu istotności statystycznej. Najczęstsze zaburzenia hematologiczne w trakcie terapii IFD-SD wiązały się z nieprawidłowym poziomem leucytów oraz neutrofilii, które obserwowano częściej u pacjentów stosujących wyższe dawki IFD-SD. Spośród innych niż hematologiczne AEs najczęściej obserwowano przypadki łysienia oraz nudności i wymiotów, przy czym różnice były istotne statystycznie (na korzyść dawki niższej) tylko w przypadku łysienia.

■ **Wyniki na podstawie badań nRCT**

W badaniach nRCT dla IFD-HD nie raportowano danych dla PFR oraz PFS umożliwiających wnioskowanie o skuteczności tego leku w terapii MTM. Mediana **przeżycia całkowitego** u pacjentów stosujących IFD-HD wahała się od 9,8 do 20 mies. **W populacji zróżnicowanej pod względem typu MTM** odpowiedź całkowitą (wg kryteriów WHO) uzyskiwało średnio 2% chorych, częściową 28%, chorobę stabilną stwierdzono u 26%, natomiast do progresji dochodziło u 35% chorych. W podgrupie pacjentów z mięsakiem maziówkowym łączną odpowiedź na leczenie uzyskało 46% pacjentów, zaś odsetek chorych z progresją był znikomy (13%), podczas gdy u pacjentów z mięsakiem gładkokomórkowym tendencja była odwrotna – niewielu pacjentów uzyskało odpowiedź na leczenie (7%), zaś progresję choroby obserwowano u przeważającej części (63%).

Wyniki analizy bezpieczeństwa wskazują, że 10% leczonych IFD-HD przerywało terapię z powodu wystąpienia AEs. Do najczęściej występujących hematologicznych AEs w stopniu 3. i 4. należały leukopenia, neutropenia, gorączka neutropeniczna oraz anemia. Spośród pozostałych AEs w stopniu 3. i 4. najczęściej obserwowano

zmęczenie, infekcje, łysienie oraz nudności i wymioty. Stosunkowo często obserwowano także AEs związane z funkcjonowaniem nerek, przy czym miały one zazwyczaj charakter łagodny.

■ Poszerzona analiza bezpieczeństwa

Poszerzona analiza bezpieczeństwa nie wykazała innych niż raportowane w badaniach działań niepożądanych w przypadku PZB oraz GEM ± DCL. Z kolei terapia IFD, niezależnie od wielkości stosowanej dawki, obciążona jest ryzykiem powikłań ze strony układu nerwowego, zwłaszcza encefalopatii. Czynnikiem ryzyka wystąpienia encefalopatii w odnalezionych badaniach były: podwyższony poziom kreatyniny w osoczu, obniżony poziom albumin oraz wcześniejsza terapia lekami nefrotoksycznymi.

■ Wnioski końcowe

Spośród ocenianych interwencji, PZB jest jedynym lekiem o udowodnionej skuteczności w terapii drugiej i kolejnych linii wybranych typów histologicznych zaawansowanego MTM, który pozwala osiągnąć istotne statystycznie wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby, redukując jednocześnie odsetek pacjentów, u których choroba przeszła w stadium postępujące. W przypadku większości pozostałych schematów (GEM, DCL + GEM, IFD-SD) nie przeprowadzono porównań z BSC, co uniemożliwia wykazanie ich skuteczności w analizowanym wskazaniu. Z kolei efektywność kliniczna IFD-HD w terapii zaawansowanego MTM oceniana była wyłącznie w niskiej jakości badaniach nRCT bez grupy kontrolnej, a ponadto stosowanie IFD-HD związane jest ze znacznego stopnia toksycznością hematologiczną, neurologiczną oraz ze strony przewodu pokarmowego.

1. WSTĘP

1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa pazopanibu (PZB) względem gemcytabiny z/bez docetakselu (GEM ± DCL), a także ifosfamid w dawkach: standardowej (IFD-SD) lub wysokiej (IFD-HD) stosowanych u dorosłych pacjentów w terapii wybranych typów histologicznych zaawansowanego mięsaka tkanek miękkich (MTM) po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii, w tym MTM typu:

- **fibroblastycznego:**
włóknakiomięsak dorosłych, śluzakowłóknakiomięsak, stwardniały nabłonkowy włóknakiomięsak, guz włóknisty,
- **fibrohistocytarnego:**
pleomorficzny mięsak histiocytarny włóknisty; wielkokomórkowy i zapalny
- **mięśniakiomięsaka gładkokomórkowego,**
- **złośliwego guza kłębka,**
- **mięśniakiomięsak prążkowanokomórkowego**
pleomorficzne i pęcherzykowe mięśniakiomięsaki prążkowanokomórkowe,
- **guza naczyniowego:**
nabłonkowaty śródbłoniak krwionośny, mięsaki naczyń krwionośnych,
- **złośliwego obwodowego guza osłonek nerwowych**
- **guza o niepewnej histogenezie**
mięsaki maziówkowe, mięsaki epitelioidalne, mięsaki pęcherzykowate, mięsaki jasnokomórkowe, desmoplastyczne guzy drobnookrągłokomórkowe, pozanerkowe guzy rabdoidalne, nowotwory mezenchymalne, PEComa, mięsaki błony wewnętrznej.

1.2. Definicja problemu decyzyjnego

Zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe).

Populacja

Populację docelową stanowią **dorośli pacjenci**, z rozpoznaniem histopatologicznym **wybranych typów zaawansowanego MTM** (zgodnie z opisem powyżej), u których:

- stosowano uprzednio, co najmniej jeden schemat chemioterapii z powodu choroby rozsianej lub
- stwierdzono progresję choroby (wg kryteriów RECIST) w ciągu 12 miesięcy od zakończenia chemioterapii neoadjuwantowej i/ lub adjuwantowej.

Interwencja

Pazopanib (**PZB**) w podaniu doustnym w dawce 800 mg/dobę.

Komparatory

- Gemcytabina z/bez docetakselu (**GEM ± DOC**)
- Ifosfamid w dawce:
 - standardowej (**IFD-SD**) tj. do 10 mg/m² przez pierwsze 4 dni 3 tyg. cyklu,
 - wysokiej (**IFD-HD**) tj. >10 do 18 mg/m² przez pierwsze 4 dni 3 tyg. cyklu.

Punkty końcowe

- Związane z progresją choroby i przeżyciem:
 - Przeżycie wolne od progresji choroby (**PFS**)
 - Czas do progresji choroby (**TTP**)
 - Odsetek pacjentów z progresją ocenianą na końcu badania,
 - Przeżycie całkowite (**OS**)
- Związane z najlepszą odpowiedzią na leczenie wg kryteriów RECIST lub WHO¹:
 - Odpowiedź całkowita lub częściowa (**CR, PR, ORR**)
 - Stabilizacja choroby (**SD**)
 - Progresja choroby (**PD**)
 - Czas utrzymywania się odpowiedzi
- Jakość życia oceniana za pomocą dowolnego kwestionariusza,
- Bezpieczeństwo, w tym:
 - AEs w tym poważne i prowadzące do przerwania terapii lub zgonu,
 - SAEs,
- Szczegółowe bezpieczeństwo.

¹ Dotyczy najlepszej odpowiedzi na leczenie w trakcie całego okresu obserwacji (tzw. *best overall response*)

2. ZARYS PROBLEMU ZDROWOTNEGO

2.1. Definicja i klasyfikacja MTM

Mięsaki tkanek miękkich (MTM) stanowią rzadką, silnie heterogenną rodzinę nowotworów złośliwych, powstających na podłożu mezenchymalnym. Zmiany nowotworowe mogą zachodzić w każdej tkance pochodzenia mezenchymalnego, najczęściej jednak wywodzą się z mezodermy, nieco rzadziej z ektodermy. Wysoki potencjał wielokierunkowego różnicowania, a także znaczne rozprzestrzenienie anatomiczne tkanek wywodzących się z mezenchymy sprawia, że MTM powstające na dowolnym etapie różnicowania komórek i w dowolnej lokalizacji organizmu, są wysoce odmienne pod względem histogenetycznym. [1, 2]

Najczęstszym i niejednokrotnie jedynym objawem choroby jest bezbolesny, kilkucentymetrowy guz położony podpowięziowo w okolicach mięśni, który wzrasta systematycznie na przestrzeni kilku tygodni do kilku miesięcy. Guzy powstające w okolicach kończyn powodują najczęściej łatwo zauważalne zgrubienia i zniekształcenia ich zarysu. Ucisk w kończynie daje czasami inne, niespecyficzne objawy, takie jak ograniczenia ruchomości stawu, obrzęk, zaburzenia naczyniowe czy ból. Chorzy z zaotrzewnową lokalizacją mięśniaka często uskarżają się na uporczywy, rozlany ból jamy brzusznej i okolic lędźwiowych. W przypadku lokalizacji zaotrzewnowej lub śródtrzewnowej mięsaki mogą doprowadzić do ostrych powikłań pod postacią niedrożności lub perforacji przewodu pokarmowego. Obwodowe zaburzenia neurologiczne pojawiają się rzadko i dotyczą najczęściej MTM powstających na podłożu komórek osłonek mielinowych pni nerwowych tzw. komórek Schwanna (*schwannoma malignum*). Na złośliwy charakter guzów wskazuje najczęściej ich bardzo szybki wzrost. [1–3] Rzadko obserwuje się objawy paranowotworowe takie, jak nieprawidłowe wyniki badań krwi (np. oporna na leczenie niedokrwistość, trombocytoza, leukocytoza), zmienne ciśnienie tętnicze krwi, cukrzyca, zaburzenia gospodarki wapniowej, czy stany gorączkowe niemające związku z innym stanem chorobowym. [1–3] Podstawę rozpoznania MTM stanowi wynik badania histopatologicznego przeprowadzonego na materiale pobranym w wyniku biopsji diagnostycznej. Przeprowadzenie biopsji powinno być poprzedzone wywiadem oraz serią badań przedmiotowych i podmiotowych, do których zalicza się badania obrazowe (RTG, CT), badanie fizykalne oraz badania laboratoryjne (morfologia krwi, badanie biochemiczne krwi, badanie ogólne moczu). [2, 3]

Klasyfikacji MTM dokonuje się na podstawie pochodzenia komórkowego (klasyfikacja histopatologiczna), przy czym nie jest ono jednoznaczne z potencjałem metastatycznym guza. Złośliwość guzów oceniana jest na podstawie stopnia zaawansowania histologicznego, przy weryfikacji którego pod uwagę brane są: liczba mitoz w polu widzenia HPF (ang. *high-power field*), obecność martwicy, morfologia komórki i jądra komórkowego, liczba komórek.

Pod względem morfologicznym mięsaki stanowią guzy lite, które wzrastają w obrębie tzw. strefy aktywnej (z ang. *reactive zone*) lub pseudotorebki (z ang. *pseudocapsule*). [1–3]

Najbardziej rozbudowany system klasyfikacji zróżnicowania histopatologicznego MTM został opracowany przez WHO w 2002 r. i obowiązuje po dzień dzisiejszy. Zgodnie z tym systemem MTM podzielono na 9 dużych grup wyodrębnionych na podstawie pochodzenia histologicznego guzów. Do każdej z grup przyporządkowano poszczególne, diagnozowane typy histologiczne nowotworów tkanek miękkich (Tabela 1). Pomimo iż **nowotwory GIST** mają pochodzenie mezenchymalne różnią się w istotny sposób pod względem immunohistochemicznym od pozostałych typów histologicznych MTM, i z tego względu stanowią obszar odrębnych rozważań klinicznych. [4]

Tabela 1.
Klasyfikacja zróżnicowania histologicznego mięsaków tkanek miękkich wg WHO 2002

Klasyfikacja zróżnicowania histologicznego mięsaków tkanek miękkich (WHO, 2002*)	
Grupy MTM	Typy histologiczne
Mięsaki adipocytarne/tłuszczowe <i>Adipocytic tumors</i>	Tłuszczakomięsak odróżnicowany (<i>Dedifferentiated liposarcoma</i>) Tłuszczakomięsak śluzowaty (<i>Myxoid liposarcoma</i>) Tłuszczakomięsak okrągło komórkowy (<i>Round cell liposarcoma</i>) Tłuszczakomięsak wielopostaciowy (<i>Pleomorphic liposarcoma</i>) Tłuszczakomięsak bliżej nieokreślony (<i>Liposarcoma, not otherwise specified, NOS</i>)
Mięsaki (mio)fibroblastyczne <i>Fibroblastic/Myofibroblastic tumors</i>	Włókniakomięsak „typu dorosłego” (<i>Adult fibrosarcoma</i>) Włókniakomięsak śluzowaty o niskim stopniu złośliwości (<i>Low-grade fibromyxoid sarcoma</i>) Szklisty mięsak wrzecionowatokomórkowy (<i>Hyalinizing spindle cell tumour</i>) Nabłonkowy włókniakomięsak twardniejący (<i>Sclerosing epithelioid fibrosarcoma</i>)
Rzekome mięsaki fibrohistocytarne <i>So-called fibrohistiocytic tumors</i>	Wielopostaciowy ‘pierwotny mięsak fibrohistocytny’ (<i>Malignant fibrous histiocytoma; MFH</i>) Niezróżnicowany wielopostaciowy mięsak (<i>Undifferentiated pleomorphic sarcoma</i>) Niezróżnicowany wielopostaciowy mięsak olbrzymiokomórkowy (<i>Giant cell MFH/undifferentiated pleomorphic sarcoma with giant cells</i>) Zapalny pierwotny mięsak fibrohistocytny/niezróżnicowany wielopostaciowy mięsak wariant zapalny (<i>Inflammatory ‘MFH’/undifferentiated pleomorphic sarcoma with prominent inflammation</i>)
Mięsaki tkanki mięśniowej gładkiej <i>Smooth muscle tumors</i>	Mięśniakomięsak gładkokomórkowy (<i>Leiomyosarcoma</i>)**
Mięsaki nerwów obwodowych <i>Tumours of peripheral nerves</i>	Złośliwy guz z osłonek nerwów obwodowych (<i>Malignant peripheral nerve sheath tumour</i>)
Mięsaki okołonaczyniowe <i>Pericytic (perivascular) tumors</i>	Złośliwy guz kłębka (<i>Malignant glomus tumour</i>)
Mięsaki mięśni szkieletowych <i>Skeletal muscle tumours</i>	Mięsak prążkowanokomórkowy, w tym komórki wrzeciona, groniasty, anaplastyczny (<i>Embryonal rhabdomyosarcoma including spindle cell, botryoid, anaplastic</i>) Pęcherzykowy mięsak prążkowanokomórkowy, w tym lity, anaplastyczny (<i>Alveolar rhabdomyosarcoma including solid, anaplastic</i>) Wielopostaciowy mięsak prążkowano komórkowy (<i>Pleomorphic rhabdomyosarcoma</i>)
Mięsaki naczyniowe <i>Vascular tumors</i>	Nowotwór złośliwy wyściółki naczyń krwionośnych, najczęściej wątroby i płuc (<i>Epithelioid haemangi endothelioma, EHE</i>)
Mięsaki chrzęstno-kostne <i>Chondro-osseous tumors</i>	Chrzęstniakomięsak mezenchymalny (<i>Mesenchymal chondrosarcoma</i>) Mięsak kościopochodny pozakostny (<i>Extraskeletal osteosarcoma</i>)

Klasyfikacja zróżnicowania histologicznego mięsaków tkanek miękkich (WHO, 2002*)	
Grupy MTM	Typy histologiczne
Mięsaki o niepewnej histogenezie <i>Tumours of uncertain differentiation</i>	Mięsak maziówkowy (<i>Synovial sarcoma</i>) Mięsak epitelioidny (<i>Epithelioid sarcoma</i>) Mięsak pęcherzykowaty (<i>Alveolar soft part sarcoma</i>) Mięsak jasnokomórkowy (<i>Clear cell sarcoma of soft tissue</i>) Prymitywne guzy neuroektodermalne/ mięsak Ewiga (<i>Primitive neuroectodermal tumours (PNET)/extraskeletal Ewing tumour</i>) Desmoplastyczny guz drobnookrągłokomórkowy (<i>Desmoplastic small round cell tumour</i>) Pozanerkowy guz rabdoidalny (<i>Extra-renal rhabdoid tumour</i>) Mięsak mezenchymalny (<i>Malignant mesenchymoma</i>) Grupa rzadkich nowotworów pochodzenia mezenchymalnego (PEComa), Jasnokomórkowy miomelanocytowy guz (<i>Neoplasms with perivascular epithelioid cell differentiation (PEComa), clear cell myomelanocytic tumour</i>) Mięsak błony wewnętrznej (<i>Intimal sarcoma</i>)

* w nawiasach zachowano oryginalny zapis nazwy typów histologicznych w języku angielskim

**wyluczając skórę

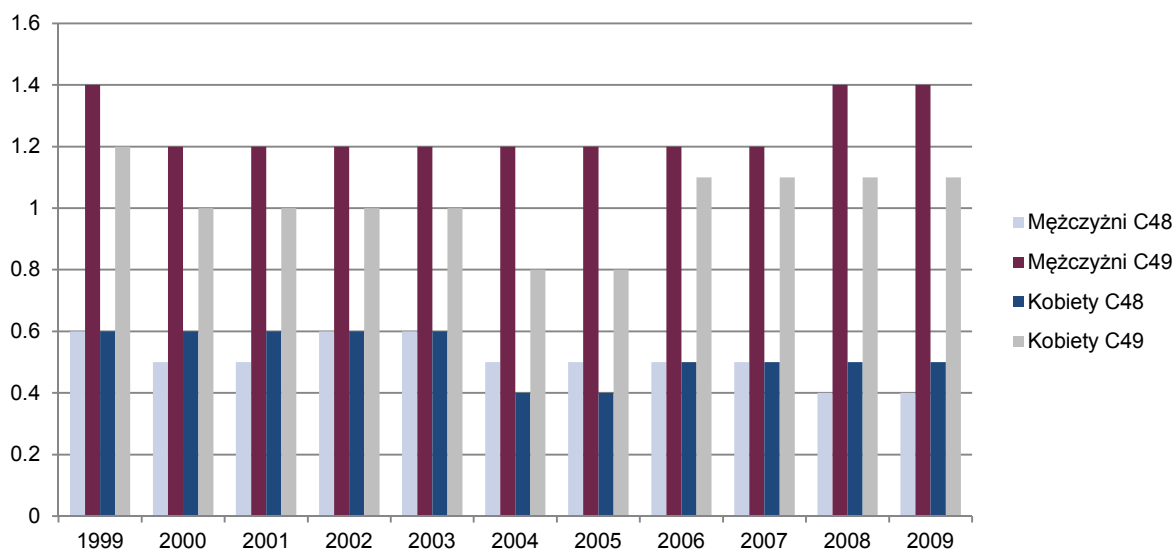
2.2. Epidemiologia i czynniki prognostyczne

Ze względu na rzadki charakter choroby, dokładne dane epidemiologiczne dotyczące rozprzestrzenienia MTM są ograniczone. Próby oszacowania liczebności populacji wskazują, że MTM stanowi ok. 1% wszystkich nowotworów zarejestrowanych u osób dorosłych oraz ok. 10% nowotworów złośliwych rozpoznawanych u dzieci. Szczyt zapadalności na MTM przypada na 50. r.ż., z porównywalną częstością u obu płci (stosunek mężczyzn do kobiet z MTM wynosi 1,0 do 1,1). Średnia roczna zachorowalność na MTM w Unii Europejskiej wynosi 1,0 – 3,0/100 000 mieszkańców, natomiast roczna śmiertelność z powodu tej choroby mieści się w granicach 0,6–8/100 000 mieszkańców. Na terenie Stanów Zjednoczonych rocznie diagnozuje się ok. 11 tys. nowych zachorowań oraz 4 tys. zgonów z powodu MTM.

Według Krajowego Rejestru Nowotworów w Polsce na przestrzeni 10 lat (od 1999 do 2009 roku) odnotowano 3205 nowych zachorowań i 1369 zgonów z powodu MTM wśród mężczyzn i odpowiednio 3108 i 1129 wśród kobiet. Współczynniki zachorowalności w tym okresie wynosiły od 1,4 do 1,8 dla mężczyzn i od 1,1 do 1,7 dla kobiet. [1] Współczynniki zapadalności z podziałem na płeć, nie zmieniały się znacznie na przestrzeni lat 1999 – 2009 i wynosiły średnio ok.0,5 (C48: Nowotwór złośliwy przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej) i 1,3 (C49: Nowotwory złośliwe tkanki łącznej i innych tkanek miękkich) dla mężczyzn oraz ok. 0,5 (C48: Nowotwór złośliwy przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej) i 1,0 (C49: Nowotwory złośliwe tkanki łącznej i innych tkanek miękkich) dla kobiet. Standaryzowane współczynniki zapadalności z podziałem na płeć i kody: C48, C49 przedstawiono poniżej (Rysunek 1). [3, 5].

Rysunek 1.

Standaryzowane współczynniki zapadalności dla kodów C48 (Nowotwór złośliwy przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej) oraz C49 (Nowotwory złośliwe tkanki łącznej i innych tkanek miękkich) w latach 1999 - 2009



Odsetek zgonów jest wysoki w tych grupach nowotworów. Standaryzowane współczynniki dla zgonów z podziałem na płeć, wynosiły na przestrzeni lat 1999 – 2009 średnio ok.0,3 (C48) i 0,5 (C49) dla mężczyzn oraz ok. 0,3 (C48) i 0,4 (C49) dla kobiet. Standaryzowane współczynniki dla zgonów z podziałem na płeć i kody: C48, C49 przedstawiono w tabeli poniżej. Zgodnie z danymi opublikowanymi przez AOTM ponad 50% chorych na MTM umiera w Polsce z powodu rozsiewu choroby. [5]

Najczęściej rozpoznawanym typem histologicznym MTM jest włóknakiomięsak złośliwy (*histicytoma malignum fibrosum*; 40% przypadków), następnie tłuszczakomięsak (*liposarcoma*; 25%) oraz mięsak gładkokomórkowy (*leiomyosarcoma*). Częstość ich występowania uzależniona jest również od lokalizacji guza. Mięsaki, które mogą powstawać w każdym miejscu anatomicznym, najczęściej obserwuje się w obrębie kończyn (ok. 50% przypadków), rzadziej w jamie otrzewnej (20%) oraz w przestrzeni zaotrzewnowej (15%). [6] Odsetek pacjentów z najczęstszymi podtypami MTM (mięsaki gładkokomórkowe oraz tłuszczakomięsaki) niekwalifikującymi się do operacji, u których choroba w zaawansowanym stadium uległa progresji po standardowej chemioterapii szacuje się w Polsce na ok 100 przypadków rocznie. [5]

Przy ocenie czynników prognostycznych po uwagę brany jest stopień zaawansowania klinicznego oceniany najpowszechniej wg klasyfikacji AJCC/UICC. System AJCC/UICC wprowadza 4-stopniowy podział zaawansowania choroby. Stopnie I–III odnoszą się do MTM zlokalizowanych miejscowo z ewentualnymi przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych, w stopniu IV obecne są zarówno przerzuty lokalne do węzłów chłonnych, jak i te odległe. Ten stopień zaawansowania klinicznego cechuje najgorsze rokowanie z szacunkowym odsetkiem 5-letnich przeżyć nieprzekraczającym 15%. Szczegóły z zakresu systemu klasyfikacji AJCC/UICC przedstawia Tabela 2. [7] W literaturze określenie nowotworu w zaawansowanym stadium oznacza chorobę: zaawansowaną lokalnie z guzem nieresekcyjnym, metastatyczną lub nawracającą.

Tabela 2.
Stopnie zaawansowania klinicznego MTM wg systemu AJCC/UICC z 2010 r.

Stopień zaawansowania klinicznego	G	T	N	M	Odsetek 5-letnich przeżyć
I A, B	G1	T1a-b; T2a-b	N0	M0	~90%
II A, B	G2-3	T1a-b	N0	M0	~ 70%
	G2	T2a-b			
III	G3	T2a-b	N0	M0	~50%
	Każdy G	Każdy T	N1		
IV	Każdy G	Każdy T	Każdy N	M1	<15%

Do niezależnych czynników rokowniczych związanych ze zwiększoną śmiertelnością w MTM należą: obecność przerzutów w odległych narządach i węzłach chłonnych łącznie, wysoki stopień złośliwości histopatologicznej oraz wielkość guza powyżej 5 cm [1], a wg PUO również wystąpienie wznowy [2].

Do szczególnie niekorzystnych czynników prognostycznych zaliczono: znaczną wielkość guza (> 5 cm), lokalizację inną niż w obrębie kończyn, nowotwór wywodzący się z nerwów obwodowych, późny wiek oraz położenie inne niż powierzchniowe [8, 9] Korzystnymi czynnikami rokowniczymi w przypadku całkowitego czasu przeżycia w obecności przerzutów są: fizyczna wydolność chorego, brak przerzutów do wątroby, operacyjność ognisk nowotworowych (zarówno przerzutów, jak i wznowy miejscowej) i obecność mniej niż 5 przerzutów do płuc.

Dotychczas nie udowodniono jednoznacznie niezależnej wartości prognostycznej w przypadku takich czynników, jak typ histologiczny, umiejscowienie i inne cechy kliniczne guza (czas trwania choroby do momentu rozpoczęcia leczenia, rozwój wieloogniskowy, naciek pęczków naczyniowo-nerwowych i/lub kości, położenie guza wewnątrz- lub pozaprzedziałowe, okołoperacyjne przetaczanie krwi i resekcja guza pierwotnego lub wznowy), a także wiek i płeć pacjentów. [1] Pomimo tego lokalizacja anatomiczna bywa również podawana jako niezależny czynnik prognostyczny. [8]

2.3. Postępowanie terapeutyczne

Przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych wskazana jest wielospecjalistyczna indywidualizacja leczenia z uwzględnieniem postępowania uzupełniającego tj. radioterapii i/lub chemioterapii stosowanych przed lub po operacji.

Podstawowym celem terapeutycznym w MTM jest radykalne leczenie chirurgiczne ogniska pierwotnego oraz przerzutów. O zakresie leczenia chirurgicznego decyduje lekarz przeprowadzający operację, mając na uwadze wielkość i lokalizację guza, obecność nacieków do sąsiednich tkanek oraz możliwość/konieczność zastosowania technik rekonstrukcyjnych. Obecnie dąży się do

przeprowadzania operacji oszczędzających, amputacje przeprowadzane są nie częściej niż w 10% przypadków. [1, 3]

Radioterapia u chorych na MTM stanowi leczenie z wyboru w promienioczułych, drobnokomórkowych MTM w połączeniu z chemioterapią. Może być stosowana jako leczenie uzupełniające pooperacyjnie, leczenie paliatywne lub samodzielne leczenie w przypadku guzów potencjalnie operowalnych, ale przy braku możliwości leczenia chirurgicznego (przeciwwskazania do zabiegu lub brak zgody chorego). W przypadku małych (<5 cm) guzów o niskiej złośliwości radioterapia pooperacyjna do dawki całkowitej 60 Gy stosowana jest w przypadku wątpliwości dotyczących zachowania odpowiednich marginesów resekcyjnych. Przy wyższych stopniach złośliwości stosowana jest jako postępowanie rutynowe w dawce 60–75 Gy. [1, 2, 8]

Rola i miejsce chemioterapii w leczeniu MTM w stadium operacyjnym nie są jeszcze jednoznacznie określone. Jako leczenie uzupełniające chemioterapia stosowana zarówno przed, jak i pooperacyjnie jest w dalszym ciągu przedmiotem badań klinicznych [1, 2], jednak przedoperacyjne leczenie może być zastosowane u pacjentów wysokiego ryzyka. [8]

Chemioterapia pełni kluczową rolę w terapii MTM w przypadku guzów zaawansowanych, dających przerzuty i niekwalifikujących się do postępowania resekcyjnego. Obecnie złoty standard postępowania w pierwszej linii leczenia stanowią antracykliny (doksorubicyna, rzadziej epirubicyna). [2] W skojarzeniu z antracyklinami w pierwszej linii leczenia może być stosowany ifosfamid, jednakże zasadność takiego postępowania, jak również stosowania innych połączeń doksorubicyny z lekami przeciwnowotworowymi należy rozważyć indywidualnie u każdego pacjenta. Istnieją bowiem przesłanki, że korzyści ze stosowania terapii skojarzonej antracyklin z innymi lekami odnoszą wyłącznie chorzy z guzami o wysokiej wrażliwości toksycznej. [10]

W grupie leków wymienianych przez wytyczne praktyki klinicznej jako aktywne w terapii kolejnych rzutów tj. po niepowodzeniu antracyklin, wymieniane są: **ifosfamid, dakarbazyna, trabectedyna oraz gemcytabina z/bez docetakselu, paklitaksel**. Inne leki, takie jak daktynomycyna, cisplatyna, metotrekast, etopozyd mają mniejsze znaczenie. Zasadniczo zaleca się, aby w pierwszej kolejności zastosować ifosfamid. [10, 11] Lek ten może być podawany w dawkach standardowych (do 10 mg/m²/cykl) lub wysokich (do 18 mg/m²/cykl). [12] Kolejność wprowadzania dawek nie jest jednoznacznie ustalona. Jeżeli pacjent otrzymywał dawkę standardową, jednakże nie stwierdzono u niego odpowiedzi na leczenie, w kolejnym rzucie można rozważyć opcję wysokodawkową. [10]. Efektywność kliniczna poszczególnych leków dotyczy przede wszystkim wybranych typów histologicznych.

Najnowszym lekiem, który uzyskał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w terapii mięsaków tkanek miękkich jest **pazopanib**. Zgodnie z zapisem charakterystyki produktu leczniczego pazopanib należy stosować u dorosłych pacjentów w terapii zaawansowanego mięsaka tkanek miękkich, którzy otrzymywali wcześniej chemioterapię w stadium metastatycznym lub u których doszło do progresji choroby w ciągu 12 miesięcy od przyjmowania terapii (neo)adjuwantowej.

Pazopanib został dopuszczony do leczenia wybranych typów histologicznych MTM określonymi zgodnie z populacją docelową randomizowanego badania III fazy (PALETTE). Kryteria włączenia do pracy PALETTE poparto wynikami wcześniej przeprowadzonego badania II fazy (Slejfer 2009), w którym zaobserwowano, że pazopanib wykazywał aktywność we wszystkich analizowanych podgrupach pacjentów definiowanych na podstawie typów histologicznych MTM, za wyjątkiem subpopulacji z tłuszczakomięsakiem. [13, 14]

Tabela 3.
Charakterystyka populacji w badaniu rejestracyjnym III fazy dla pazopanibu (PALETTE)

Kryteria	Typy histologiczne oceniane w badaniu rejestracyjnym PALETTE
Włączenia	Guzy pochodzenia fibroblastycznego oraz fibrohistocytnego, mięsak gładkokomórkowy, złośliwy guz kłębkka, złośliwy guz mięśni szkieletowych, guz naczyniowy, guzy o niepewnej histogenezie (w tym min. mięsaki maziówkowe, epiteloidalne, pęcherzykowe)
Wykluczenia	Guzy pochodzenia chrzęstno-szkieletowego, mięsaki Ewinga, tłuszczakomięsak, złośliwy obwodowy guz osłonek nerwowych, wszystkie mięśniaki prążkowanokomórkowe inne niż pleomorficzne i pęcherzykowe, GIST, zapalny guz miofibroblastyczny, złośliwy międzybłoniak, mieszane guzy mezodermalne trzonu macicy.

Obecnie trwają również badania nad innymi, nowymi lekami, które w przyszłości będą mogły stanowić obiecujące alternatywy terapeutyczne dla pacjentów z nieoperowalnym zaawansowanym MTM. Z danych udostępnionych na stronach rejestru badań klinicznych oraz amerykańskiego towarzystwa onkologicznego (ASCO) wynika, że w fazie badań znajduje się aktualnie dziewięć cząsteczek, w tym trzy (ridaforolimus, eribulin oraz ombrabulin) w III fazie badań klinicznych, przy czym dla żadnej z nich nie zostały do tej pory opublikowane wyniki tych prac w formie pełnotekstowej. Dla ridaforolimusu dostępne są doniesienia konferencyjne, z których wynika, że do badania kwalifikowano wyłącznie pacjentów z chorobą stabilną na wcześniejszej chemioterapii. Ponadto z doniesień prasowych wynika, że lek ten uzyskał negatywną opinię komitetu doradczego FDA w sprawie dopuszczenia do obrotu w terapii MTM. W pozostałych przypadkach trwają lub zakończone zostały badania fazy II, ale nie odnaleziono informacji o badaniach kolejnych faz dla tych cząsteczek

3. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI

3.1. Pazopanib

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe: inhibitory kinaz białkowych, (ATC: L01XE11).

Mechanizm działania: pazopanib jest silnym inhibitorem kinazy tyrozynowej o wielokierunkowym działaniu. Na skutek oddziaływania leku z kinazą zablokowane zostają ścieżki sygnalizacyjne biegnące od receptorów naczyniowego czynnika wzrostu śródbłónka (VEGFR) typu 1, 2 i 3, płytkowopochodnego czynnika wzrostu (PDGFR) typu α i β , receptora czynnika komórek macierzystych (c-KIT), fibroblastycznego czynnika wzrostu (FGFR) typu 1 i 3, a także innych receptorów, w aktywacji których uczestniczy kinaza tyrozynowa. [15] Inaktywując kinazy odpowiedzialne za angiogenezę, takie jak VEGFR czy PDGFR, pazopanib może ograniczyć wzrost i rozprzestrzenianie się zmian nowotworowych. W badaniach przedklinicznych wykazano, że pazopanib w sposób zależny od dawki hamuje indukowaną przez ligand autofosforylację receptorów VEGFR-2, c-Kit i PDGFR- β w komórkach. *In vivo* wykazano, że pazopanib hamuje indukowaną przez VEGF fosforylację VEGFR-2 w płucach myszy, angiogenezę w różnych modelach zwierzęcych oraz wzrost licznych ksenoprzeszczepów nowotworowych pochodzenia ludzkiego u myszy. [15]

Wskazania do stosowania: wskazanie rejestracyjne pazopanibu (Votrient®) obejmuje leczenie dorosłych pacjentów z określonymi podtypami histologicznymi (patrz Tabela 4) zaawansowanego mięsaka tkanek miękkich, którzy wcześniej otrzymali chemioterapię w leczeniu choroby rozsianej lub u których nastąpiła progresja choroby w ciągu 12 miesięcy od leczenia (neo)adjuwantowego.

Tabela 4.
Typy histologiczne wymienione w ChPL

Typy histologiczne wymienione w protokole badania rejestracyjnego PALETTE	
Typy MTM spełniające kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Fibroblastyczne</u> (włókniakomięsaki dorosłych (ang. <i>adult fibrosarcoma</i>), włókniakomięsak śluzowaty (ang. <i>myxofibrosarcoma</i>), stwardniały nabłonkowy włókniakomięsak (ang. <i>sclerosing epithelioid fibrosarcoma</i>), złośliwy ograniczony włóknisty guz (ang. <i>malignant solitary fibrous tumours</i>) • <u>Guzy nazwane również włókniahistiocyta</u> (pleomorficzny włókniakomięsak histiocyta (ang. <i>pleomorphic malignant fibrous histiocytoma</i> [MFH], postać o brzymiokomórkowa MFH, postać zapalna MFH) • <u>Mięśniakomięsak gładkokomórkowy</u> (<i>leiomyosarcoma</i>), • <u>Złośliwy kłębczak</u> (ang. <i>malignant globus tumours</i>) • <u>Wywodzące się z mięśni szkieletowych</u> (pleomorficzny i pęcherzykowy mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy) • <u>Naczyniowe</u> (nabłonkowy śródbłoniak (ang. <i>epithelioid hemangioendothelioma</i>), mięsak naczyniowy) • <u>Guzy o niepewnej histogenezie</u> (mięsak maziówkowy (ang. <i>synovial sarcoma</i>), mięsak z jasnych komórek (ang. <i>clear cell sarcoma</i>) desmoplastyczny guz z małych okrągłych komórek (ang. <i>desmoplastic small round cell tumor</i>), pozanerkowy guz rabdooidalny (ang. <i>extra-renal rhabdoid tumor</i>), złośliwy międzybłoniak (ang. <i>malignant mesenchymoma</i>), nowotwór z okołonaczyniowym nabłonkowym różnicowanym komórek (PEComa), mięsak błony wewnętrznej (ang. <i>intimal sarcoma</i>), z wyłączeniem chrzęstniakomięsaków, mięsaków Ewinga/ prymitywnych guzów neuroektodermalnych (ang. <i>Primitive neuroectodermal tumours</i>, PNET), nieróżnicowanych mięsaków tkanek miękkich, których nie można sklasyfikować (ang. <i>not otherwise specified</i>, NOS) oraz innych typów mięsaków (niewymienionych jako niespełniające kryteria włączenia) • <u>Złośliwe obwodowe guzy osłonek nerwowych</u> (malignant peripheral nerve sheath tumours).
Typy MTM niespełniające kryteriów włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Tłuszczakomięsaki</u> (wszystkie podtypy) • Wszystkie <u>mięśniakomięsaki prążkowanokomórkowe</u> inne niż pleomorficzne i pęcherzykowe (<i>rhabdomyosarcoma</i>) • <u>Chrzęstniakomięśniaki</u> (<i>chondrosarcoma</i>) • <u>Mięśniaki kościopochodne</u> (<i>osteosarcoma</i>) • <u>Mięsaki Ewinga/ PNET</u> (<i>Ewing/PNET sarcoma</i>) • <u>GIST</u> • <u>Włókniakomięsaki guzowate skóry</u> (ang. <i>dermatofibromatosis sarcoma protuberans</i>) • <u>Zapalne guzy miofibroblastyczne</u> (ang. <i>inflammatory myofibroblastic sarcoma</i>), • <u>Złośliwe międzybłoniaki</u> (ang. <i>malignant mesothelioma</i>) • <u>Mieszane guzy mezodermalne trzonu macicy</u> (ang. <i>mixed mesodermal tumours of the uterus</i>)

Pozostałe wskazania rejestracyjne pazopanibu uwzględniają leczenie pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego oraz leczenie kolejnej linii u dorosłych pacjentów leczonych wcześniej chemioterapią [15]

Dawkowanie i sposób podania: pazopanib dostępny jest w postaci tabletek doustnych. W populacji dorosłych zalecana dawka wynosi 800 mg raz na dobę. W zależności od indywidualnej tolerancji leczenia przez pacjenta dawkę należy dostosować przez stopniowe zmiany (každorazowo o 200 mg), przy czym nie powinna być ona większa, niż zalecana. [15]

Przeciwwskazania: zgodnie z ChPL do przeciwwskazań należą: nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek z substancji pomocniczych oraz ciężkie zaburzenia czynności wątroby. [16] Natomiast wg FDA brak przeciwwskazań do stosowania pazopanibu. [15]

Działania niepożądane: działania niepożądane występujące najczęściej po zastosowaniu preparatu Votrient wymieniono w tabeli poniżej (Tabela 5).

Tabela 5.
Działania niepożądane występujące najczęściej po zastosowaniu pazopanibu [16]

Częstość	Rodzaje działań niepożądanych
Bardzo częste ($\geq 1/10$)	zmniejszenie łaknienia, zaburzenia smaku, nadciśnienie tętnicze, biegunka, nudności, wymioty, ból brzucha, zmiana koloru włosów, uczucie zmęczenia
Częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	małopłytkowość, neutropenia, leukopenia, niedoczynność tarczycy, bóle i zawroty głowy, senność, parestezje, uderzenia gorąca, krwawienie z nosa, chrypka, objawy dyspeptyczne, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, wiatry, wzdęcie brzucha, zaburzenia czynności wątroby, hiperbilirubinemia, wysypka, łysienie, zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, hipopigmentacja skóry, rumień, świąd, odbarwienie i suchość skóry, nadmierna potliwość, bóle i kurcze mięśniowe, białkomocz, osłabienie, zapalenie błon śluzowych, obrzęki, ból w klatce piersiowej

Rejestracja: pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu (w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego) ważne na terenie całej Unii Europejskiej pazopanib (Votrient®) uzyskał w dniu 14 czerwca 2010 roku, natomiast we wskazaniu leczenia mięsaka tkanek miękkich w dniu 25 maja 2012 roku na, podstawie pozwoleń odpowiednio EU/1/10/628/001 oraz EU/1/10/628/002. [16] Na terenie Stanów Zjednoczonych rejestracja pazopanibu w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego nastąpiła w dniu 19 października 2009 roku, natomiast w leczeniu mięsaka tkanek miękkich w dniu 26 kwietnia 2012 roku. [15]

Status refundacyjny: pazopanib nie jest aktualnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w terapii MTM, uzyskał natomiast pozytywną rekomendację w sprawie finansowania w I i II linii leczenia w raku nerkowokomórkowym. [17]

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce: GlaxoSmithKline (preparat Votrient®) [30]

3.2. Gemcytabina

Grupa farmakoterapeutyczna: analog pirymidyny, kod ATC: L01BC05

Mechanizm działania: gemcytabiny ma charakter cytotoksyczny i zależy jest od fazy cyklu komórkowego. Lek działa najsilniej na komórki będące w fazie S (syntezy DNA), w niektórych przypadkach wykazano również oddziaływanie na komórki znajdujące się na granicy faz G1/S. Wewnątrzkomórkowo gemcytabina zostaje zmetabolizowana przez odpowiednie kinazy do aktywnych dwu i trójfosforanów nukleozydów hamujących działanie reduktazy rybonukleotydowej tj. enzymu biorącego udział w produkcji trójfosforanów deoksynukleozydów niezbędnych do syntezy DNA. Dodatkowo aktywne trójfosforany nukleozydów konkurują z trójfosforanami deoksynukleozydów o włączenie do struktury DNA. W wyniku działania aktywnych dwufosforanów zmniejszeniu ulega wewnątrzkomórkowe stężenie trójfosforanów deoksynukleozydów, a to z kolei zwiększa szansę na włączenie się w strukturę DNA aktywnych trójfosforanów nukleozydów. Enzym naprawczy (polimeraza

DNA epsilon) nie ma zdolności eliminowania aktywnych trójfosforanów nukleozydów, a uniemożliwienie prawidłowej syntezy i skrócenie istniejących nici DNA prowadzi do śmierci komórki. [18–20]

Wskazania do stosowania: gemcytabina nie posiada rejestracji w leczeniu MTM, zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej stosowana jest w tym wskazaniu od wielu lat w monoterapii lub w połączeniu z docetakselem. Wskazania zamieszczone w ChPL obejmują:

- gruczolakorak trzustki miejscowo zaawansowany lub z przerzutami,
- rak pęcherza moczowego lub niedrobnokomórkowy rak płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami (I linia terapii, w skojarzeniu z cisplatyną lub, u pacjentów w podeszłym wieku lub o obniżonym stanie sprawności można rozważyć monoterapię),
- nabłonkowy rak jajnika w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po niepowodzeniu chemioterapii I rzutu opartej na związkach platyny i co najmniej 6-miesięcznym okresie bez nawrotu (w skojarzeniu z karboplatiną),
- nawrót miejscowy raka piersi niekwalifikującego się do leczenia operacyjnego lub z przerzutami, po niepowodzeniu chemioterapii antracyklinami lub w przypadku przeciwwskazań do ich stosowania (w skojarzeniu z paklitakselem). [19, 20]

Dawkowanie i sposób podania: gemcytabinę podaje się w postaci wlewu dożylnego, w warunkach szpitalnych lub ambulatoryjnie. Zalecana dawka jest zależna od wskazania (od 1000 do 1250 mg/m² pc w odpowiednich cyklach). W badaniach dla MTM gemcytabinę w połączeniu z docetakselem stosowano w dawce 900 mg/m² podawanej w 1. i 8. dniu trwającego 3 tygodnie cyklu, natomiast w monoterapii w dawce 1200 mg/m² podawanej w takim samym schemacie. [19–21]

Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą, karmienie piersią. [19, 20]

Działania niepożądane: działania niepożądane najczęściej towarzyszące terapii gemcytabiną zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 6).

Tabela 6.
Najczęstsze działania niepożądane towarzyszące terapii gemcytabiną

Częstość	Rodzaje działań niepożądanych
Bardzo częste (≥ 1/10)	leukocytopenia, trombocytopenia, niedokrwistość, duszność, wymioty, nudności, wysypka alergiczna z towarzyszącym swędzeniem, łysienie, krwiomocz, łagodny białkomocz, objawy grypopodobne, obrzęki, obrzęki obwodowe, w tym obrzęk twarzy
Częste (≥ 1/100 do < 1/10)	gorączka neutropeniczna, brak łaknienia, ból głowy, bezsenność, senność, kaszel, zapalenie błony śluzowej nosa, biegunka, zapalenie i owrzodzenie jamy ustnej, zaparcie, swędzenie, potliwość, bóle pleców i mięśni, gorączka, osłabienie, dreszcze.

Rejestracja: gemcytabina (Gemzar) została po raz pierwszy zarejestrowana w Polsce dnia 10 grudnia 1996 roku na podstawie pozwolenia R/6917. [18] W USA preparat ten został dopuszczony do obrotu

15 maja tego samego roku. [19, 20] Natomiast począwszy od roku 2011 pozwolenia na dopuszczenie do obrotu uzyskiwały preparaty generyczne gemcytabiny, które wymieniono poniżej. [22–24]

Status refundacyjny: gemcytabina aktualnie finansowana jest ze środków publicznych w ramach wykazu leków, stosowanych w ramach chemioterapii. Poza wskazaniami rejestracyjnymi refundacji podlega również zakres wskazań: C48–C49 („*off-label*”), a więc analogiczny do ocenianego w raporcie HTA. Kategoria odpłatności: bezpłatnie. [25]

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce: Egis Pharmaceuticals PLC (Dercin, Gemcitabine EGIS), Actavis Group PTC ehf (Gembin), Fresenius Kabi Polska (Gemcit), Cancernova GmbH Onkologische Arzneimittel (Gemcitabin Cancernova), Ebewe Pharma GmbH (Gemcitabin-Ebewe), Ratiopharm GmbH (Gemcitabin-ratiopharm), Accord Healthcare Ltd (Gemcitabine Accord), Caduceus Pharma Ltd. (Gemcitabine Caduceus Pharma), Hospira UK Limited (Gemcitabine Hospira), Mylan S.A.S. (Gemcitabine Mylan), Zakłady Farmaceutyczne Polpharma S.A (Gemcitabine Polpharma), Lek Pharmaceuticals d.d. (Gemcitabine Sandoz), VIPHARM S.A. (Gemcitabine Vipfarm), Teva Pharmaceuticals (Gemcitema), ICN Polfa Rzeszów S.A. (Gemcitin), Ebewe Pharma GmbH (Gemliquid), STADA Arzneimittel AG (Gemstad), Eli Lilly Nederland B.V. (Gemzar), Actavis Group PTC (Gitrabin), SymPhar Sp. z o.o. (Symtabin). [23]

3.3. Docetaksel

Grupa farmakoterapeutyczna: taksoidy, kod ATC: L01CD 02

Mechanizm działania: docetakselu polega na stymulowaniu łączenia tubuliny w trwałe mikrotubule i hamowaniu ich rozpadu, co powoduje znaczne zmniejszenie ilości wolnej tubuliny w komórce. Łączenie docetakselu z mikrotubulami nie zmienia liczby protofilamentów. Wykazano *in vitro*, że docetaksel przerywa w komórkach sieć mikrotubularną niezbędną do czynności życiowych komórki w fazie mitozy i interfazy. W testach na klonogenność wykazano, że docetaksel działa cytotoksycznie na komórki zarówno mysich, jak i ludzkich różnych linii nowotworowych, a także na komórki pochodzące ze świeżo usuniętych ludzkich guzów nowotworowych. Docetaksel osiąga duże stężenia wewnątrzkomórkowe i utrzymuje się w komórkach przez dłuższy czas. Dodatkowo wykazano, że jest on aktywny w wielu, ale nie we wszystkich, liniach komórkowych charakteryzujących się nadmierną ekspresją p-glikoproteiny kodowanej przez gen oporności wielolekowej. *In vivo* aktywność docetakselu nie zależy od schematu podawania. [26–37]

Wskazania do stosowania: docetaksel nie posiada rejestracji w leczeniu MTM, jednak zgodnie z praktyką lekarską jest stosowany w tym wskazaniu w połączeniu z gemcytabiną. Wskazania rejestracyjne dla docetakselu, uwzględnione w ChPL, obejmują:

- rak piersi zaawansowany miejscowo lub z przerzutami (monoterapia lub w terapii skojarzonej z doksorubicyną, trastuzumabem lub kapecytabiną) oraz operacyjny, bez lub z przerzutami do węzłów chłonnych (leczenie uzupełniające w skojarzeniu z doksorubicyną i cyklofosfamidem),

- niedrobnokomórkowy rak płuc zaawansowany miejscowo lub z przerzutami, po niepowodzeniu uprzednio stosowanej chemioterapii oraz nieresekcyjny, miejscowo zaawansowany lub z przerzutami u pacjentów, którzy nie otrzymywali poprzednio chemioterapii w tym wskazaniu (w skojarzeniu z cisplatyną),
- hormononiezależny rak gruczołu krokowego z przerzutami (w połączeniu z prednizonem lub prednizolonem),
- gruczolakorak żołądka z przerzutami, w tym gruczolakorak wpustu żołądka u pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej chemioterapii w celu leczenia przerzutów (w połączeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem),
- miejscowo zaawansowany rak płaskonabłonkowy głowy i szyi (leczenie indukcyjne w połączeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem). [31, 37]

Dawkowanie i sposób podania: docetaksel podaje się w postaci jednogodzinnego wlewu, raz na trzy tygodnie. Może być zastosowana premedykacja składająca się z doustnego kortykosteroidu (np. deksametazon w dawce zależnej od wskazania) przed rozpoczęciem podawania docetakselu. Zalecana we wskazaniach rejestracyjnych dawka wynosi 75 mg/ m² pc. W badaniach na populacji MTM stosowana w skojarzeniu z gemcytabiną dawka wynosiła 100 mg/m² i była podawana w 8. dniu cyklu trwającego 3 tygodnie. [21]

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Docetakselu nie wolno stosować u pacjentów:

- z liczbą neutrofilów <1 500 komórek/mm³ oznaczoną przed rozpoczęciem podawania leku,
- z ciężką niewydolnością wątroby, ponieważ brak jest danych dotyczących tej grupy pacjentów.

Obowiązują także przeciwwskazania do stosowania innych produktów leczniczych, podawanych w leczeniu skojarzonym z docetakselem. [31, 37]

Działania niepożądane: działania niepożądane, które najczęściej towarzyszą terapii docetakselem wymieniono w tabeli poniżej (Tabela 7):

Tabela 7.
Działania niepożądane, które najczęściej towarzyszą terapii docetakselem [12]

Częstość	Rodzaje działań niepożądanych
Bardzo częste (≥ 1/10)	zakażenia, neutropenia, niedokrwistość, gorączka neutropeniczna, nadwrażliwość, brak łaknienia, obwodowa neuropatia czuciowa, obwodowa neuropatia ruchowa, zaburzenia smaku, duszność, zapalenie jamy ustnej, biegunka, wymioty, nudności, łysienie, odczynny skórny, zmiany w obrębie paznokci, bóle mięśni, zatrzymanie płynów, astenia, ból
Częste (≥ 1/100 do < 1/10)	zakażenia związane z neutropenią, trombocytopenia, zaburzenia rytmu serca, niedociśnienie, nadciśnienie tętnicze, krwotok, zaparcia, ból brzucha, krwawienie z przewodu pokarmowego, bóle stawów, reakcje w miejscu podania, ból w klatce piersiowej bez związku z chorobami układu krążenia i układu oddechowego

Rejestracja: docetaksel (Taxtoter i Docteaksel Winthrop) został po raz pierwszy dopuszczony do obrotu na terenie UE w dniu 12 listopada 1995 roku na podstawie pozwolenia EU/1/95/002/005. [30,

31]. W USA docetaksel (Taxotere) po raz pierwszy został dopuszczony do obrotu 14 maja 1996 roku. [37] W chwili obecnej w obrocie na terenie Polski znajdują się również inne preparaty generyczne docetakselu, które wymieniono poniżej.

Status refundacyjny: docetaksel aktualnie finansowany jest ze środków publicznych w ramach wykazu leków, stosowanych w ramach chemioterapii. Poza wskazaniami rejestracyjnymi refundacji podlega również zakres wskazań: C48–C49 („*off-label*”), a więc analogiczny do ocenianego w raporcie HTA. Kategoria odpłatności: bezpłatnie. [25]

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce: STADA Arzneimittel AG (Cetadocure), Actavis Group PTC (Daxtere), Ebewe Pharma GmbH (Docetaxel – Ebewe), Hospira UK Limited (Docetaxel Hospira), Aventis Pharma S.A. (Taxotere, Docetaxel Winthrop). [23]

3.4. Ifosfamid

Grupa farmakoterapeutyczna: cytostatyki, leki alkilujące, analogi iperytu azotowego (ATC: L01AA06)

Mechanizm działania: ifosfamid jest cytostatykiem z grupy oksazofosforyn o działaniu alkilującym. To syntetyczny analog cyklofosfamidu wykazujący podobieństwo chemiczne do iperytu azotowego. Ifosfamid działa niezależnie od fazy cyklu komórkowego i jest nieczynny *in vitro*, ponieważ dopiero po podaniu metabolizowany jest przez układ oksydaz wątrobowych cytochromu P-450 do czynnych pochodnych. Jego metabolizm prowadzi do powstania dwóch grup związków. Pierwszą jest 4-hydroksyifosfamid oraz izoaldofosfamid, z drugiego na drodze samoistnego rozpadu powstaje akroleina i alkilujący iperyt izofosfamidu. Druga grupa obejmuje dwa alkilujące metabolity – dechloroetyloifosfamid i dechloroetylocyklofosfamid. Działanie cytotoksyczne ifosfamidu polega na interakcji jego alkilujących metabolitów z DNA, szczególnie z jego mostkami fosfodiesterowymi, co prowadzi do ich rozpadu i powstawania wiązań krzyżowych. Konsekwencją są zaburzenia i upośledzenie funkcji komórki. [38, 39]

Wskazania do stosowania: zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego ifosfamid nie posiada rejestracji w leczeniu mięsaków tkanek miękkich, jednakże lek ten od wielu lat stosowany jest w praktyce klinicznej w terapii MTM. Wskazania rejestracyjne obejmują stosowanie leku w III linii chemioterapii guzów zarodkowych o typie nasieniaka, w kombinacji z innymi terapiami przeciwnowotworowymi. [39]

Dawkowanie i sposób podania: ifosfamid jest podawany w postaci powolnego wlewu dożylnego trwającego przynajmniej 30 min w dawce 1,2 g/m²/dobę przez 5 kolejnych dni. Leczenie to powtarza się co 3 tygodnie lub po ustąpieniu objawów toksyczności hematologicznej. W celu zapobiegania toksyczności w stosunku do pęcherza moczowego należy dbać o intensywne nawadnianie pacjenta oraz stosować preparaty osłaniające (np. mesna). [39]

W badaniach klinicznych stosowano dwa schematy dawkowania: standardowy (do 10 mg/m² przez pierwsze 4 dni 3 tyg. cyklu) oraz dawki wysokie (do 18 mg/m² przez pierwsze 4 dni 3 tyg. cyklu). [40]

Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, a także ciężkie zaburzenia czynności szpiku kostnego. [39]

Działania niepożądane: Działania niepożądane powodujące konieczność zmniejszenia dawki ifosfamid obejmowały mielosupresję i urotoksyczność. Pozostałe działania niepożądane to: łysienie, nudności, wymioty, hematuria, toksyczność dotycząca ośrodkowego układu nerwowego, infekcje, niewydolność nerek, niewydolność wątroby, zapalenie żyły, gorączka, reakcje alergiczne, brak łaknienia, kardi toksyczność, koagulopatia, zatwardzenie, zapalenie skóry, biegunka, zmęczenie, nadciśnienie, niedociśnienie, złe samopoczucie, polineuropatia, choroby układu oddechowego, ślinotok, zapalenie jamy ustnej. [39]

Rejestracja: W Polsce ifosfamid został dopuszczony do obrotu na podstawie pozwoleń nr 2411, 2412 oraz 17209 (nie odnaleziono daty pierwszej rejestracji) Ifosfamid nie posiada wskazania rejestracyjnego w terapii MTM ważnego na terenie Unii Europejskiej. [41] W USA ifosfamid został po raz pierwszy dopuszczony do obrotu w dniu 30 grudnia 1988 roku. [42, 43]

Status refundacyjny: ifosfamid aktualnie finansowany jest ze środków publicznych w ramach wykazu leków, stosowanych w ramach chemioterapii. Poza wskazaniami rejestracyjnymi refundacji podlega również zakres wskazań: C48–C49 („*off-label*”), a więc analogiczny do ocenianego w raporcie HTA. Kategoria odpłatności: bezpłatnie. [25]

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce: Baxter Healthcare (HoloXan), Instytut Farmaceutyczny (Macdafen 1). [23]

4. METODYKA

4.1. Schemat przeprowadzania analizy klinicznej

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o wyniki badań klinicznych, odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego, wykonanego wg poniższego schematu:

- określenie kryteriów włączenia badań klinicznych do analizy,
- opracowanie strategii wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeszukanie najważniejszych baz informacji medycznej,
- odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych potencjalnie przydatnych w analizie,
- selekcja badań klinicznych w oparciu o predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia,
- ocena homogeniczności badań klinicznych,
- przeprowadzenie wnioskowania pośredniego bez dostosowania,
- ocena istotności statystycznej wyników,
- porównanie siły interwencji poszczególnych opcji terapeutycznych,
- opracowanie wniosków końcowych i ocena siły dowodów naukowych zgodnie z GRADE.

4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia

Do analizy klinicznej włączone zostały badania spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, komparatorów i metodyki, uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych poniżej punktów końcowych oraz niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia.

4.2.1. Kryteria włączenia badań do analizy

Populacja

Populację docelową stanowią **dorosli pacjenci (≥ 18 r.ż.)**, z rozpoznaniem histopatologicznym **wybranych typów zaawansowanego MTM**, u których:

- stosowano uprzednio, co najmniej jeden schemat chemioterapii z powodu choroby rozsianej lub
- stwierdzono progresję choroby (wg kryteriów RECIST) w ciągu 12 miesięcy od zakończenia chemioterapii neoadjuwantowej i/ lub adjuwantowej.

Z uwagi na ograniczoną liczbę danych w badaniach o czasie od zaprzestania chemioterapii neoadjuwantowej i/ lub adjuwantowej do momentu wystąpienia progresji, do analizy kwalifikowano

wszystkie prace, w których pacjenci w dowolnym czasie przed rekrutacją przyjmowali uprzednio przynajmniej jedną linię chemioterapii w chorobie zaawansowanej.

Rozpoznanie histopatologiczne MTM w populacji docelowej musiało uwzględniać typy histologiczne zgodne z ChPL pazopanibu, w tym MTM typu:

- **fibroblastycznego:**
włókniakomięsak dorosłych, śluzakowłókniakomięsak, stwardniały nabłonkowy włókniakomięsak, guz włóknisty,
- **fibrohistocytnego:**
pleomorficzny mięsak histocytny włóknisty; wielkokomórkowy i zapalny
- **mięśniakomięsaka gładkokomórkowego,**
- **złośliwego guza kłębka,**
- **mięśniakomięsaka prążkowanokomórkowego**
pleomorficzne i pęcherzykowe mięśniakomięsaki prążkowanokomórkowe,
- **guza naczyniowego:**
nabłonkowaty śródbłoniak krwionośny, mięsaki naczyń krwionośnych,
- **złośliwego obwodowego guza osłonek nerwowych,**
- **guza o niepewnej histogenezie**
mięsaki maziówkowe, mięsaki epithelioidalne, mięsaki pęcherzykowate, mięsaki jasnokomórkowe, desmoplastyczne guzy drobnookrągłokomórkowe, pozanerkowe guzy rabdoidalne, nowotwory mezenchymalne, PEComa, mięsaki błony wewnętrznej.

Dopuszczano obecność innych MTM, pod warunkiem, że nie dotyczyły one pacjentów z GIST lub mięsakami pochodzenia kostnego, które w ujęciu klinicznym stanowią odrębne jednostki chorobowe.

Interwencja

- Pazopanib (**PZB**) w podaniu doustnym w dawce niepodzielonej 800 mg/dobę.

Komparatory

- Gemcytabina z/bez docetakselu (**GEM ± DOC**)
- Ifosfamid w dawce:
 - standardowej (**IFD-SD**) tj. do 10 mg/m² przez pierwsze 4 dni 3 tyg. cyklu,
 - wysokiej (**IFD-HD**) tj. >10 do 18 mg/m² przez pierwsze 4 dni 3 tyg. cyklu.

Ponieważ żaden ze wskazanych komparatorów nie posiada rejestracji w terapii MTM (terapię „off-label”) wielkość dawki stosowanej w badaniu nie stanowiła w ich przypadku kryterium kwalifikacji do analizy.

Punkty końcowe

- Związane z progresją choroby i przeżyciem:

- Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)
- Czas do progresji choroby (TTP)
- Odsetek pacjentów z progresją ocenianą na końcu badania,
- Przeżycie całkowite (OS)
- Związane z najlepszą odpowiedzią na leczenie wg kryteriów RECIST lub WHO²:
 - Odpowiedź całkowita lub częściowa (**CR, PR, ORR**)
 - Stabilizacja choroby (**SD**)
 - Progresja choroby (**PD**)
 - Czas utrzymywania się odpowiedzi
- Jakość życia oceniana za pomocą dowolnego kwestionariusza,
- Bezpieczeństwo, w tym:
 - AEs w tym poważne i prowadzące do przerwania terapii lub zgonu,
 - SAEs,
 - Szczegółowe bezpieczeństwo.

Metodyka badań klinicznych

Przy kwalifikacji badań do analizy klinicznej kierowano się zasadą najlepszych dostępnych dowodów naukowych. W pierwszej kolejności poszukiwano zatem **randomizowanych prób klinicznych (RCT)** z zaślepieniem lub bez zaślepienia, a w przypadku ich braku kwalifikowano także **prospektywne badania nierandomizowane (nRCT)** z lub bez grup kontrolnych.

W pierwszej kolejności selekcja badań ukierunkowana została na identyfikację prac umożliwiających względną ocenę efektów terapeutycznych PZB oraz wybranych komparatorów na drodze bezpośredniej (badania *head to head*) lub pośredniej przez wspólną grupę referencyjną (BSC). W przypadku braku takich danych do analizy kwalifikowano pozostałe prace, bez względu na rodzaj grupy kontrolnej, przeprowadzone na populacji docelowej, które umożliwiały ocenę efektywności klinicznej ocenianych terapii.

Pozostałe kryteria kwalifikacji

- prace opublikowane w postaci pełnych tekstów w języku: angielskim, niemieckim, francuskim lub polskim,
- badania przeprowadzone u ludzi.

4.2.2. Kryteria wykluczenia badań z analizy

Za niespełniające kryteriów włączenia do analizy uznawano:

- badania przeprowadzone na populacji mieszanej pod względem wieku (tj. obejmujące zarówno dzieci jak również dorosłych), wcześniejszego leczenia oraz/lub typu histologicznego tj.: z MTM,

² Dotyczy najlepszej odpowiedzi na leczenie w trakcie całego okresu obserwacji (tzw. *best overall response*)

GIST, CHS i OST, w których nie przeprowadzono analizy w warstwach umożliwiającą analizę danych dla populacji zgodnej z kryteriami włączenia,

- badania przeprowadzone na monotypach histologicznych MTM innych niż wymienione w kryteriach włączenia,
- badania, w których nie określono wieku pacjentów, linii leczenia i/lub kwalifikowanych typów histologicznych,
- badania przeprowadzone na próbach klinicznych liczących mniej niż 10 pacjentów (dotyczy także większych badań, w których po wykluczeniu pacjentów z GIST oraz OTS, CHS, próba liczyła mniej niż 10 chorych),
- opracowania wtórne danych pierwotnych lub prace pogładowe,
- badania oceniające wyłącznie parametry farmakokinetyczne i/lub parametry związane z bezpieczeństwem bez analizy skuteczności przeciwnowotworowej,
- opisy przypadków,
- badania przeprowadzone na populacji azjatyckiej.

4.3. Wyszukiwanie badań klinicznych

Wyszukiwanie badań klinicznych przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół opracowany przed rozpoczęciem prac w ramach przeglądu systematycznego. Uwzględniono w nim kryteria włączenia i wykluczenia badań z przeglądu, strategię wyszukiwania, sposób selekcji badań oraz planowaną metodykę analizy i syntezy danych.

W ramach niniejszego dokumentu dokonano systematycznego przeszukania literatury ukierunkowanego na identyfikację doniesień dla komparatorów (GEM ± DOC, IFD), natomiast systematyczne wyszukiwanie badań dla PZB przeprowadzone zostało w dokumencie głównym, dla porównania PZB z TRB. [44]

4.3.1. Strategia wyszukiwania

W pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych dotyczących interwencji, komparatorów, populacji (Tabela 8). Odpowiednie słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi Boole'a, uzyskując strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukania najważniejszych baz informacji medycznej. W trakcie wyszukiwania doniesień naukowych nie stosowano żadnych automatycznych filtrów. Strategia wyszukiwania obejmowała wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania.

Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą wszystkie punkty końcowe, dotyczące zarówno skuteczności, jak i bezpieczeństwa (w tym rzadkich działań niepożądanych). Nie

wprowadzono również ograniczeń ze względu na metodykę badań, co umożliwiło identyfikację wszystkich opublikowanych doniesień naukowych.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie. Przeszukanie w oparciu o ustaloną strategię przeprowadził jeden analityk (MD). Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (zapis słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została potwierdzona przez drugiego analityka (ARS). Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach przedstawiono w Aneksie (Rozdz.13.1).

Tabela 8.
Słowa kluczowe użyte w strategii wyszukiwania

Obszar wyszukiwania	Słowa kluczowe
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

W zastosowanej strategii nie użyto słów kluczowych dla pazopanibu, gdyż systematycznego przeszukania dla interwencji ocenianej dokonano na potrzeby innego dokumentu, dedykowanemu porównaniu pazopanibu z trabectedyną. [44]

4.3.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej

W celu identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi zdrowotnemu przeprowadzono przeszukanie elektronicznych źródeł informacji zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych.[45] Korzystano z:

- elektronicznych baz informacji medycznej, do których zaimplementowano strategię wyszukiwania,
- referencji odnalezionych doniesień naukowych,
- rejestrów badań klinicznych oraz stron producentów leków.

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej w celu odnalezienia pierwotnych badań klinicznych:

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- Biomed Central (przez PubMed),
- The Cochrane Library (CENTRAL),
- rejestry badań klinicznych (ClinicalTrials.gov, ISRCTN, Clinicaltrialsregister.eu),
- strony internetowe towarzystw i organizacji zajmujących się problematyką MTM (ASCO, ESMO, SSG, NCRI Sarcoma CSG),
- strony wybranych agencji rządowych (EMA, FDA, MHRA, TGA, URPL),

- strony producentów leków.

Poszukiwano także doniesień wtórnych w ramach baz:

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- The Cochrane Library (CENTRAL),
- strony internetowe towarzystw i organizacji zajmujących się problematyką MTM (ASCO, ESMO),
- strony agencji HTA (NICE).

Przeszukania głównych baz informacji medycznej dla komparatorów (GEM ± DOC, IFD) dokonano 7 lutego 2013 roku. Wyszukiwanie dla PZB przeprowadzono w dokumencie głównym (7 stycznia 2013 r.). Kontrolne przeszukanie aktualizacyjne dla ocenianej interwencji (7 luty 2013 r.) wskazało na brak nowych doniesień spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej. Przeszukane bazy danych, strony internetowe oraz użyte słowa kluczowe wraz z wynikami wyszukiwania umieszczono w Aneksie (Rozdz.13.1).

4.3.3. Selekcja badań klinicznych

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie przez dwóch analityków (ARS lub EO). Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów (etap I) odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu włączano wszystkie doniesienia uznane za przydatne przynajmniej przez jednego z nich. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań w oparciu o pełne teksty doniesień (etap II), ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy trzeciego analityka (JSD). W analizie klinicznej wykorzystano publikacje z najwyższego dostępnego poziomu klasyfikacji pierwotnych doniesień naukowych (wg AOTM: IIA), uzupełniono je również informacjami pochodzącymi z badań z niższego poziomu klasyfikacji (wg AOTM: IVB).

4.3.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono przy wykorzystaniu skali Jadad (formularz przedstawiono w Aneksie), według której współczynnik wiarygodności może przyjmować wartości całkowite w granicach od 0 do 5 punktów, stanowiąc sumę punktów przyznanych w zależności od spełnienia następujących kryteriów:

- obecności i prawidłowości metody randomizacji,
- obecności i prawidłowości metody zaślepienia,
- prawidłowości opisu utraty pacjentów z badania i okresu obserwacji.

Przyjęta skala oceny wiarygodności badań różnicuje publikacje w zależności od ich prawidłowego zaplanowania i przeprowadzenia, zapewniając obiektywność i precyzję uzyskanych wyników. Randomizacja i zaślepienie pozwalają na eliminację lub istotne zmniejszenie roli potencjalnych

czynników zakłócających (wiek, płeć, zaawansowanie choroby, schorzenia współistniejące, ocena kliniczna i zachowanie lekarza badającego itp.). Podanie pełnych informacji o utracie pacjentów z okresu obserwacji umożliwia zastosowanie analizy ITT (*intention-to-treat*). Zapobiega to potencjalnym odchyleniom wyników poprzez nieuzasadnione wykluczanie pacjentów z badania na skutek świadomego bądź nieświadomego działania osób przeprowadzających badanie (Aneks; Rozdz. 13.9.1).

Wiarygodność nierandomizowanych badań jednoramiennych została oceniona przy użyciu formularza służącego do oceny serii przypadków, zaproponowanego przez brytyjską agencję HTA (NICE). Na podstawie domen ocenianych w formularzu współczynnik wiarygodności może przyjąć wartości całkowite w granicach od 0 do 8 pkt. [46] Najwyższą punktację w zakresie poprawności zaprojektowania próby klinicznej przyznaje się wielośrodkowym prospektywnym badaniom, z konsekwentną rekrutacją pacjentów, w których jasno określone zostały: cel, kryteria włączenia i wykluczenia, definicje punktów końcowych. Ocenie podlega również sposób przedstawienia najważniejszych wyników badania. Punktacje w tej kategorii przyznaje się, za analizę wyników umożliwiającą jasne wnioskowanie na jej podstawie oraz za przeprowadzenie w ramach badania analizy w warstwach (Rozdz. 13.9.2).

Każde badanie scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania,
- kwalifikowanych i wykluczanych typów histologicznych,
- populacji (liczebność, wiek, płeć, stopień zaawansowania histologicznego, stan sprawności, wcześniejsze chemioterapie),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (schemat badania, dawka, okres leczenia i obserwacji, stosowane kointerwencje),
- wszystkich ocenianych punktów końcowych w badaniu,
- metodyki badania (rodzaj badania, metoda zaślepienia i randomizacji, utrata z badania, ukrycie kodu alokacji, rodzaj analizy wyników, testowana hipoteza, typ i podtyp zgodnie z wytycznymi AOTM, sponsora).

4.4. Ekstrakcja danych z badań klinicznych

Ekstrakcji danych z badań włączonych do analizy dokonywało dwóch analityków (MD, EO) według opracowanego formularza, którego wzór zamieszczono w Aneksie (Rozdz. 13.10). Poprawność ekstrakcji oraz kontrola obliczeń została wykonana przez innego analityka (SS).

4.5. Analiza statystyczna wyników

4.5.1. Porównanie bezpośrednie

Wyniki obliczeń własnych w przypadku zmiennych dychotomicznych zaprezentowano w postaci parametrów względnych (RR) oraz bezwzględnych (RD, NNT lub NNH). Wyniki dla zmiennych ciągłych przedstawiono w postaci mediany lub średniej różnicy (MD). Przedstawiano również wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania, wyrażone w postaci HR i/lub wartości p. W pierwszej kolejności korzystano z najlepszych dostępnych danych, uwzględniając dane dla populacji ITT, a w przypadku ich braku korzystano z innych dostępnych wyników (analiza mITT lub PP). We wszystkich przypadkach wyniki przedstawiono z 95-procentowymi przedziałami ufności. Za akceptowalną wartość poziomu istotności statystycznej przyjęto 0,05 ($p \leq 0,05$).

Wyniki analizowano w obrębie populacji łącznych badań (bez podziału na podtypy histologiczne), a także w ramach wybranych podgrupach histologicznych zgodnych z subpopulacjami wyodrębnionymi w ramach badania PALETTE³ dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS).

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2007,

4.5.2. Porównanie pośrednie

Porównanie pośrednie poprzedzono oceną homogeniczności badań włączonych do analizy klinicznej. Z uwagi na wykrytą znaczą heterogeniczność populacji oraz brak jednorodnej grupy referencyjnej porównanie przeprowadzono bez dostosowania, zestawiając wyniki dla poszczególnych interwencji w sposób tabelaryczny.

4.6. Ocena siły dowodów naukowych

Siłę dowodów naukowych dla każdego punktu końcowego oceniono przy pomocy skali GRADE – korzystając z programu GradePro.[47]

³ W badaniu PALETTE analiza w podgrupach uwzględniała podtypy: leiomyosarcoma (LMS), synovial sarcoma (SVS) oraz wszystkie pozostałe podtypy kwalifikowane do badania (OTH). Analizę przeprowadzono na 1-rzędowego PK (PFS).

5. WYNIKI WYSZUKIWANIA W BAZACH INFORMACJI MEDYCZNEJ

5.1. Wyniki wyszukiwania w bazach informacji medycznej

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej, stron internetowych towarzystw naukowych oraz rejestru badań klinicznych zidentyfikowano łącznie 8 392 publikacji, w tym powtarzające się tytuły i abstrakty (7 128 pozycji po wykluczeniu duplikatów). Na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych dowodów naukowych. Do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 182 publikacji. Kryteria włączenia do analizy spełniło 8 badań pierwotnych opisanych w 11 publikacjach. Stopień zgodności pomiędzy analitykami na etapie selekcji prac pełnotekstowych wyniósł 100%.

W toku systematycznego przeszukania literatury zidentyfikowano:

- 3 prace RCT porównujące:
 - GEM + DOC vs GEM (2 badania, 4 publikacje)
 - IFD-SD 1 x 5 g vs IFD-SD 3 x 3 g (1 badanie, 1 publikacja)
- 5 prac prospektywnych nRCT bez grup kontrolnych dla IFD-HD (6 publikacji)

Badań dla ocenianej interwencji (PZB) poszukiwano w ramach systematycznego przeszukania przeprowadzanego w dokumencie głównym. Pozwoliło ono na identyfikację:

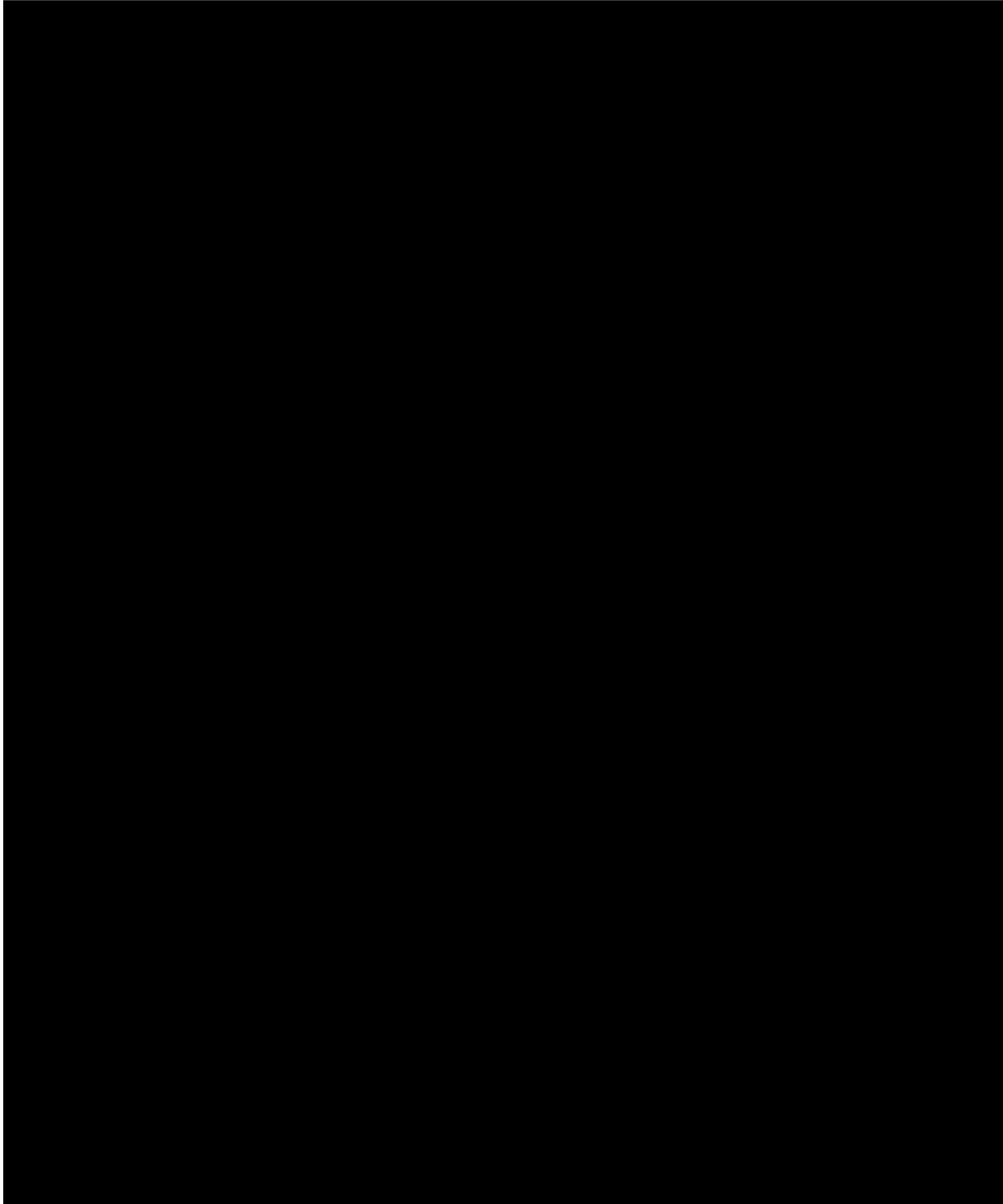
- jednej pracy RCT porównującej PZB vs BSC (PALETTE, 4 publikacje),
- jednej pracy nRCT bez grupy kontrolnej (Slejfer 2009, 2 publikacje).

Żadne z badań RCT dla komparatorów nie zostało zaprojektowane w celu porównania z grupą BSC, tj. wspólnym z PZB ramieniem referencyjnym, wykluczając tym samym możliwość porównania pośredniego z dostosowaniem. Z tego względu w pierwszej kolejności przedstawiono wyniki badań dedykowanych poszczególnym interwencjom, a następnie w ramach ich porównania dokonano tabelarycznego zestawienia uzyskanych wyników (*naive indirect comparison*). W przypadku IFD-HD, dla którego badania RCT nie są dostępne wnioskowanie o względnej efektywności PZB i tego komparatora przeprowadzono na podstawie badań nRCT.

Trzy spośród ośmiu badań zidentyfikowanych w toku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej nie spełniały ściśle wszystkich zdefiniowanych kryteriów włączenia określających populację docelową. Niemniej różnice te były nieznaczne i w każdym przypadku dokładna analiza badań prowadziła do wniosków przemawiających za zasadnością ich uwzględnienia w niniejszym przeglądzie. Badania te wraz ze wskazaniem obszaru niezgodności oraz argumentacją przemawiającą za ich włączeniem przedstawiono poniżej (Tabela 9).

Tabela 9.
Uzasadnienie dla włączenia badań do analizy do analizy klinicznej

Badanie	Obszar niezgodności	Uzasadnienie włączenia do analizy
GEM + DCL vs GEM		
Maki 2007	Nie zgodna linia wcześniejszej chemioterapia w chorobie zaawansowanej	<p>I. Mediana wcześniejszych linii leczenia wskazuje, że przynajmniej 50% pacjentów stosowało uprzednio CHT, a średnia równa 1,1, że część pacjentów stosowała przynajmniej dwie linie leczenia. W publikacji nie zaprezentowano</p> <p>II. Jedyne badanie RCT dla GEM±DCL przeprowadzone na populacji zróżnicowanej w zakresie typów histologicznych</p>
Pautier 2012		Dane zaprezentowane w publikacji sugerują, że część (8%) pacjentów nie otrzymywała wcześniej chemioterapii w chorobie zaawansowanej, pacjenci ci byli jednak wykluczeni z analizy wyników
IFD-HD		
Patel 1997	Nie zgodny wiek populacji docelowej.	<p>I. Zakres wieku pacjentów kwalifikowanych do badania wskazuje na udział chorych od 16 r.ż. Mediana wynosząca 38 lat wskazuje, że w badaniu przeważający odsetek pacjentów stanowiły osoby wieku zdecydowanie starszym, w tym przewyższającym 18 r.ż.</p> <p>II. Przy ograniczonej jakościowo oraz ilościowo liczbie danych dla IFD-HD wykluczenie badania na pacjentach w wieku bardzo zbliżonym do założonego w kryteriach włączenia, jest nieuzasadnione.</p>



5.2. Charakterystyka badań RCT

5.2.1. Pazopanib

Szczegółową charakterystykę badania RCT oceniającego PZB vs BSC (PALETTE) w terapii zaawansowanego MTM przedstawiono w dokumencie głównym. [44]

5.2.2. Gemcytabina ± docetaksel

W wyniku systematycznego przeszukania literatury zidentyfikowano dwa badania RCT spełniające kryteria kwalifikacji do analizy klinicznej: Maki 2007 [48] oraz Pautier 2012 (TAXOGEM) [49–51]. Przedmiotem obu badań była ocena różnic w efektywności klinicznej gemcytabiny stosowanej w połączeniu z docetaksem względem gemcytabiny stosowanej w monoterapii (GEM + DCL vs DCL).

Metodyka

Obydwa badania zaprojektowano w charakterze wieloośrodkowych, randomizowanych prób klinicznych fazy II, które testowały czy dodanie DCL do GEM zwiększy efekty terapeutyczne obserwowane w trakcie terapii samą GEM. Oba badania przeprowadzono w schemacie grup równoległych.

W zidentyfikowanych badaniach wybrano odmienne modele randomizacji. W pracy Maki 2007 losowy przydział pacjentów do poszczególnych ramion opierał się na szacowanym metodą bayesowską prawdopodobieństwie powodzenia terapii w danej grupie (tzw. adaptacja rozkładu), co miało na celu zminimalizowanie ryzyka alokacji do ramienia otrzymującego terapię mniej skuteczną. W publikacji Pautier 2012 przedstawiono informację o zastosowaniu „standardowych” metod alokacji (w stosunku 1:1), przy czym dokładnej metody randomizacji nie sprecyzowano, podano jedynie informację o stratyfikacji pacjentów ze względu na umiejscowienie guza pierwotnego. Wyodrębniono następujące maciczny i pozamaciczny LMS, a każdą podgrupę traktowano jako odrębne badanie poddając osobnej analizie zarówno charakterystykę wyjściową chorych, jak również uzyskane wyniki. W żadnej z prac nie podano informacji na temat ukrycia kodu alokacji, podobnie w żadnej nie stosowano zaślepienia rodzaju otrzymywanej terapii (próby otwarte). Pełną informację na temat utraty pacjentów z badania, wraz z podaniem przyczyn raportowano jedynie w pracy Maki 2007. W sumie wiarygodność metodologiczną pracy Maki 2007 oceniono jako średnią (3/5 pkt. w skali Jadad), natomiast pracę Pautier 2012 jako bardzo słabą (1/5 pkt. w skali Jadad) z uwagi na brak zaślepienia, brak informacji o sposobie alokacji do grup oraz brak informacji o utracie z badania.

W ramach pierwszorzędných punktów końcowych w obydwu badaniach analizowano odpowiedzi na leczenie wg kryteriów RECIST, przy czym zastosowano nieco odmienne kryteria klasyfikacji pacjentów odpowiadających i nieodpowiadających na terapię. W badaniu Maki 2007 pacjentów uznawano za reagujących na terapię, jeżeli osiągnęli odpowiedź całkowitą (CR) lub odpowiedź

częściową (PR) w ciągu 24 tyg. od rozpoczęcia terapii bądź choroba stabilna (SD) utrzymywała się przez co najmniej 24 tyg., zaś w pracy Pautier 2012, jeżeli stwierdzono u nich odpowiedź całkowitą (CR) lub częściową (PR), przy czym nie określono czasu, w jakim odpowiedź miała się pojawić. Ponadto, w obydwu pracach oceniano wpływ terapii na przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, PFR), a także profil bezpieczeństwa (zgodnie z kryteriami NCI CTCAE), przy czym w obydwu próbach klinicznych zdarzenia niepożądane (AEs) raportowano w odmienny sposób. W pracy Maki 2007 przedstawiono odsetek pacjentów, u których wystąpiło dowolne AE, zaś w badaniu Pautier 2012 odsetek cykli w trakcie których zaraportowano jakiegokolwiek AE.

Wyniki z zakresu skuteczności terapii w badaniu Maki 2007 analizowano w odniesieniu do wszystkich pacjentów poddanych randomizacji (analiza ITT), natomiast w badaniu Pautier 2012 uwzględniano pacjentów zakwalifikowanych do badania i leczonych zgodnie z protokołem (PP). Bezpieczeństwo w pracy Maki 2007 oceniano na pacjentach zrandomizowanych, którzy przyjęli minimum jedną dawkę leku (mITT), zaś w pracy Pautier 2012 oceniano wszystkich pacjentów zrandomizowanych (ITT). W badaniu Maki 2007 testowana hipoteza wyjściowa zakładała przewagę (*superiority*) GEM w skojarzeniu z DCL nad GEM w monoterapii. Z kolei w badaniu Pautier 2012 nie podano informacji na temat hipotezy wyjściowej.

Populacja

W obydwu badaniach uczestniczyli dorośli pacjenci z zaawansowanym MTM. Protokół badania Maki 2007 zezwalał na kwalifikowanie zróżnicowanych pod względem histologicznym typów MTM, za wyjątkiem mięsaków Kaposiego oraz GIST. Zgodnie z charakterystyką wyjściową na populację docelową składali się chorzy z: mięsakiem gładkokomórkowym, tłuszczakomięsakiem, włókniamięsakiem histiocytarnym, niezróżnicowanym wielopostaciowym mięsakiem oraz pozostałymi typami histologicznymi innymi niż określonymi w kryteriach wykluczenia. Najczęstszym typem histologicznym był LMS, przy czym nie przekraczał on 31% populacji łącznej badania. Z kolei badanie Pautier 2012 dedykowane zostało wyłącznie jednemu typowi histologicznemu: LMS o lokalizacji macicznej lub pozamacicznej.

Podstawową różnicę pomiędzy populacjami obu prób stanowiło kryterium wcześniejszego stosowania chemioterapii zdefiniowane w odmienny sposób w każdym z protokołów. Do badania Pautier 2012 kwalifikowano chorych leczonych uprzednio jedną linią chemioterapii opartą na antracyklinach, stosowaną w chorobie rozsianej lub lokalnie zaawansowanej pod warunkiem wystąpienia progresji w okresie krótszym niż 12 mies. od podania ostatniej dawki. W rzeczywistości część pacjentów (16/90; 18% populacji łącznej) nie stosowała uprzednio antracyklin, w badaniu nie podano jednak informacji czy chorzy ci otrzymali chemioterapię opartą na innych schematach. W pracy Maki 2007 kwalifikowano pacjentów, u których liczba wcześniejszych linii leczenia wynosiła od 0 do 3. Pomimo, iż ustalenie dokładnego odsetka pacjentów leczonych uprzednio chemioterapią nie było możliwe, to zaprezentowane w badaniu dane wskazują, że co najmniej 50% pacjentów stosowało uprzednio 1 linię leczenia (mediana 1,0), a pewien odsetek chorych otrzymywał więcej niż jedną linię leczenia

(średnia 1,1). Prezentacja danych wyłącznie w postaci mediany, bez podania miar rozrzutu (zakres), nie pozwala stwierdzić czy w badaniu faktycznie uczestniczyli chorzy nieleczeni, jednocześnie biorąc pod uwagę, że w przeciwieństwie do badania Pautier 2012, w pracy Maki 2007 udział wzięli chorzy o zróżnicowanym wzorcu histologicznym uznano, że badanie to wnosi dodatkowe informacje o skuteczności analizowanych terapii, a więc należy je uwzględnić w analizie klinicznej pomimo pewnych rozbieżności w stosunku do założonych kryteriów włączenia.

Dodatkowymi wymogami w odniesieniu do populacji docelowej były w obu pracach: stan sprawności ECOG w zakresie 0-2 oraz brak przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego i brak innych nowotworów. Obydwa badania przeprowadzono na małych liczebnie próbach, do badania Maki 2007 zakwalifikowano 122 pacjentów, w tym 73 zrandomizowanych do terapii skojarzonej oraz 49 do monoterapii, podczas gdy w pracy Pautier 2012 wzięło udział 90 pacjentów, z czego 44 stosowało GEM w monoterapii zaś 46 otrzymywało leczenie skojarzone. W badaniu Maki 2007 mediana (zakres) wieku wynosiła 55 (21-80) lat, natomiast w pracy Pautier 2012 wśród pacjentów z macicznym i pozamacicznym LMS mediana wynosiła odpowiednio 58 lat (43-76) i 62 lata (29-78) w ramieniu GEM + DCL oraz 54 lata (41-80) i 64 lata (35-74) w grupie stosującej GEM w monoterapii.

Tabela 10.
Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania Maki 2007 i Pautier 2012 w aspekcie typów histologicznych MTM

Kryteria	Typy histologiczne zdefiniowane w protokole badania	
	Maki 2007	Pautier 2012
Włączenia:	Mięsak gładkokomórkowy, tłuszczakomięsak, włóknakiomięsak fibrohistiocytny, niezróżnicowany wielopostaciowy mięsak i inne niż określone w kryteriach wykluczenia	Mięsak gładkokomórkowy o lokalizacji macicznej, bądź pozamacicznej
Wykluczenia:	Mięsak Ewinga, mięsak Kaposiego, GIST.	Inne niż LMS typy MTM

Interwencja

W każdej z prac w grupach stosujących terapię skojarzoną, dawka GEM wynosiła 900 mg/m², zaś dawka DCL - 100 mg/m², podawane co 3 tygodnie. Odmienne były natomiast schematy dawkowania w grupach otrzymujących GEM w monoterapii. W pracy Maki 2007 podawano ją w dawce 1200 mg/m² w 1. i 8. dniu cyklu trwającego 3-tygodnie, w pracy Pautier 2012 natomiast w dawce 1000 mg/m² w 1., 8., a także 15. dniu cyklu trwającego 4-tygodnie. W badaniu Maki 2007 dopuszczano 25% redukcję dawki w przypadku znacznych zaburzeń hematologicznych, hepatologicznych lub innych zdarzeń przebiegających w stopniu poważnym. W pracy Pautier 2012 w przypadku wystąpienia objawów świadczących o zbyt dużej toksyczności terapii dopuszczalne było zmniejszenie dawki i/lub opóźnienie kolejnego cyklu o 1 tydzień w ramieniu GEM w skojarzeniu z DCL i o maksymalnie 2 tyg. w grupie GEM. W obu badaniach dozwolona była jednoczasowa terapia czynnikiem stymulującym tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF), przy czym w pracy Maki 2007 filgrastym lub pegfilgrastym otrzymywali wszyscy chorzy bez względu na przydział do grupy, natomiast w badaniu Pautier 2012 G-CSF (lenograstym) podawano wyłącznie w ramieniu leczonym terapią skojarzoną. W badaniu

Pautier 2012 terapię przerywano po zakończeniu 8. cyklu, w momencie wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. W publikacji do badania Maki 2007 nie określono kryteriów przerywania terapii. Mediana okresu interwencji wynosiła 84 dni w pracy Maki 2007, natomiast w badaniu Pautier 2012 mediana okresu leczenia pacjentek z macicznym LMS wynosiła 93 dni w ramieniu GEM + DCL oraz 134 dni w ramieniu GEM (89% oraz 96% planowanych, odpowiednio), zaś w grupie z pozamacicznym LMS 80 dni w grupie GEM + DCL i 95 dni w ramieniu GEM (95% oraz 85% planowanych, odpowiednio).

Kumulacja wyników

Z uwagi na różnice pomiędzy badaniami uwidaczniające się zarówno w zakresie metodyki (różny sposób raportowania danych, sposób alokacji do poszczególnych grup), populacji (populacja zróżnicowana histologicznie vs monotyp histologiczny, różnice w zakresie wcześniejszego leczenia), a także interwencji (różne dawkowanie GEM, różnice w zakresie kointerwencji) kumulacja ilościowa zidentyfikowanych badań nie była uzasadniona.

5.2.3. Ifosfamid SD

W wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej odnaleziono jedno badanie RCT dedykowane ocenie efektywności klinicznej IFD-SD w terapii zaawansowanego MTM spełniające kryteria włączenia do analizy (van Oosterom 2002). [52]

Metodyka

Badanie miało charakter wielośrodkowej, międzynarodowej, próby klinicznej fazy II, przeprowadzonej w układzie grup równoległych, do których przydział odbywał się w sposób losowy w stosunku 1:1. Celem badania była ocena efektywności klinicznej IFD SD podawanego w dwóch odmiennych schematach dawkowania tj. w dawce 5 g w jednym podaniu oraz w dawce 3 g powtarzanej przez 3 kolejne dni (IFD-SD 1 x 5g vs IFD-SD 3 x 3g). W badaniu nie opisano zastosowanej metody randomizacji, podano natomiast informacje pozwalające zakładać poprawność ukrycia kodu alokacji (randomizacja prowadzona centralnie przez EORTC *Data Center* w Brukseli). Pacjentów stratyfikowano ze względu na ośrodek oraz linię leczenia (pierwsza vs druga). Subpopulacje wydzielone ze względu na linię leczenia traktowano jako odrębne badania RCT i podano dla nich zarówno odrębną charakterystykę wyjściową populacji, jak i uzyskane wyniki. Próba kliniczna miała charakter otwarty. W publikacji podano prawidłowy opis utraty pacjentów wraz z podaniem przyczyn. Jakość metodologiczna badania została oceniona jako słaba (2/5 pkt. w skali Jadad).

W publikacji nie określono pierwszorzędowego punktu końcowego. Ocenie podlegały: przeżycie całkowite (OS), odpowiedź na leczenie wg kryteriów WHO, czas utrzymywania się odpowiedzi, czas do progresji (TTP), zdarzenia niepożądane (wg systemu klasyfikacji WHO), zgony. Wyniki z zakresu skuteczności terapii analizowano w odniesieniu do wszystkich pacjentów poddanych randomizacji

(analiza ITT), natomiast bezpieczeństwo oceniano na mniejszej grupie chorych (173 spośród 174 zrandomizowanych), aczkolwiek nie jest jasne w jaki sposób ją wyodrębniono. Zgodnie z informacją zaprezentowaną przez autorów publikacji, z uwagi na zbyt małą liczebność próby, badanie nie miało wystarczającej mocy statystycznej do przeprowadzenia wiarygodnej analizy porównawczej. W związku z powyższym nie przeprowadzono żadnych testów statystycznych.

Populacja

Populację docelową stanowili dorośli pacjenci z zaawansowanym MTM w stadium rozsiałym oraz z progresją choroby. Wszyscy pacjenci (uwzględnieni w badaniu dla II linii) stosowali wcześniej chemioterapię opartą na antracyklinach (doksorubicynie lub epirubicynie). Dodatkowymi wymogami w odniesieniu do populacji docelowej były: stan sprawności wg WHO⁴ w zakresie 0-2 oraz brak przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego, brak innych nowotworów lub ciężkich schorzeń. Łącznie w badaniu udział wzięło 76 pacjentów, w tym 36 przypisanych do grupy z IFD w dawce 5 g/m² x 1 dzień oraz 40 do grupy stosującej IFD w dawce 3 g/m² x 3 dni. Mediana (zakres) wieku wynosiła 51 (24-75) lat w ramieniu IFD 5 g/m² oraz 50 (22-73) lat w grupie IFD 3 x 3 g/m². Zgodnie z protokołem do badania kwalifikowano wszystkie typy histologiczne MTM za wyjątkiem: mięsaka Ewinga, typu zarodkowego mięsaka prążkowanokomórkowego, międzybłoniaka, chrzęstniakomięśniaka, mięsak kościopochodny, neuroblastomy oraz przyzwojniaka. Najliczniejszą grupę stanowili pacjenci z mięsakiem gładkokomórkowym (*leiomyosarcoma*), oprócz nich zrekrutowano również pacjentów z tłuszczakomięsakiem (*liposarcoma*), mięsakiem maziówkowym o nieznanym histogenezie (*synovial sarcoma*), mięsakiem fibrohistiocytarnym (*malignant fibrous histiocytoma*). Rozpoznanie typów histologicznych u większości pacjentów były potwierdzane przez niezależnych patomorfologów.

Tabela 11.
Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania van Oosterom 2002 w aspekcie typów histologicznych MTM

Kryteria	Typy histologiczne zdefiniowane w protokole badania
Włączenia:	Mięsak gładkokomórkowy, tłuszczakomięsak, mięsak maziówkowy, wielopostaciowy pierwotny mięsak fibrohistiocytarny, inne mięsaki (w tym MTM niesklasyfikowane)
Wykluczenia:	Mięsak Ewinga, typ zarodkowy mięsaka prążkowanokomórkowego, międzybłoniak, chrzęstniakomięśniak, mięsak kościopochodny, neuroblastoma, przyzwojniak.

Interwencja

Wszyscy pacjenci otrzymywali IFD-SD, natomiast w zależności od grupy schemat zakładał podanie dawki 5 g/m² w trakcie 24-h infuzji, lub też dawki 3 g/m² w trakcie 4-h infuzji powtarzanej przez 3 kolejne dni. Niezależnie od schematu dawkowania cykle powtarzane były co 3 tygodnie. W przypadku wystąpienia objawów świadczących o zbyt dużej toksyczności terapii protokół zaważał na zmniejszenie dawki i/lub opóźnienie kolejnego cyklu o nie więcej niż 3 tygodnie (opóźnienie >3 tygodni było

⁴ System klasyfikacji stanu sprawności wg WHO jest analogiczny do systemu wg ECOG

równoznaczne z zakończeniem udziału w badaniu). W ramach dopuszczonych kointerwencji wszyscy pacjenci otrzymywali jednocześnie mesnę w dawce 600 mg/m² w profilaktyce nefrotoksyczności, a w razie konieczności również leki przeciwwymiotne.

W przypadku wystąpienia całkowitej odpowiedzi na leczenie, terapię kontynuowano przez kolejne dwa cykle. W przypadku odpowiedzi częściowej, terapię kontynuowano do momentu wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności lub odmowy pacjenta na dalszy udział w badaniu. Mediana okresu interwencji wynosiła 58 (21-357) dni w grupie IFD 5g/m² x1 dzień oraz to 84 (21-245) dni w grupie IFD 3g/m² x 3 dni.

Szczegółowa charakterystyka badania van Oosterom 2002 zamieszczona została w Rozdz. 13.2.1 (Aneks, Rozdz. 13.2)

5.3. Charakterystyka badań nRCT

5.3.1. Pazopanib

Szczegółową charakterystykę jednoramiennego, prospektywnego badania nRCT oceniającego efektywność kliniczną PZB w terapii MTM (Sleijfer 2009) przedstawiono w dokumencie głównym. [44]

5.3.2. Ifosfamid HD

W wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej odnaleziono 5 badań nRCT oceniające efektywność kliniczną IFD-HD w terapii zaawansowanego MTM spełniających kryteria włączenia do analizy: Cerny 1999 [53], Le Cesne 1995 [54, 55], Nielsen 2000 [56], Palumbo 1997 [57], Patel 1997 [58]

Wszystkie zidentyfikowane prace zaprojektowano w charakterze jednoramiennych, prospektywnych prób klinicznych typu *post-test* (IV B wg AOTM) przeprowadzonych na stosunkowo niewielkich, pod względem liczebności, grupach pacjentów. Jedynie badanie Nielsen 2000 było badaniem wielośrodkowym. W żadnej pracy nie deklarowano konsekwentnego doboru próby, informacje o utracie pacjentów z badania podano w dwóch pracach (Le Cesne 1995, Nielsen 2000). We wszystkich pracach cel badania oraz wyniki określono w jasny sposób. W konsekwencji wszystkie prace cechowały się dobrą jakością metodologiczną wg skali NICE (5-7 pkt. na 8 możliwych).

W żadnej z publikacji nie określono pierwszorzędowego punktu końcowego. Wszystkie badania, zgodnie z intencją badań II fazy, ukierunkowane były przede wszystkim na ocenę bezpieczeństwa terapii. W ramach skuteczności we wszystkich pracach ocenie poddano odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie wg WHO lub skali stanowiącej modyfikację kryteriów WHO (w pracy Cerny 1999 i Patel 1997). Dodatkowo w części prac prezentowano dane dla przeżycia całkowitego oraz czasu do progresji choroby. Dane analizowano dla wszystkich pacjentów

zakwalifikowanych do badania (Cerny 1999, Palumbo 1997) lub stosując różne modyfikacje takiej analizy, polegające najczęściej na wykluczeniu chorych, u których po podaniu pierwszej dawki doszło do progresji choroby i w związku z tym zostali wykluczeni z dalszego udziału w badaniu (Le Cesne 1995, Nielsen 2000, Patel 1997).

We wszystkich badaniach udział wzięli pacjenci z zaawansowanym, nieoperowalnym, potwierdzonym histopatologicznie MTM w stadium rozsianym lub lokalnie zaawansowanym, w progresji. We wszystkich pracach udział wzięli pacjenci o zróżnicowanym rozpoznaniu MTM, w każdym badaniu uczestniczył pewien odsetek chorych z *leiomyosarcoma*, *synovial sarcoma* oraz *liposarcoma*. W trzech pracach wyniki analizowano w podgrupach pacjentów z uwzględnieniem podtypu histologicznego (Cerny 1999, Palumbo 1997, Patel 1997).

W trzech pracach udział wzięli wyłącznie chorzy uprzednio leczeni w chorobie zaawansowanej, w dwóch (Cerny 1999, Nielsen 2000) populacja była zróżnicowana w tym względzie, przy czym w obu dane analizowano w warstwach z podziałem na linię leczenia. Wcześniejszą chemioterapię z zastosowaniem antracyklin deklarowano w trzech pracach (Patel 1997, Palumbo 1997, Le Cesne 1995), w których uprzednia terapia ANT stanowiła kryterium włączenia. Ponadto we wszystkich badaniach uczestniczyli pacjenci stosujący wcześniej IFD-SD, stanowiący znaczną część populacji łącznych (średnio 52-95% chorych). Jedynie w pracy Patel 1997 nie przedstawiono żadnych informacji odnośnie wcześniejszej terapii IFD. Wyjściowy stan sprawności wynosił ≤ 2 we wszystkich pracach za wyjątkiem jednej (Nielsen 2001), do której kwalifikowano chorych z wyjściowym wynikiem wg WHO ≤ 1 . We wszystkich badaniach uczestniczyli dorośli pacjenci w wieku ≥ 18 r.ż., jedynie w pracy Patel 1997 dolna granica zakresu wieku wskazuje na udział pacjentów od 16 r.ż., przy czym mediana wieku wynosząca 38 lat, wskazuje na przewagę osób zdecydowanie starszych. Łącznie, w badaniach wzięło udział 285 pacjentów.

W większości prac ifosfamid stosowano w dawce całkowitej wynoszącej 12 do 14 g/m². Tylko w jednej pracy (Cerny 1999), w której ocenie poddano 4 różne schematy dawkowania, część pacjentów otrzymywała dawki wyższe, wynoszące 16 lub 18 g/m². We wszystkich pracach pacjenci, otrzymywali dodatkowo mesnę w profilaktyce powikłań nerkowych, a w czterech również G-CSF (La Cesne 1995, Palumbo 1997, Patel 1997) lub GM-CSF (Cerny 1999). Wśród innych dozwolonych kointerwencji wymieniono wodorowęglany, błękit metylenowy, furosemid i leki przeciwwymiotne, które podawano tylko w razie konieczności.

Mediana okresu interwencji wynosiła od 42 dni (Cerny 1999) do 112 dni (Le Cesne 1995, Nielsen 2000, Palumbo 1997), natomiast w pracy Patel 1997 okres interwencji wynosił średnio 89 dni. W większości z prac nie podano informacji na temat okresu obserwacji, jedynie w pracy Nielsen 2000 wynosił on 3 lata (wg szacunku aktuarialnego).

Najważniejsze informacje z zakresu charakterystyki badań zamieszczono poniżej, natomiast szczegółowa charakterystyka badań znajduje się w Rozdz. 15.2.2 (Aneks).

5.4. Podsumowanie

Badania RCT. Ocena homogeniczności

W żadnym z badań RCT włączonych do analizy klinicznej nie oceniano jednakowych grup kontrolnych. Brak wspólnego ramienia referencyjnego uniemożliwia w sposób jednoznaczny przeprowadzenie porównania pośredniego z dostosowaniem.

Wnioskowanie o względnych efektach terapeutycznych możliwe jest w takim przypadku jedynie na drodze jakościowej poprzez zestawienie wyników uzyskiwanych po zastosowaniu poszczególnych interwencji. Wnioskując na podstawie takich danych na uwadze należy mieć liczne ograniczenia wynikające z różnic metodologicznych oraz populacyjnych pomiędzy badaniami.

Przede wszystkim należy wskazać, że spośród zidentyfikowanych badań RCT, jedynie praca dla PZB (PALETTE) stanowiła poprawnie zaprojektowaną próbę kliniczną fazy III, która pozwoliła na ocenę przewagi (*superiority*) ocenianej interwencji nad postępowaniem BSC. Wiarygodność metodologiczna tego badania oceniona została wg skali Jadad na bardzo wysoką (5/5 pkt.). Przedstawiono w niej opis zastosowanej metody randomizacji, zastosowano także metodę podwójnego zaślepienia rodzaju otrzymywanej interwencji. W przeciwieństwie do badania PALETTE, pozostałe prace cechowała słaba jakość metodologiczna. W dwóch (van Oosterom 2002, Pautier 2012) deklarowano jedynie randomizację, nie podano natomiast opisu zastosowanej metody. W żadnej nie przyjęto również żadnych założeń statystycznych pozwalających na porównanie obu grup. Wszystkie prace RCT dla komparatorów stanowiły wyłącznie próby II fazy, przeprowadzone w schemacie otwartym.

Analizując różnice pomiędzy badaniami wskazać należy również, że populacja badania dla PZB stanowiła najbardziej obciążoną chorobą grupę pacjentów spośród wszystkich zidentyfikowanych prac. Dozwolona liczba wcześniejszych linii leczenia wynosiła 4 w przypadku monoterapii oraz 2 w przypadku terapii skojarzonej. Wszyscy pacjenci otrzymywali uprzednio antracykliny, większość również ifosfamid (70%), wśród stosowanych uprzednio interwencji wymienione zostały również: gemcytabina (34%) z/bez docetakselu (28%) oraz dakarbazyna (ok. 15%). W żadnym z badań dla komparatorów nie uczestniczyli chorzy leczeni uprzednio chemioterapią w tak intensywnym stopniu. W badaniu Maki 2007 mediana wcześniejszych linii leczenia wyniosła 1, podobnie sytuacja miała miejsce w pracach Pautier 2012 oraz van Oosterom 2002, w których uczestniczyli wyłącznie chorzy stosujący uprzednio jedną linię chemioterapii. W badaniach Pautier 2012 oraz van Oosterom 2002 uczestniczyli pacjenci leczeni uprzednio antracyklinami, w badaniu Maki 2007 rodzaj wcześniejszej terapii nie jest jasny.

Z uwagi na znaczne zróżnicowanie histopatologiczne w obrębie MTM w żadnym badaniu nie uczestniczyły populacje jednorodnie w tym względzie. W większości do badania kwalifikowano pacjentów o różnym rozpoznaniu histopatologicznym MTM, ale praca Pautier 2012 przeprowadzona została wyłącznie na monotypie histologicznym LMS. Spośród wszystkich badań wyłącznie praca

PALETTE przeprowadzona została na dużej liczbie próbie chorych (N = 369), w pozostałych badaniach próby były niewielkie obejmując od 76 chorych (van Oosterom 2002) do 122 (Maki 2007).

Tabela 12.
Podsumowanie charakterystyk badań RCT

Obszar	PZB	GEM ± DCL		IFD-SD
	PALETTE	Maki 2007	Pautier 2012	van Oosterom
Metodyka				
Schemat	Faza III, RCT, DB	Faza II, RCT, OL	Faza II, RCT, OL	Faza II, RCT, OL
Porównanie	PZB vs PLC ^a	GEM + DCL vs GEM		IFD-SD 1 x 5g vs IFD-SD 3 x 3 g
Ocena wg Jadad	Wysoka: 5/5 pkt	Średnia: 3/5 pkt	Bardzo słaba: 1/5 pkt	Słaba: 2/5 pkt
Testowana hipoteza	<i>Superiority</i>	<i>Superiority</i>	BRAK	BRAK
I-rzędowy PK	PFS	PFR	ORR wg RECIST	BRAK
Analiza danych	ITT / mTT	ITT / mITT	PP / ITT	ITT / mITT ^b
Populacja				
Wielkość próby	369 (246 vs 123)	122 (73 vs 49)	90 (46 vs 44)	76 (36 vs 40)
Linie leczenia	1-4	0-3 (mediana :1)	1	1
Wcześniejsze terapie	ANT	100%	bd	86%
	IFD	70%	bd	bd
Zróznicowane typy MTM	TAK	TAK	Tylko LMS	TAK

a) W terapii dodanej do BSC

b) Niejasna metoda analizy wyników: analiza objęto ≤37 pacjentów w grupie IFD-SD 5 g i ≤41 pacjentów w grupie IFD-SD 3 x 3 g

Badania nRCT

Wszystkie badania nRCT włączone do analizy to jednoramienne próby kliniczne typu *posttest* bez grupy kontrolnej (kategoria IV B wg AOTM).

Spośród zidentyfikowanych prac, jedynie badanie dla PZB (Sleijfer 2009) przeprowadzone zostało na stosunkowo dużej pod względem liczebności próbie obejmującej 142 pacjentów. Wszystkie pozostałe badania, dedykowane ocenie IFD-HD, obejmowały zdecydowanie mniejsze grupy pacjentów, liczące od 19 (Cerny 1999) do 74 (Patel 1997) chorych. Wszystkie prace cechowały się dobrą jakością metodologiczną wg skali NICE (5-7 pkt. na 8 możliwych).

W badaniu dla PZB oraz w trzech pracach dla IFD-HD udział wzięli wyłącznie chorzy uprzednio leczeni chemioterapią, w dwóch populacja była w tym względzie zróżnicowana (Cerny 1999, Nielsen 2000), ale wyniki dla skuteczności analizowano w warstwach wyodrębnionych ze względu na linię leczenia. W niemal wszystkich pracach oceniających skuteczność i bezpieczeństwo IFD-HD (za wyjątkiem badania Palet 1997) chorzy stosowali wcześniej IFD-SD, w trzech pracach pacjenci otrzymywali również antracykliny. W badaniu dla PZB nie przedstawiono informacji z zakresu rodzaju wcześniejszej chemioterapii. We wszystkich badaniach udział wzięli pacjenci o zróżnicowanym typie histologicznym MTM, w każdym badaniu uczestniczył pewien odsetek chorych z *leiomyosarcoma*, a

większości prac również brali również udział pacjenci z *synovial sarcoma* oraz *liposarcoma* (Tabela 13). Mediana wieku w większości prac wahała się od 46 do 52 lat, za wyjątkiem badania Patel 1997, w którym wynosiła 38 lat, wskazując na udział populacji młodszej. W pracy tej w porównaniu z innymi badaniami najniższa była również dolna granica wieku (16 r.ż.), z kolei górna granica wieku była najwyższa w pracy dla PZB (80 r.ż. vs 66-72 w innych badaniach).

We wszystkich pracach w ramach analizy skuteczności ocenie poddano odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie, jednak w badaniu dla PZB i IFD-HD zastosowano odmienne kryteria oceny. W pracy Sleijfer 2009 odpowiedź na leczenie oceniano wg RECIST, natomiast w badaniach dla IFD-HD wg WHO lub skali stanowiącej modyfikację kryteriów WHO. Kryteria te w nieco odmienny sposób definiują poszczególne rodzaje odpowiedzi na terapię (patrz Aneks, Rozdz. 13.8). Ponadto jedynie w pracy Sleijfer 2009 analizowano odsetek pacjentów z przeżyciem wolnym od progresji choroby (PFR), którego wartość wynosząca $< 20\%$ stanowi podstawę do uznania terapii za nieaktywną.

W badaniu dla PZB mediana okresu obserwacji wynosiła 677 dni, w pozostałych pracach podawano informację jedynie na temat okresów interwencji, których mediany wynosiły od 42 do 112 dni.

Tabela 13.
Podsumowanie charakterystyk badań nRCT

Obszar	PZB		IFD-HD			
	Steijfer 2009	Cerny 1999	Le Cesne 1995	Nielsen 2001	Palumbo 1997	Patel 1997
Metodyka						
Typ i podtyp wg AOTM	IV B	IV B	IV B	IV B	IV B	IV B
Wielkość próby	142	19	40	25 ^a /114	38	74
Dobór próby	Niejasny	Niejasny	Niejasny	Niejasny	Niejasny	Niejasny
Ocena w skali NICE	7/8 pkt	5/8 pkt	6/8 pkt	7/8 pkt	6/8 pkt	6/8 pkt
Populacja						
Wiek w latach (zakres)	51 (19–80)	52 (22–71)	46 (22–71)	46 (19–66)	48 (21–72)	38 (16–70)
Typy histologiczne ^e	LMS, LIP, SVS, inne	LMS, inne	LMS, SVS, LIP, inne	LMS, SVS, LIP, inne	LMS, SVS, LIP, inne	LMS, SVS, LIP, inne
Terapia	Adjuwantowa	bd	bd	5,3	bd	bd
	W chorobie rozsianej	59	bd	bd	11	bd
Linia leczenia	1-2	1–3	1–3	1–2 ^a	1–3	≥1
Wcześniejsza terapia (% pacjentów)	ANT	bd	98	bd	100	100
	IFD-SD	bd	95	70	52 ^a	74
Interwencja						
Okres interwencji mediana (zakres)	677 dni ^b	42 dni (21–189)	112 dni (28–280)	84 dni (28–224)	84 dni (63–126)	89 dni ^c
Kointerwencje (BSC)	Leki hipotensyjne	Mesna, GM-CSF	Mesna, G-CSF, leki przeciwwymiotne	Mesna, G-CSF, wodorowęglan sodu, błąkit metylenowy	Mesna, G-CSF, wodorowęglan	Mesna, G-CSF

Obszar	PZB			IFD-HD		
	Sleijfer 2009	Cerny 1999	Le Cesne 1995	Nielsen 2001	Palumbo 1997	Patel 1997
Punkty końcowe						
Wpływ na przeżycie	PFS, PFR, OS	OS	OS, TTP	OS, PFS	OS, TTR	brak
Odpowiedź na leczenie	wg RECIST	wg WHO ^b	wg WHO	wg WHO	wg WHO	wg WHO ^b

a) pacjenci wcześniej leczeni chemioterapią; b) w badaniu nie sprecyzowano kryteriów oceny, kryteria zbliżone do kryteriów WHO; c) średnia; d) mediana okresu obserwacji; e) zgodnie z podgrupami badania Sleijfer 2009.

6. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ NA PODSTAWIE BADAŃ RCT

6.1. PZB vs BSC

Wyniki badań klinicznych dla pazopanibu przedstawiono w osobnym dokumencie, dedykowanym porównaniu pazopanibu z BSC oraz z trabektedyną. [44]

6.2. GEM ± DCL vs GEM

6.2.1. Wpływ terapii na przeżycie oraz progresję choroby

6.2.1.1. Przeżycie wolne od progresji choroby

W badaniu Maki 2007 przeprowadzonym na heterogennej pod względem typów MTM populacji mediana PFS wynosiła 6,2 mies. w grupie GEM + DCL oraz 3,0 mies. w grupie GEM. W publikacji nie raportowano ilorazu hazardów dla różnic pomiędzy grupami, względne efekty estymowano na podstawie prawdopodobieństwa przewagi jednej terapii nad drugą wyznaczanego metodą Bayesowską. Uzyskane przez autorów badania wyniki wskazują, że z 98% prawdopodobieństwem terapia skojarzona GEM + DCL jest bardziej skuteczna od monoterapii GEM.

W pracy Pautier 2012, obejmującej wyłącznie pacjentów z LMS, parametr ten oceniano w podgrupach wyodrębnionych z uwagi na umiejscowienie nowotworu. Odmiennie niż w próbie klinicznej Maki 2007 numerycznie wyższe wartości PFS uzyskano w grupie GEM niż w grupie GEM + DCL. Nie podano natomiast informacji na temat istotności statystycznej wskazanej różnicy (Tabela 14).

Tabela 14.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania GEM + DCL vs GEM w odniesieniu do PFS [mies.]

Badanie/podgrupa	GEM + DCL		GEM		GEM vs GEM + DCL	p	G	
	N	Mediana [95%CI]	N	Mediana [95%CI]	HR [95%CI]			
Populacja zróżnicowana pod względem typu MTM								
Maki 2007	73	6,2 [bd]	49	3,0 [bd]	bd ^a	ND	N	
Podtyp histologiczny: LMS								
Pautier 2012	U-LMS	21	4,7 [bd]	21	5,5 [bd]	bd	bd	N
	NU-LMS	19	3,4 [bd]	22	6,3 [bd]	bd	bd	N

a) Prawdopodobieństwo szacowane a posteriori przewagi GEM + DCL nad GEM wyniosło 98%

W badaniu Pautier 2012 podano także informacje na temat odsetka pacjentów z przeżyciem wolnym od progresji w 12. oraz 24. tyg. terapii. W żadnym przypadku różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie, przy czym wartości PFR raportowane w 12 tyg. (ponad 40% w obu ramionach⁵) wskazują, że oba schematy wykazują aktywność w leczeniu pacjentów z MTM o podtypie mięsaka gładkokomórkowego (Tabela 15).

Tabela 15.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania GEM + DCL vs GEM w odniesieniu do PFR

Badanie	Podgrupa	GEM + DCL n/N (%)	GEM n/N (%)	RR [95%CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	p	G
PFR po 12 tyg.								
Pautier 2012	Ogółem	25/40 (63)	27/43 (63)	1,00 [0,71; 1,39]	-0,00 [-0,21; 0,21]	NS	bd	Ś
	U-LMS	15/21 (71)	12/21 (57)	1,25 [0,79; 1,98]	0,14 [-0,14; 0,43]	NS	bd	Ś
	NU-LMS	10/19 (53)	15/22 (68)	0,77 [0,46; 1,29]	-0,16 [-0,45; 0,14]	NS	bd	Ś
PFR po 24 tyg.								
Pautier 2012	Ogółem	19/40 (48)	21/43 (49)	0,97 [0,62; 1,52]	-0,01 [-0,23; 0,20]	NS	bd	Ś
	U-LMS	10/21 (48)	10/21 (48)	1,00 [0,53; 1,89]	0,00 [-0,30; 0,30]	NS	bd	Ś
	NU-LMS	9/19 (47)	11/22 (50)	0,95 [0,50; 1,78]	-0,03 [-0,33; 0,28]	NS	bd	Ś

6.2.1.2. Czas do progresji choroby

W żadnym z odnalezionych badań dotyczących GEM + DCL nie raportowano wyników w odniesieniu do parametru TTP. W pracy Maki 2007 podano natomiast, że odsetek pacjentów, u których w trakcie badania doszło do progresji choroby był znamienne statystycznie niższy w grupie GEM + DCL w porównaniu z ramieniem otrzymującym GEM (Tabela 22).

Tabela 16.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania GEM + DCL vs GEM w odniesieniu do odsetka pacjentów z PD

Badanie	GEM + DCL n/N (%)	GEM n/N (%)	RR [95%CI]	RD [95% CI]	NNT [95%CI]	p	G
Populacja zróżnicowana pod względem typu MTM							
Maki 2007	39/73 (53)	39/49 (80)	0,67 [0,52; 0,87]	-0,26 [-0,42; -0,10]	4 [3, 10]	bd	Ś

6.2.1.3. Przeżycie całkowite

Mediana OS w populacji zróżnicowanej w zakresie typu MTM wynosiła odpowiednio 17,9 mies. w grupie badanej i 11,5 mies. w grupie kontrolnej. Szacowane metodą Bayesowską względne różnice pomiędzy grupami wskazały, że z 97% prawdopodobieństwem terapia skojarzona jest bardziej

⁵ Zgodnie z definicją terapii aktywnych w terapii MTM wg EORTC [59].

skuteczna od monoterapii. W badaniu dla podtypu LMS przeżycie całkowite różniło się znacznie w zależności od lokalizacji zmian nowotworach i było dłuższe dla umiejscowienia macicznego. W żadnym przypadku nie podano informacji o istotności statystycznej zaobserwowanych różnic pomiędzy interwencjami (Tabela 17).

Tabela 17.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania GEM + DCL vs GEM w odniesieniu do OS [mies.]

Badanie/populacja	GEM + DCL		GEM		GEM vs GEM + DCL	p	G	
	N	Mediana [95%CI]	N	Mediana [95%CI]	HR [95% CI]			
Populacja zróżnicowana pod względem typu MTM								
Maki 2007	73	17,9 [bd]	49	11,5 [bd]	bd ^a	ND	N	
Podtyp histologiczny: LMS								
Pautier 2012	U-LMS	21	23,0 [bd]	21	20,0 [bd]	bd	bd	N
	NU-LMS	19	13,0 [bd]	22	15,0 [bd]	bd	bd	N

a) Prawdopodobieństwo szacowane a posteriori przewagi GEM + DCL nad GEM wyniosło 97%

6.2.2. Odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST

Odpowiedź na leczenie analizowano wg kryteriów RECIST. W analizie brano pod uwagę najlepszą odpowiedź na leczenie stwierdzoną w okresie badania (ang. *best overall response*).

W populacji zróżnicowanej pod względem typu MTM całkowitą remisję obserwowano u 2 pacjentów, w obu przypadkach z grupy leczonej GEM + DCL. Odpowiedź częściową raportowano natomiast u większego odsetka w grupie z terapią skojarzoną w porównaniu z ramieniem otrzymującym GEM w monoterapii (Tabela 18). W populacji z podtypem LMS odpowiedź całkowitą raportowano u jednego pacjenta otrzymującego terapię GEM, z kolei remisję częściową obserwowano częściej w grupie leczonej terapią skojarzoną GEM + DCL (Tabela 19).

Dla żadnego z ocenianych punktów końcowych, niezależnie od analizowanej populacji, różnice pomiędzy interwencjami nie przekroczyły progu istotności statystycznej.

Tabela 18.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania GEM + DCL vs GEM w odniesieniu do odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie – wyniki w populacji łącznej

Punkt końcowy	GEM + DCL n/N (%)	GEM n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	p	G
Populacja zróżnicowana pod względem typu MTM							
CR	2/73 (3)	0/49 (0)	3,38 [0,17; 68,89]	0,03 [-0,02; 0,08]	NS	bd	N
PR	10/73 (14)	4/49 (8)	1,68 [0,56; 5,05]	0,06 [-0,05; 0,17]	NS	bd	N
ORR	12/73 (16)	4/49 (8)	2,01 [0,69; 5,88]	0,08 [-0,03; 0,20]	NS	bd	N
SD ≥ 24 tyg.	11/73 (15)	9/49 (18)	0,82 [0,37; 1,83]	-0,03 [-0,17; 0,10]	NS	bd	Ś
SD < 24 tyg.	28/73 (38)	17/49 (35)	1,11 [0,68; 1,79]	0,04 [-0,14; 0,21]	NS	bd	Ś
PD	18/73 (25)	18/49 (37)	0,67 [0,39; 1,16]	-0,12 [-0,29; 0,05]	NS	bd	Ś

Tabela 19.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania GEM + DCL vs GEM w odniesieniu do odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie – wyniki dla ocenianych podtypów

Punkt końcowy	GEM + DCL n/N (%)	GEM n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	p	G
Podtyp histologiczny: LMS (Maki 2007)							
CR	0/29 (0)	0/9 (0)	ND	ND	ND	bd	N
PR	5/29 (17)	1/9 (11)	1,55 [0,21; 11,61]	0,06 [-0,19; 0,31]	NS	bd	N
ORR	5/29 (17)	1/9 (11)	1,55 [0,21; 11,61]	0,06 [-0,19; 0,31]	NS	bd	Ś
SD ≥ 24 tyg.	3/29 (10)	2/9 (22)	0,47 [0,09; 2,37]	-0,12 [-0,41; 0,17]	NS	bd	Ś
SD < 24 tyg.	13/29 (45)	5/9 (56)	0,81 [0,40; 1,64]	-0,11 [-0,48; 0,26]	NS	bd	Ś
PD	8/29 (28)	1/9 (11)	2,48 [0,36; 17,27]	0,16 [-0,10; 0,43]	NS	bd	Ś
Podtyp histologiczny: LMS (Pautier 2012)							
CR	0/40 (0)	1/43 (2)	0,36 [0,01; 8,54]	-0,02 [-0,09; 0,04]	NS	bd	N
PR	6/40 (15)	6/43 (14)	1,08 [0,38; 3,06]	0,01 [-0,14; 0,16]	NS	bd	N
ORR	6/40 (15)	7/43 (16)	0,92 [0,34; 2,51]	-0,01 [-0,17; 0,14]	NS	bd	Ś
SD	21/40 (53)	21/43 (49)	1,08 [0,70; 1,64]	0,04 [-0,18; 0,25]	NS	bd	Ś
PD	13/40 (33)	15/43 (35)	0,93 [0,51; 1,71]	-0,02 [-0,23; 0,18]	NS	bd	Ś

6.2.3. Jakość życia

W żadnym z odnalezionych badań dla porównania GEM + DCL vs DCL nie raportowano danych pozwalających na ocenę jakości życia.

6.2.4. Bezpieczeństwo

6.2.4.1. Zdarzenia niepożądane ogółem

W obu badaniach w grupie GEM + DCL istotnie statystycznie częściej niż w grupie GEM raportowano zdarzenia niepożądane wymagające przerwania leczenia. W badaniu Pautier 2012 raportowano jeden przypadek zgonu w grupie GEM + DCL związany z wystąpieniem krwotoku będącego następstwem poważnej trombocytopenii (Tabela 20).

Tabela 20.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania GEM + DCL vs GEM w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych ogółem

Badanie	GEM + DCL n/N (%)	GEM n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95%CI]	p	G
Zdarzenia niepożądane (AEs) wymagające przerwania terapii							
Maki 2007	18/73 (25)	2/49 (4)	6,04 [1,47; 24,88]	0,21 [0,09; 0,32]	4 [3, 10]	bd	Ś
Pautier 2012	9/40 (23)	3/43 (7)	3,23 [0,94; 11,07]	0,16 [0,01; 0,31]	6 [3, 196]	bd	Ś
SAEs: zgon							
Pautier 2012	1/40 (3)	0/43 (0)	3,22 [0,13; 76,82]	0,03 [-0,04; 0,09]	NS	bd	N

6.2.4.2. Szczegółowe zdarzenia niepożądane

W obydwu badaniach RCT analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w odmienny sposób. W pracy Maki 2007 podano informacje odnośnie odsetka pacjentów z poszczególnymi AEs, zaś w publikacji Pautier 2012 podano jedynie informację o odsetku cykli, w trakcie których wystąpiło dowolne AEs.

Wpływ na układ krwiotwórczy

W badaniu Maki 2007 nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami w odniesieniu do wpływu na układ krwiotwórczy. Oba schematy związane były jednak z częstymi zaburzeniami układu krwiotwórczego o przebiegu poważnym. Najczęściej raportowanym poważnym AEs były nieprawidłowy poziom płytek krwi (40% vs 35% pacjentów). Dodatkowo część chorych w obu grupach wymagała transfuzji krwi oraz przetoczenia płytek (Tabela 21).

Wyniki pracy Pautier 2012 potwierdzają, że zaburzenia hematologiczne należą do zdarzeń często towarzyszących terapii GEM z lub bez DCL. W trakcie przeważającej większości cykli obserwowano nieprawidłowy poziom hemoglobiny, połowa cykli związana była również z nieprawidłowym poziomem leukocytów oraz płytek krwi. W publikacji nie podano informacji odnośnie istotności statystycznej różnic pomiędzy grupami (Tabela 22).

Tabela 21.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania GEM + DCL vs GEM w odniesieniu do wpływu na układ krwiotwórczy – na podstawie badania Maki 2007

Punkt końcowy	GEM + DCL n/N (%)	GEM n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95%CI]	P	G
Nieprawidłowe wyniki: AEs w stopniu 3.-4.							
Poziom płytek krwi	29/73 (40)	17/49 (35)	1,15 [0,71; 1,84]	0,05 [-0,12; 0,22]	NS	bd	Ś
Poziom neutrofilii	12/73 (16)	14/49 (28)	0,58 [0,29; 1,14]	-0,12 [-0,27; 0,03]	NS	bd	Ś
Poziom hemoglobiny ^a	5/73 (7)	6/49 (13)	0,56 [0,18; 1,73]	-0,05 [-0,16; 0,05]	ND	bd	Ś
Dowolny stopień nasilenia AEs							
Transfuzja krwi	12/73 (16)	10/49 (20)	0,81 [0,38; 1,72]	-0,04 [-0,18; 0,10]	NS	bd	Ś
Przetoczenie płytek krwi	11/73 (15)	5/49 (11)	1,48 [0,55; 3,99]	0,05 [-0,07; 0,17]	NS	bd	Ś
Gorączka neutropeniczna	4/73 (5)	3/49 (7)	0,89 [0,21; 3,83]	-0,01 [-0,09; 0,08]	NS	bd	Ś

a) tylko 3. stopień

Tabela 22.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania GEM + DCL vs GEM w odniesieniu do wpływu na układ krwiotwórczy –na podstawie badania Pautier 2012

Punkt końcowy	GEM + DCL (% cykli)	GEM (% cykli)	p	G
Nieprawidłowe wyniki: AEs w stopniu 1. i 2.				
Poziom hemoglobiny	84	84	bd	N
Poziom leukocytów	52	48	bd	N
Poziom neutrofilii	31	38	bd	N
Poziom płytek krwi	44	52	bd	N
Nieprawidłowe wyniki: AEs w stopniu 3. i 4.				
Poziom hemoglobiny	10	1	bd	N
Poziom leukocytów	9	25	bd	N
Poziom neutrofilii	10	21	bd	N
Poziom płytek krwi	18	8	bd	N

Liczba cykli wyniosła 206 w ramieniu GEM + DCL i 207 w ramieniu GEM

Pozostałe AEs

W badaniu Maki 2007 najczęściej raportowanymi AEs było zmęczenie w stopniu 3.-4. (16% vs 8% pacjentów) oraz AEs związane z układem oddechowym w stopniu 3.-4. (7% vs 6% pacjentów). Znamienne statystycznie różnice wykazano wyłącznie w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych opisanych w publikacji jako „inne” (wymieniono wśród nich m.in. żylną zakrzepicę, zator płuc, nudności/wymioty lub brak łaknienia, obrzęki), które obserwowano częściej w grupie leczonej GEM + DCL (Tabela 23).

W badaniu Pautier 2012 numerycznie najczęściej w grupie GEM + DCL obserwowano osłabienie (55% vs 29% cykli), łysienie (25% vs 7% cykli), skórne AEs (23% vs 6% cykli) oraz nudności i wymioty (22% vs 14% cykli). Wszystkie te zdarzenia występowały w 1. lub 2. stopniu ciężkości. Zdarzenia

niepożądane w stopniu 3. lub 4. raportowano sporadycznie, głównie w grupie GEM + DCL. W publikacji nie podano informacji odnośnie istotności statystycznej różnic pomiędzy grupami (Tabela 24).

Tabela 23.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania GEM + DCL vs GEM w odniesieniu do pozostałych zdarzeń niepożądanych – na podstawie badania Maki 2007

Punkt końcowy	GEM + DCL n/N (%)	GEM n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95%CI]	P	G
AEs w stopniu 3.-4.							
Zmęczenie	12/73 (16)	4/49 (8)	2,01 [0,69; 5,88]	0,08 [-0,03; 0,20]	NS	bd	Ś
AEs zw. z układem oddechowym	5/73 (7)	3/49 (6)	1,12 [0,28; 4,47]	0,01 [-0,08; 0,10]	NS	bd	Ś
AEs w stopniu 3.							
Bóle mięśniowe lub osłabienie mięśni ^b	6/73 (8)	1/49 (2)	4,03 [0,50; 32,43]	0,06 [-0,01; 0,14]	ND	bd	Ś
Inne ^a	17/73 (23)	1/49 (2)	11,41 [1,57; 82,98]	0,21 [0,11; 0,32]	4 [3, 9]	bd	Ś

a) uwzględniono następujące zdarzenia: żylna zakrzepica zatorowa/zator płucny (n = 5), nudności / wymioty lub brak łaknienia (n = 4), obrzęki (n = 3), krwawienia z przewodu pokarmowego (n = 2), wysokie stężenie glukozy, bóle brzucha, biegunka, zapalenie błon śluzowych, kaszel, wysięk opłucnowy, czkawka, ból kości, skurcz / ból pleców, wysypka, hipokaliemia, zmiany dotyczące paznokci;
b) tylko stopień 3.

Tabela 24.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania GEM + DCL vs GEM w odniesieniu do pozostałych zdarzeń niepożądanych – na podstawie badania Pautier 2012

Punkt końcowy	GEM + DCL (% cykli)	GEM (% cykli)	p	G
AEs w stopniu 1.-2.				
Nudności / wymioty	22	14	bd	N
Gorączka / zakażenie	19	18	bd	N
Oslabienie	55	29	bd	N
Łysienie	25	7	bd	N
Zapalenie błony śluzowej	10	6	bd	N
Biegunka	13	3	bd	N
Skórne AEs	23	6	bd	N
AEs zw. z układem oddechowym	7	7	bd	N
Wątrobowe AEs	3	7	bd	N
Neurologiczne AEs	15	7	bd	N
Obrzęki	11	0	bd	N
AEs w stopniu 3.-4.				
Nudności / wymioty	0	0	bd	N
Gorączka / zakażenie	1	0	bd	N
Oslabienie	4	0	bd	N
Łysienie	0	0	bd	N
Zapalenie błony śluzowej	0	0	bd	N

Punkt końcowy	GEM + DCL (% cykli)	GEM (% cykli)	p	G
Biegunka	0	0	bd	N
Skórne AEs	0	0	bd	N
AEs zw. z układem oddechowym	1	1	bd	N
Wątrobowe AEs	1	0	bd	N
Neurologiczne AEs	1	0	bd	N
Obrzęki	0	0	bd	N

Liczba cykli wyniosła 206 w ramieniu GEM + DCL i 207 w ramieniu GEM

6.3. IFD-SD 1 x 5 g vs IFD-SD 3 x 3 g

6.3.1. Wpływ terapii na przeżycie oraz progresję choroby

6.3.1.1. Przeżycie wolne od progresji choroby

W badaniu van Oosterom 2002 nie raportowano danych dla PFS.

6.3.1.2. Czas do progresji choroby

Mediana TTP raportowana w badaniu wskazuje, że w grupie z dawką 1 x 5 g czas do progresji wynosił 6 tyg. (ok.1,5 mies.), natomiast w grupie z dawką 3 x 3 g był ponad dwukrotnie dłuższy i wynosił 14 tyg. (ok 3,5 mies.) Autorzy badania nie raportowali jednak danych pozwalających na wnioskowanie o istotności statystycznej zaobserwowanej różnicy (Tabela 25).

Odsetek pacjentów, u których w trakcie trwania terapii doszło do progresji lub nawrotu choroby był numerycznie niższy w ramieniu 3 x 3 g w porównaniu z ramieniem 1 x 5 g, przy czym różnica ta nie przekroczyła progu istotności statystycznej (Tabela 26).

Tabela 25.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania IFD-SD w różnych dawkach w odniesieniu do czasu do progresji choroby

Punkt końcowy	IFD 1 x 5 g		IFD 3 x 3 g		IFD 1 x 5 g vs 3 x 3 g	p	G
	N	Mediana [95%CI]	N	Mediana [95%CI]	HR [95%CI]		
TTP [tyg.]	36	6 [bd]	40	14 [bd]	bd	bd	N

Tabela 26.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania IFD-SD w różnych dawkach w odniesieniu do PD

Punkt końcowy	IFD 1 x 5 g n/N (%)	IFD 3 x 3 g n/N (%)	RR[95%CI]	RD [95% CI]	NNT[95%CI]	p	G
PD ^a	29/36 (81)	25/40 (63)	1,29 [0,97; 1,72]	0,18 [-0,02; 0,38]	NS	bd	N

a) progresja/nawrót choroby będący przyczyną przerwania terapii.

6.3.1.3. Przeżycie całkowite

Mediana OS w grupie leczonej IFD w dawce 1 x 5 g wyniosła 45 tyg., podczas gdy w grupie z dawką 3 x 3 g wynosiła 36 tyg. Obserwowana różnica nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej (Tabela 27). W trakcie trwania badania raportowano 2 przypadki wczesnych zgonów związanych z progresją (po jednym w grupie badanej i kontrolnej; Tabela 28).

Tabela 27.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania IFD-SD w różnych dawkach w odniesieniu do OS

Punkt końcowy	IFD 1 x 5 g		IFD 3 x 3 g		IFD 1 x 5 g vs IFD 3 x 3 g	p	G
	N	Mediana [95%CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95% CI]		
OS [tyg.]	36	45 [bd]	40	36 [bd]	bd	0,43	Ś

Tabela 28.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania IFD-SD w różnych dawkach w odniesieniu do wczesnej śmiertelności związanej z PD

Punkt końcowy	IFD 1 x 5 g n/N (%)	IFD 3 x 3 g n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	p	G
Wczesny zgon związany z PD	1/36 (3)	1/40 (3)	1,11 [0,07; 17,12]	0,00 [-0,07; 0,08]	NS	bd	N

6.3.2. Odpowiedź na leczenie wg kryteriów WHO

Odpowiedzi na leczenie wg kryteriów WHO analizowano w ocenie dwóch niezależnych badaczy. W analizie brano pod uwagę najlepszą odpowiedź na leczenie stwierdzoną w okresie badania (ang. *overall response rate*).

W każdej z grup raportowano pojedyncze przypadki wystąpienia odpowiedzi na leczenie całkowitej lub częściowej. Dla żadnego z tych punktów końcowych nie wykazano jednak znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami. Z kolei w grupie z dawką 3 x 3 g istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów osiągał chorobę stabilną przez ≥ 6 tyg., jednocześnie znamienne statystycznie rzadziej w tej grupie chorych raportowano progresję choroby (Tabela 18).

Tabela 29.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania IFD-SD w różnych dawkach w odniesieniu do odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie

Punkt końcowy	IFD 1 x 5 g n/N (%)	IFD 3 x 3 g n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	p	G
CR	1/36 (3)	1/40 (3)	1,11 [0,07; 17,12]	0,00 [-0,07; 0,08]	NS	bd	Ś
PR	1/36 (3)	2/40 (5)	0,56 [0,05; 5,87]	-0,02 [-0,11; 0,06]	NS	bd	Ś
ORR	2/36 (6)	3/40 (8)	0,74 [0,13; 4,18]	-0,02 [-0,13; 0,09]	NS	bd	Ś
SD ≥6 tyg. ^a	10/36 (28)	20/40 (50)	0,56 [0,30; 1,02]	-0,22 [-0,44; -0,01]	4 [2, 109]	bd	Ś
PD	23/36 (64)	14/40 (35)	1,83 [1,12; 2,98]	0,29 [0,07; 0,50]	3 [1, 13]	bd	Ś

a) odpowiada *no change* wg WHO

6.3.3. Jakość życia

W badaniu van Oosterom 2002 nie raportowano wyników odnośnie jakości życia.

6.3.4. Bezpieczeństwo

6.3.4.1. Zdarzenia niepożądane ogółem

Zdarzenia wymagające przerwania leczenia raportowano częściej w grupie z wyższą dawką, odpowiednio u 5 pacjentów względem 1 z ramienia w dawce niższej, jednakże wskazana różnica nie przekroczyła progu istotności statystycznej. (Tabela 30).

Tabela 30.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania IFD-SD w różnych dawkach w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych ogółem

Punkt końcowy	IFD 1 x 5 g n/N (%)	IFD 3 x 3 g n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95%CI]	p	G
Zdarzenia niepożądane (AEs)							
Wymagające przerwania terapii	1/36 (3)	5/40 (13)	0,22 [0,03; 1,81]	-0,10 [-0,21; 0,02]	NS	bd	Ś

6.3.4.2. Szczegółowe zdarzenia niepożądane

Wpływ na układ krwiotwórczy

Analiza hematologicznych zdarzeń niepożądanych wykazała, że najczęstsze zaburzenia w trakcie terapii IFD-SD związane z funkcjonowaniem układu krwiotwórczego manifestowały się nieprawidłowym poziomem leukocytów. Jednocześnie stosowanie wyższych dawek IFD-SD (3 x 3 g) prowadziło do znamienego statystycznie wzrostu ryzyka nieprawidłowego poziomu: leukocytów oraz neutrofilii (Tabela 31).

Tabela 31.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania IFD-SD w różnych dawkach w odniesieniu do wpływu na układ krwiotwórczy

Punkt końcowy	IFD 1 x 5 g n/N (%)	IFD 3 x 3 g n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95%CI]	p	G
Nieprawidłowe wyniki: AEs w stopniu 3.							
Poziom leukocytów	10/36 (27)	10/40 (24)	1,11 [0,52; 2,36]	0,03 [-0,17; 0,23]	NS	bd	Ś
Poziom neutrofilii	5/36 (19)	8/40 (31)	0,69 [0,25; 1,93]	-0,06 [-0,23; 0,11]	NS	bd	Ś
Poziom płytek krwi	1/36 (3)	3/40 (7)	0,37 [0,04; 3,40]	-0,05 [-0,14; 0,05]	NS	bd	Ś
Poziom hemoglobiny	1/36 (3)	6/40 (15)	0,19 [0,02; 1,47]	-0,12 [-0,25; 0,001]	NS	bd	Ś
Nieprawidłowe wyniki: AEs w stopniu 4.							
Poziom leukocytów	2/36 (5)	16/40 (39)	0,14 [0,03; 0,56]	-0,34 [-0,51; -0,18]	3 [2, 6]	bd	Ś
Poziom neutrofilii	3/36 (12)	12/40 (46)	0,28 [0,09; 0,91]	-0,22 [-0,38; -0,05]	5 [3, 21]	bd	Ś
Poziom płytek krwi	0/36 (0)	3/40 (7)	0,16 [0,01; 2,96]	-0,08 [-0,17; 0,02]	NS	bd	Ś
Poziom hemoglobiny	1/36 (3)	2/40 (5)	0,56 [0,05; 5,87]	-0,02 [-0,11; 0,06]	NS	bd	Ś
Nieprawidłowe wyniki: AEs w stopniu 3.-4.							
Poziom leukocytów	12/36 (33)	26/40 (65)	0,51 [0,31; 0,86]	-0,32 [-0,53; -0,10]	4 [2, 10]	bd	Ś
Poziom neutrofilii	8/36 (22)	20/40 (50)	0,44 [0,22; 0,88]	-0,28 [-0,48; -0,07]	4 [3; 14]	bd	Ś
Poziom płytek krwi	1/36 (3)	6/40 (15)	0,19 [0,02; 1,47]	-0,12 [-0,25; 0,001]	NS	bd	Ś
Poziom hemoglobiny	2/36 (6)	8/40 (20)	0,28 [0,06; 1,22]	-0,14 [-0,29; 0,0003]	NS	bd	Ś

Mediana okresu interwencji wynosiła 58 (21-357) dni w grupie 1 x 5 g x oraz to 84 (21-245) dni w grupie 3 x 3 g.

Pozostałe AEs

Spośród innych niż hematologiczne zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniu dla IFD-SD najczęściej obserwowano przypadki łysienia oraz nudności i wymiotów. Jednocześnie wykazano, że stosowanie wyższych dawek (3 x 3 g) prowadziło do istotnego statystycznie wzrostu ryzyka utraty włosów (Tabela 32).

Tabela 32.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania IFD-SD w różnych dawkach w odniesieniu do pozostałych AEs

Punkt końcowy	IFD 1 x 5 g n/N (%)	IFD 3 x 3 g n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95%CI]	p	G
Stopień 3.							
Łysienie	14/36 (39)	26/40 (65)	0,60 [0,37; 0,96]	-0,26 [-0,48; -0,04]	4 [3, 23]	bd	Ś
Nudności / wymioty	3/36 (8)	6/40 (15)	0,56 [0,15; 2,06]	-0,07 [-0,21; 0,08]	NS	bd	Ś
Neurotoksyczność	1/36 (3)	1/40 (2)	1,11 [0,07; 17,12]	0,00 [-0,07; 0,08]	NS	bd	Ś
Zakażenia	0/36 (0)	4/40 (10)	0,12 [0,01; 2,21]	-0,10 [-0,20; 0,003]	NS	bd	Ś
Stopień 4.							
Łysienie	2/36 (6)	0/40 (0)	5,54 [0,27; 111,69]	0,06 [-0,03; 0,14]	NS	bd	Ś
Nudności / wymioty	0/36 (0)	1/40 (2)	0,37 [0,02; 8,79]	-0,03 [-0,09; 0,04]	NS	bd	Ś
Neurotoksyczność	0/36 (0)	1/40 (2)	0,37 [0,02; 8,79]	-0,03 [-0,09; 0,04]	NS	bd	Ś
Zakażenia	0/36 (0)	0/40 (0)	ND	ND	NS	bd	N
Stopień 3.-4.							
Łysienie	16/36 (44)	26/40 (65)	0,68 [0,44; 1,05]	-0,21 [-0,43; 0,01]	NS	bd	Ś
Nudności / wymioty	3/36 (8)	7/40 (18)	0,48 [0,13; 1,70]	-0,09 [-0,24; 0,06]	NS	bd	Ś
Neurotoksyczność	1/36 (3)	2/40 (5)	0,56 [0,05; 5,87]	-0,02 [-0,11; 0,06]	NS	bd	Ś
Zakażenia	0/36 (0)	4/40 (10)	0,12 [0,01; 2,21]	-0,10 [-0,21; 0,01]	NS	bd	Ś

Mediana okresu interwencji wynosiła 58 (21-357) dni w grupie IFD 1 x 5 g oraz to 84 (21-245) dni w grupie IFD 3 x 3 g.

7. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ NA PODSTAWIE BADAŃ NRCT

7.1. Pazopanib

Wyniki badań klinicznych dla pazopanibu przedstawiono w osobnym dokumencie, dedykowanym porównaniu pazopanibu z trabektedyną. [44]

7.2. Ifosfamid HD

7.2.1. Wpływ terapii na przeżycie oraz progresję choroby

7.2.1.1. Przeżycie wolne od progresji choroby

W żadnym z badań dla IFD-HD nie raportowano danych odnośnie PFS.

7.2.1.2. Czas do progresji choroby

Medianę TTP raportowano wyłącznie w jednym badaniu (Nielsen 2000), w którym wynosiła ona 3,7 mies.

7.2.1.3. Przeżycie całkowite

Dane odnośnie przeżycia całkowitego dostępne były w czterech badaniach. Mediana OS wahała się w nich od 9,8 do 20 mies. (Tabela 33).

Tabela 33.
Wyniki analizy klinicznej dla IFD-HD w odniesieniu do OS

Badanie	Dawka IFD	N	Mediana OS [mies.] ^a
Cerny 1999	12-18 g/m ²	19	9,8 (0,5-40,3) ^b
Le Cesne 1995	12 g/m ²	40	20 (6-91+)
Nielsen 2000 ^c	12 g/m ²	114	13,7
Palumbo 1997	14 g/m ²	38	13 (6-30)
Patel 1997	14 g/m ²	74	bd

a) mediana oraz (zakres); b) mediany dla poszczególnych dawek: 12 g/m²: 32,3 mies. (nd); 14 g/m²: 18,3 mies. (0,5-40,3); 16 g/m²: 9,3 mies. (2,8-18,3); 18 g/m²: 9,5 mies. (4,3-14,8); c) w publikacji dostępne były wyłącznie dla populacji łącznej tj. niezależnie od wcześniejszej chemioterapii.

7.2.2. Odpowiedź na leczenie

W badaniach dla IFD-HD odpowiedź na leczenie oceniano zgodnie z kryteriami WHO lub kryteriami do nich zbliżonymi (Cerny 1999, Patel 1997). Łączną odpowiedź na leczenie osiągnęło 30% leczonych, przy czym spośród nich całkowitą remisję osiągnęło 3 (2%) pacjentów. Chorobę stabilną stwierdzono u 27%, zaś progresję obserwowano u 35% (Tabela 34).

Tabela 34.
Wyniki analizy klinicznej dla IFD-HD w odniesieniu do odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie

Badanie	Odpowiedź na leczenie: n/N (%)					
	Kryteria	CR	PR	ORR	SD	PD
IFD w dawce 12 g/m²						
Cerny 1999	WHO ^b	0/1 (0)	1/1 (100)	1/1 (100)	0/1 (0)	0/1 (0)
Le Cesne 1995	WHO	0/36 (0)	12/36 (33)	12/36 (33)	7/36 (19)	17/36 (47)
Nielsen 1997	WHO	0/25 (0) ^a	3/25 (12) ^a	3/25 (12) ^a	5/25 (20) ^a	13/25 (52) ^a
Średnia odpowiedź	nd	0/62 (0)	16/62 (26)	16/62 (26)	12/61 (19)	30/62 (48)
IFD w dawce 14 g/m²						
Cerny 1999	WHO ^b	0/3 (0)	2/3 (67)	2/3 (67)	0/3 (0)	0/3 (0)
Palumbo 1997	WHO	1/38 (3)	14/38 (37)	15/38 (39)	17/38 (45)	6/38 (16)
Patel 1997	WHO ^b	2/37 (5) ^c	5/37 (14)	7/37 (19)	bd	bd
Średnia odpowiedź	nd	3/78 (4)	21/78 (27)	24/78 (31)	17/41 (41)	6/41 (15)
IFD w dawce 16 g/m²						
Cerny 1999	WHO ^b	0/11 (0)	5/11 (45)	5/11 (45)	2/11 (18)	3/11 (27)
IFD w dawce 18 g/m²						
Cerny 1999	WHO ^b	0/4 (0)	1/4 (25)	1/4 (25)	0/4 (0)	2/4 (75)
IFD-HD ogółem						
Średnia odpowiedź	nd	3/155 (2)	43/155 (28)	46/155 (30)	32/118 (27)	41/118 (35)

a) wyniki dla populacji pacjentów wcześniej leczonych chemioterapią

b) w badaniu nie sprecyzowano kryteriów oceny, kryteria zbliżone do kryteriów WHO

c) pCR

W badaniach dla IFD-HD dostępne były również wyniki dla odpowiedzi na leczenie w podgrupach pacjentów wydzielonych ze względu na typ histologiczny. Analiza tych danych wykazała, że odpowiedź na leczenie uzyskiwali przede wszystkim chorzy z mięsakiem maziówkowym (średnio 46% leczonych), natomiast w grupie LMS odsetek odpowiedzi na leczenie był znikomy (średnio 7%), a u większości leczonych z podtypem LMS dochodziło do progresji choroby (63% pacjentów), (Tabela 36).

Tabela 35.

Wyniki analizy klinicznej dla IFD-HD w odniesieniu do odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie – pacjenci z LMS i SVS

Badanie	Odpowiedź na leczenie: n/N (%)					
	Kryteria	CR	PR	ORR	SD	PD
LMS						
Cerny 1999	WHO ^a	0/7 (0)	2/7 (29)	2/7 (29)	1/7 (14)	3/7 (43)
Le Cesne 1995	WHO	0/11 (0)	0/11 (0)	0/11 (0)	2/11 (18)	9/11 (82)
Nielsen 2000 ^c	WHO	0/38 (0)	2/38(5)	2/38(5)	bd	bd
Palumbo 1997	WHO	0/9 (0)	0/9 (0)	0/9 (0)	4/9 (44)	5/9 (55)
Patel 1997	WHO ^a	0/5 (0)	1/5 (20)	1/5 (20)	bd	bd
Średnia odpowiedź	nd	0/70 (0)	5/70 (7)	5/70 (7)	7/27 (26)	17/27 (63)
SVS						
Le Cesne 1995	WHO	0/4 (0)	3/4 (75)	3/4 (75)	0/4 (0)	1/4 (25)
Nielsen 2000 ^c	WHO	0/22 (0)	8/22 (36)	8/22 (36)	bd	bd
Palumbo 1997	WHO	0/4 (0)	3/4 (75)	3/4 (75)	1/4 (25)	0/4 (0)
Patel 1997	WHO ^a	2/9 ^b (22)	2/9 (22)	4/9 (44)	bd	bd
Średnia odpowiedź	nd	2/39 (5)	16/39 (41)	18/39 (46)	1/8 (13)	1/8 (13)

a) w badaniu nie sprecyzowano kryteriów oceny, kryteria zbliżone do kryteriów WHO

b) pCR

c) dla pacjentów leczonych i nieleczonych chemioterapią

7.2.3. Jakość życia

W żadnym z badań dla IFD-HD nie raportowano wyników odnośnie jakości życia.

7.2.4. Bezpieczeństwo

7.2.4.1. Zdarzenia niepożądane ogółem

Odsetek pacjentów przerywających terapię IFD-HD z powodu zdarzeń niepożądanych wynosił 10%.

U trzech pacjentów na skutek zdarzeń niepożądanych doszło do zgonu (Tabela 36).

Tabela 36.
Wyniki analizy klinicznej dla IFD-HD w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych ogółem

Punkt końcowy	Badanie	Dawka	n/N (%)
Przerwanie leczenia z powodu AEs	Le Cesne 1995	12 g/m ²	5/40 (12)
	Palumbo 1997	14 g/m ²	3/38 (8)
	Ogółem	nd	8/78 (10)
Zgon związany z leczeniem	Cerny 1999 ^{a,b}	12-18 g/m ²	1/32 (3)
	Le Cesne 1995	12 g/m ²	1/40 (2,5)
	Nielsen 2000 ^b	12 g/m ²	1/114 (0,8)
	Palumbo 1997	14 g/m ²	0/38 (0)
	Patel 1997 ^a	14 g/m ²	0/74 (0)
	Ogółem	nd	3/298 (1)

Dane dla populacji łącznej obejmującej: a) pacjentów wcześniej leczonych oraz nieleczonych; b) pacjentów z MTM oraz mięsakiem kości.

7.2.4.2. Szczegółowe zdarzenia niepożądane

Informacje odnośnie szczegółowych zdarzeń niepożądanych raportowano we wszystkich pracach, przy czym w części raportowano odsetek pacjentów z AEs, natomiast w części – odsetek cykli podczas których obserwowano AEs.

Wpływ na układ krwiotwórczy

Do najczęściej występujących AEs w stopniu 3. i 4. należały leukopenia (85% pacjentów, 91% cykli) oraz neutropenia (70% pacjentów, 75% cykli). U znacznego odsetka leczonych IFD-HD obserwowano również gorączkę neutropeniczną (39% pacjentów) oraz anemię (25% pacjentów, 40% cykli). Poniżej przedstawiono zestawienie sumaryczne (Tabela 37), szczegółowe wyniki dla każdego z badań zaprezentowano natomiast w Aneksie (Rozdz. 13.6.1).

Tabela 37.
Wyniki analizy klinicznej dla IFD-HD w odniesieniu do wpływu na układ krwiotwórczy

Punkt końcowy	Liczba badań	n/N (%)		Liczba badań	% cykli	
		Stopień 3.-4.	Stopień 1.-4.		Stopień 3.-4.	Stopień 1.-4.
Wpływ na układ krwiotwórczy						
Anemia	2	18/72 (25)	bd	2	40	bd
Gorączka neutropeniczna	3	45/114 (39)	16/78 (21)	1	bd	27
Leukoneutropenia	2	57/78 (73)	bd	nd	bd	bd
Leukopenia	1	97/114 (85)	bd	1	91	bd
Neutropenia	3	135/192 (70)	bd	1	75	bd
Nieprawidłowy poziom hemoglobiny	1	22/114 (19)	bd	1	25	bd
Trombocytopenia	3	22/154 (14)	7/38 (18)	3	35	100

Pozostałe AEs

Do najczęściej raportowanych podczas terapii IFD-HD AEs w stopniu 3. i 4. należały: zmęczenie (41% pacjentów) oraz infekcje (19% pacjentów, 15% cykli). Łysienie dotknęło wszystkich chorych, z czego u 17% miało ono charakter poważny (3. i 4. stopień). Wyniki analizy bezpieczeństwa w odniesieniu do zaburzeń ze strony przewodu pokarmowego wskazały, na stosunkowo duży odsetek pacjentów, u których obserwowano nudności i wymioty w stopniu 3. i 4. (odpowiednio 14% i 11%), natomiast nudności i wymioty z uwzględnieniem wszystkich stopni nasilenia dotknęły niemal połowę leczonych (45%). Stosunkowo często (>20%) raportowano również AEs związane z funkcjonowaniem nerek, takie jak krwimocz, cukromocz, białkomocz i zaburzenia funkcji kanalików nerkowych. Zdarzenia te miały charakter łagodny (1.-2. stopień ciężkości), za wyjątkiem ostrej niewydolności nerek w stopniu 3.-4. obserwowanej u 4% leczonych. Poniżej przedstawiono zestawienie sumaryczne (Tabela 38), szczegółowe wyniki dla każdego z badań zaprezentowano natomiast w Aneksie (Rozdz. 13.6.1).

Tabela 38.
Wyniki analizy klinicznej dla IFD-HD w odniesieniu do pozostałych zdarzeń niepożądanych

Punkt końcowy	Liczba badań	n/N (%)		Liczba badań	% cykli	
		Stopień 3.-4.	Stopień 1.-4.		Stopień 3.-4.	Stopień 1.-4.
Wpływ na nerki						
Białkomocz	2	bd	17/78 (22)	nd	bd	bd
Cukromocz	2	bd	20/78 (26)	nd	bd	bd
Krwiomocz	1	bd	11/40 (27)	1	2	bd
Nefrotoksyczność	nd	bd	bd	2	0,5	18
Ostra niewydolność nerek	3	4/114 (4)	5/78 (6)	nd	bd	bd
Zaburzenia czynności kanalików nerkowych	1	bd	9/40 (22)	nd	bd	bd
Zespół Fanconiego	1	bd	3/40 (8)	nd	bd	bd
Wpływ na układ pokarmowy						
Nudności	1	16/114 (14)	bd	nd	bd	bd
Nudności/wymioty	1	bd	18/40 (45)	1	1	58
Wymioty	1	13/114 (11)	bd	1	2	bd
Zaparcia	1	6/114 (5)	bd	nd	bd	bd
Wpływ na układ nerwowy						
Anoreksja	1	2/114 (2)	bd	nd	bd	bd
Neurotoksyczność	4	25/224 (11)	13/70 (19)	1	1	51
Neuropatia obwodowa	nd	bd	bd	1	0,6	bd
Pozostałe AEs						
Hipokaliemia	2	bd	25/78 (32)	nd	bd	bd
Infekcja	1	22/114 (19)	bd	1	15	bd
Kardiotoksyczność	bd	bd	bd	1	0,3	0
Kwasica metaboliczna	2	1/38 (3)	41/78 (53)	nd	bd	bd
Zmęczenie ^a	1	5/114 (4)	bd	nd	bd	bd
Łysienie	2	19/114 (17)	32/32 (100)	nd	bd	bd

a) letargy.

8. PODSUMOWANIE WYNIKÓW ANALIZY KLINICZNEJ

W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano **4 badania RCT** umożliwiające przeprowadzenie analizy efektywności klinicznej pazopanibu oraz wybranych komparatorów we wnioskowanej populacji. W badaniach dla komparatorów oceniano schematy GEM ± DCL oraz IFD-SD. **W żadnym z badań RCT nie oceniano IFD-HD i dane na jego efektywność pochodzą wyłącznie z niskiej jakości badań nierandomizowanych bez grupy kontrolnej.**

Zidentyfikowane badania RCT różniły się pomiędzy sobą pod względem metodycznym:

- wyłącznie badanie dla PZB zaprojektowane zostało jako próba kliniczna III fazy o wysokiej wiarygodności metodologicznej, w której grupę kontrolną stanowiło BSC, pozwalając tym samym na potwierdzenie skuteczności ocenianej interwencji,
- badania dla komparatorów to próby kliniczne II fazy obarczone licznymi ograniczeniami metodologicznymi (brak opisu randomizacji, brak zaślepienia), ponadto w żadne badanie nie przeprowadzono dla porównania względem BSC, dostępne porównania uwzględniały wyłącznie:
 - porównanie różnych schematów dawkowania (badanie dla IFD-SD),
 - porównanie monoterapii względem terapii skojarzonej (badanie dla GEM ± DCL).

Mając na uwadze wskazane powyżej ograniczenia przeprowadzenie porównania pośredniego nie było możliwe, a w niniejszym rozdziale zestawiono jedynie wyniki raportowane w poszczególnych pracach.

8.1. Skuteczność terapii

Wyniki raportowane w badaniach RCT

W badaniach RCT wykazano, że w populacji zróżnicowanej w zakresie typu histologicznego:

- **PZB wykazuje przewagę nad BSC** w odniesieniu do:
 - przeżycia wolnego od progresji choroby,
 - prawdopodobieństwa uzyskania częściowej odpowiedzi na leczenie lub stabilizacji choroby,
 - ryzyka progresji choroby.
- **GEM +DCL wykazuje przewagę nad GEM** w odniesieniu do:
 - przeżycia wolnego od progresji choroby,
 - przeżycia całkowitego.
- **IFD SD 3 x 3 g wykazuje przewagę nad IFD SD 1 x 5g** w odniesieniu do:
 - prawdopodobieństwa stabilizacji choroby,
 - ryzyka progresji choroby.

W odniesieniu do **wpływu terapii na przeżycie i progresję choroby**, efekty terapeutyczne osiągnęte w poszczególnych ramionach z aktywną terapią wynosiły odpowiednio dla:

- **mediany PFS:**
 - 4,6 mies. dla PZB,
 - 6,2 mies. dla GEM + DCL,
 - 3,0 dla GEM,
- **mediany TTP**
 - 1,5 mies. dla IFD-SD 1 x 5 g,
 - 3,5 mies. dla IFD-SD 3 x 3 g,
- **mediany OS:**
 - 12,5 mies. dla PZB,
 - 17,5 mies. dla GEM + DCL,
 - 11,5 mies. dla GEM oraz IFD-SD w dawce 1 x 5 g,
 - 9,0 mies. dla IFD-SD w dawce 3 x 3 g.

W odniesieniu do **odpowiedzi na leczenie**, efekty terapeutyczne osiągnięte w poszczególnych ramionach z aktywną terapią wynosiły odpowiednio dla:

- **odpowiedzi częściowej oraz całkowitej (ORR):** 6% dla PZB oraz IFD-SD 1 x 5 g, 16% dla GEM + DCL, 8% dla GEM oraz IFD-SD 3 x 3 g,
- **choroby stabilnej:** 66% dla PZB, 50% dla IFD-SD w dawce 3 x 3 g, 28% dla IFD-SD w dawce 1 x 5 g oraz 18% i 15% odpowiednio dla GEM oraz GEM + DCL,
- **progresji choroby:** 23% dla PZB, 25% dla GEM + DCL, 37% dla GEM oraz 64% i 35% dla IFD-SD w dawkach odpowiednio 1 x 5 g oraz 3 x 3 g.

Wyniki analizy wskazują, że PZB jest lekiem o potwierdzonej skuteczności w terapii zaawansowanego MTM po niepowodzeniu przynajmniej jednej linii wcześniejszej chemioterapii. Z danych raportowanych w badaniach RCT wynika, że pacjenci leczeni PZB osiągnęli lepsze efekty niż chorzy leczeni GEM oraz IFD-SD. W ramieniu z GEM + DCL wyniki dla PFS oraz OS były większe niż w ramieniu PZB, przy czym istotnym, jest fakt, że populacja docelowa badania dla GEM + DCL była w mniejszym stopniu obciążona chorobą niż populacja z badania dla PZB, w zakresie chociażby liczby wcześniejszych linii leczenia, stąd dłuższy czas przeżycia w grupie GEM + DCL wynika najpewniej z mniejszego zaawansowania choroby.

Tabela 39. Porównawcze zestawienie wyników dotyczących skuteczności raportowanej dla PZB oraz komparatorów na podstawie badań RCT – populacja zróżnicowana w zakresie typu histologicznego

Punkt końcowy	Porównanie	Wyniki w Gb	Wyniki w Gk	Wyniki analizy porównawczej		G
				Parametr [95%CI]	p	
Wpływ terapii na progresję oraz przeżycie						
Mediana PFS [mies.]	PZB vs BSC	4,6 [3,7; 4,8]	1,6 [0,9; 1,8]	HR = 0,31 [0,24; 0,40]	<0,0001	W
	IFD-SD: 1x5 vs 3x3g	bd	bd	bd	bd	ND
	GEM + DCL vs GEM	6,2 [bd]	3,0 [bd]	bd; P = 0,98	bd	N
Mediana TTP [mies.]	PZB vs BSC	x	x	x	x	x
	IFD-SD: 1x5 vs 3x3g	1,5 (bd)	3,5 (bd)	bd	bd	N
	GEM + DCL vs GEM	bd	bd	bd	bd	N
Mediana OS [mies.]	PZB vs BSC	12,5 [10,6; 14,8]	10,7 [8,7; 12,8]	HR = 0,86 [0,67; 1,11]	0,2514	Ś
	IFD-SD: 1x5 vs 3x3g	11,5 (bd)	9,0 (bd)	bd	0,43	Ś
	GEM + DCL vs GEM	17,9 (bd)	11,5 (bd)	bd	bd	N
PD ^a [% pacjentów]	PZB vs BSC	168/246 (68)	106/123 (86)	RR = 0,79 [0,71; 0,89]	bd	W
	IFD-SD: 1x5 vs 3x3g	29/36 (81)	25/40 (63)	RR = 1,29 [0,97; 1,72]	bd	N
	GEM + DCL vs GEM	39/73 (53)	39/49 (80)	RR = 0,67 [0,52; 0,87]	bd	Ś
Odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST w niezależnej ocenie radiologa						
CR [% pacjentów]	PZB vs BSC	0/246 (0)	0/123(0)	0 vs 0	ND	ND
	IFD-SD: 1x5 vs 3x3g	1/36 (3)	1/40 (3)	1,11 [0,07; 17,12]	bd	Ś
	GEM + DCL vs GEM	2/73 (3)	0/49 (0)	RR = 3,38 [0,17; 68,89]	bd	N
PR [% pacjentów]	PZB vs BSC	14/246 (6)	0/123 (0)	RR = 14,56 [0,88; 242,04 ^b]	bd	Ś
	IFD-SD: 1x5 vs 3x3g	1/36 (3)	2/40 (5)	RR = 0,56 [0,05; 5,87]	bd	Ś
	GEM + DCL vs GEM	10/73 (14)	4/49 (8)	RR = 1,68 [0,56; 5,05]	bd	N
ORR: CR + PR [% pacjentów]	PZB vs BSC	14/246 (6)	0/123 (0)	RR = 14,56 [0,88; 242,04 ^b]	bd	Ś
	IFD-SD: 1x5 vs 3x3g	2/36 (6)	3/40 (8)	RR = 0,74 [0,13; 4,18]	bd	Ś
	GEM + DCL vs GEM	12/73 (16)	4/49 (8)	RR = 2,01 [0,69; 5,88]	bd	N
SD [% pacjentów]	PZB vs BSC	164/246 (67)	47/123 (38)	RR = 1,74 [1,37; 2,22]	bd	W
	IFD-SD: 1x5 vs 3x3g	10/36 (28) ^d	20/40 (50) ^d	RR = 0,56 [0,30; 1,02]	bd	Ś
	GEM + DCL vs GEM	11/73 (15) ^c	9/49 (18) ^c	RR = 0,82 [0,37; 1,83]	bd	Ś
PD [% pacjentów]	PZB vs BSC	57/246 (23)	70/123 (57)	RR = 0,41 [0,31; 0,54]	bd	W
	IFD-SD: 1x5 vs 3x3g	23/36 (64)	14/40 (35)	RR = 1,83 [1,12; 2,98]	bd	Ś
	GEM + DCL vs GEM	18/73 (25)	18/49 (37)	RR = 0,67 [0,39; 1,16]	bd	Ś

a) dotyczy progresji choroby w całym okresie obserwacji

b) wynik istotny statystycznie dla NNT

c) choroba stabilna przez \geq 24 tyg.

d) choroba stabilna przez > 6 tyg

Wyniki dla monotypu histologicznego mięsaka gładkokomórkowego dostępne były w badaniu dla PZB oraz badaniach dla porównania GEM + DCL vs GEM (2 RCT). Wskazują one, że przeżycie wolne od progresji choroby było najdłuższe dla PZB i wynosiło 20,1 mies., a wynik dla porównania z BSC był istotny statystycznie, wskazując na udowodnioną skuteczność leku również w podtypie LMS. W grupach GEM + DCL oraz GEM mediana PFS wynosiła odpowiednio: 3,4/4,7 oraz 5,5/6,3 mies. (w zależności od lokalizacji guza: maciczna/pozamaciczna). W grupach PZB oraz GEM + DCL żaden pacjent nie osiągnął całkowitej remisji, w grupie GEM odpowiedź całkowitą zareportowano u jednego chorego.

Tabela 40.
Porównawcze zestawienie wyników dotyczących skuteczności raportowanej dla PZB oraz komparatorów na podstawie badań RCT – populacja z mięsakiem gładkokomórkowym

Punkt końcowy	PZB vs BSC	GEM + DCL vs GEM	
	PALETTE	Maki 2007	Pautier 2012
Wpływ terapii na progresję oraz przeżycie: mediana [mies.]			
PFS	20,1 [13,3; 23,1] ^b vs 8,1 [7,6; 9,3] ^b	bd	U-LMS: 4,7 vs 5,5; / NU-LMS: 3,4 vs 6,3
	HR = 0,37 [0,23; 0,60]		HR = bd
Odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST: odsetek pacjentów [%]			
CR	0/109 (0) vs 0/49 (0)	0/29 (0) vs 0/9 (0)	0/40 (0) vs 1/43 (2)
	RR = ND	RR = ND	RR = 0,36 [0,01; 8,54]
PD	57/246 (23) vs 70/123 (57)	8/29 (28) vs 1/9 (11)	13/40 (33) vs 15/43 (35)
	RR = 0,78 [0,66; 0,93]	RR = 2,48 [0,36; 17,27]	RR = 0,93 [0,51; 1,71]

Zestawiono wyniki dla punktów końcowych raportowanych w badaniu dla PZB oraz z przynajmniej jednym badaniem dla GEM±DCL

Wyniki raportowane w badaniach nRCT

Dane dotyczące odsetka pacjentów bez progresji choroby (PFR), parametru, który jest wyznacznikiem tego czy terapię można uznać za aktywną w leczeniu MTM, raportowano wyłącznie w badaniu dla PZB. Wynik $PFR_{12\text{ tyg.}} = 41\%$ wskazuje, że lek ten jest należy uznać za terapię aktywną w leczeniu chorych z zaawansowanym MTM [59]. **W przypadku IFD-HD wnioskowanie takie nie jest możliwe.**

W badaniach dla IFD-HD nie raportowano również danych dla PFS. Medianę przeżycie całkowitego raportowano w czterech pracach i wynosiła ona od 13 do 20 mies. Czas do progresji oceniany w jednej pracy wynosił 3,7 mies. Korzystając z kryteriów WHO stwierdzono, że odpowiedź całkowitą uzyskiwało średnio 2% chorych, częściową 28%, chorobę stabilną 26%, natomiast do progresji dochodziło u 35%.

Zarówno w badaniach dla PZB, jak również IFD-HD wyniki raportowano w podziale na podgrupy wyodrębnione z uwagi na podtyp histologiczny. W podgrupie chorych z mięsakiem gładkokomórkowym żaden z pacjentów nie osiągnął całkowitej odpowiedzi na leczenie, zarówno w badaniu dla PZB, jak i w pracach dla IFD-HD. Odpowiedź częściowa wystąpiła u 2,4% pacjentów leczonych PZB oraz u 0 do 29% (średnio 7%) chorych stosujących IFD-HD. Chorobę stabilną

raportowano u 42% pacjentów leczonych PZB oraz 14 do 44% (średnio 26%) otrzymujących IFD-HD. W grupie PZB progresja choroby wystąpiła u 51% pacjentów, z kolei w grupie IFD-HD wahała się w granicach 43% do 82% (średnio 63%) Całkowitą remisję choroby obserwowano natomiast w subpopulacji chorych z mięsakiem maziówkowym u 2% pacjentów leczonych IFD-HD (ocena na podstawie prawidłowego wyniku biopsji, pomimo nieprawidłowości w diagnostyce obrazowej). Odpowiedź częściowa w podgrupie SVS wystąpiła u 14% pacjentów w grupie leczonej PZB i od 22% do 75% (średnio 41%) w pracach dla IFD-HD. U pacjentów z mięsakiem maziówkowym leczonych PZB częstość raportowania choroby stabilnej oraz progresji choroby była zbliżona i wynosiła 35% i 38%, wśród chorych leczonych IFD-HD było to (zarówno dla choroby stabilnej jak i progresji) 0 do 25% (średnio 13%)

Tabela 41.
Zestawienie wyników skuteczności dla PZB i IFD-HD raportowane w badaniach nRCT – populacja ogólna

Interwencja	Badanie	Odpowiedź na leczenie: n/N (%)					Mediana PFS w mies. ^a	PFR: n/N (%)		Mediana TTP w mies. ^a	Mediana OS w mies. ^a
		Kryteria	CR	PR	SD	PD		3 mies.	6 mies.		
PZB	Sleijfer 2009	RECIST	0/142 (0)	9/142 (6)	49/142 (36)	70/142 (51)	bd (2,6-5,4)	57/138 (41)	bd	bd	bd (6,6-11,8)
	Cerny 1999	WHO ^b	0/19 (0)	9/19 (47)	2/19 (11)	5/19 (26)	bd	bd	bd	bd	9,8 (0,5-40,3)
IFD-HD	Le Cesne 1995	WHO	0/36 (0)	12/36 (33)	7/36 (19)	17/36 (47)	bd	bd	bd	bd	20 (6-91+)
	Nielsen 2000	WHO	0/25 (0)	3/25 (12)	5/25 (20)	13/25 (52)	bd	bd	bd	3,7	13,7 ^c
	Palumbo 1997	WHO	1/38 (3)	14/38 (37)	17/38 (45)	6/38 (16)	bd	bd	bd	bd	13 (6-30)
	Patel 1997	WHO ^b	2/37 (5)	5/37 (14)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
	Średnia	nd	3/155 (2)	43/155 (28)	31/118 (26)	41/118 (35)	nd	nd	nd	nd	nd

a) mediana oraz (zakres lub SD) lub [95%CI]

b) w badaniu nie sprecyzowano kryteriów oceny, kryteria zbliżone do kryteriów WHO

c) wynik populacji łącznej (niezależnie od stosowania wcześniejszej chemioterapii); N = 114.

Tabela 42.
Zestawienie wyników skuteczności poszczególnych interwencji w terapii MTM raportowane w badaniach nRCT – podgrupy wg typu histologicznego

Interwencja	Badanie	Odpowiedź na leczenie: n/N (%)					Mediana PFS w mies. ^a	PFR: n/N (%)		Mediana TTP w mies. ^a	Mediana OS w mies. ^a
		Kryteria	CR	PR	SD	PD		3 mies.	6 mies.		
LMS											
PZB	Sleijfer 2009	RECIST	0/41 (0)	1/41 (2)	17/41 (42)	21/41 (51)	3 [2,8; 5,6]	18/41 (44)	bd	bd	11,6 [10,4; 17,9]
	Cerny 1999	WHO ^b	0/7 (0)	2/7 (29)	1/7 (14)	3/7 (43)	bd	bd	bd	bd	bd
IFD-HD	Le Cesne 1995	WHO	0/11 (0)	0/11 (0)	2/11 (18)	9/11 (82)	bd	bd	bd	bd	bd
	Nielsen 2000 ^d	WHO	0/38 (0)	2/38(5)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
	Palumbo 1997	WHO	0/9 (0)	0/9 (0)	4/9 (44)	5/9 (55)	bd	bd	bd	bd	bd
	Patel 1997	WHO ^b	0/5 (0)	1/5 (20)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd

Interwencja	Badanie	Odpowiedź na leczenie: n/N (%)					Mediana PFS w mies. ^a	PFR: n/N (%)		Mediana TTP w mies. ^a	Mediana OS w mies. ^a
		Kryteria	CR	PR	SD	PD		3 mies.	6 mies.		
	Średnia	nd	0/70 (0)	5/70 (7)	7/27 (26)	17/27 (63)	bd	bd	bd	nd	nd
SVS											
PZB	Sleijfer 2009	RECIST	0/37 (0)	5/37 (14)	13/37 (35)	14/37 (38)	5,4 [2,7; 6,4]	18/37 (49)	bd	bd	10,2 [7,6; 13,3]
	Cerny 1999	WHO ^b	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
	Le Cesne 1995	WHO	0/4 (0)	3/4 (75)	0/4 (0)	1/4 (25)	bd	bd	bd	bd	bd
IFD-HD	Nielsen 2000 ^d	WHO	0/22 (0)	8/22 (36)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
	Palumbo 1997	WHO	0/4 (0)	3/4 (75)	1/4 (25)	0/4 (0)	bd	bd	bd	bd	bd
	Patel 1997	WHO ^b	2/9 ^c (22)	2/9 (22)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
	Średnia	nd	2/39 (5)	16/39 (41)	1/8 (13)	1/8 (13)	bd	bd	bd	nd	nd

a) mediana oraz (zakres lub SD) lub [95%CI]

b) w badaniu nie sprecyzowano kryteriów oceny, kryteria zbliżone do kryteriów WHO

c) pCR

d) wyniki zarówno dla pacjentów wcześniej nieleczonych, jak i po uprzedniej chemioterapii

8.2. Jakość życia

Brak danych odnośnie wpływu GEM + DCL oraz IFD-SD na jakość życia uniemożliwia przeprowadzenie porównawczej oceny wpływu poszczególnych interwencji na tę domenę efektów terapeutycznych. Ocenę jakości życia pacjentów leczonych PZB przedstawiono w dokumencie głównym [44].

8.3. Bezpieczeństwo terapii

Wyniki raportowane w badaniach RCT

Z uwagi na znaczne rozbieżności w działaniach niepożądanych, raportowanych w poszczególnych pracach, porównawcze zestawienie wyników możliwe było wyłącznie dla pojedynczych zdarzeń. Z tego względu przedstawiona poniżej ocena porównawcza nie jest kompleksowa, a jedynie pokazuje zdarzenia niepożądane wspólne dla PZB i komparatorów. Szczegółowe informacje na temat AEs obserwowanych podczas terapii PZB przedstawiono w dokumencie głównym [44], zaś dla GEM + DCL oraz IFD-SD w Rozdz. 6.2 oraz 6.3, odpowiednio.

Dla żadnej z ocenianych opcji nie wykazano znamienych statystycznie różnic względem grupy kontrolnej w odniesieniu do zdarzeń hematologicznych. Nieprawidłowy poziom hemoglobiny (w stopniu 3. lub 4.) obserwowano najczęściej u pacjentów leczonych IFD w dawce $3 \text{ g/m}^2 \times 3\text{d}$ (20%) oraz IFD w dawce $5 \text{ g/m}^2 \times 1\text{d}$ (15%), a także w grupie GEM + DCL (7%). W badaniu oceniającym PZB raportowano wyłącznie nieprawidłowy poziom hemoglobiny sklasyfikowany jako SAE, który stwierdzono u 3% pacjentów (Tabela 43).

W odniesieniu do pozostałych zdarzeń niepożądanych, wspólnych dla wszystkich ocenianych opcji, w ramieniu PZB znamienne statystycznie częściej niż w grupie kontrolnej obserwowano bóle mięśniowe, nudności, a także zmęczenie (zarówno ogółem, jak i w stopniu 3. i 4.). Dla komparatorów różnice względem ramienia referencyjnego nie były dla tych zdarzeń istotne statystycznie, przy czym należy pamiętać, że PZB porównywano względem BSC, podczas gdy w grupach kontrolnych badań dla pozostałych terapii stosowano aktywne terapie (Tabela 43).

Tabela 43.
Podsumowanie działań niepożądanych raportowanych w badaniach RCT dla PZB i komparatorów z podziałem na stopnie nasilenia

Punkt końcowy	St.	PZB vs BSC				GEM + DCL vs GEM				IFD 5g/m ² x 1 d vs IFD 3g/m ² x 3 d			
		GB (%) N = 239	GK (%) N = 123	RR [95%CI]	NNH [95%CI]	GB (%) N = 73	GK (%) N = 49	RR [95%CI]	NNT [95%CI]	GB (%) N = 36	GK (%) N = 40	RR [95%CI]	NNT [95%CI]
Wpływ na układ krwiotwórczy													
Nieprawidłowy poziom hemoglobiny	3-4	bd	bd	bd	ND	bd	bd	bd	ND	6	20	0,28 [0,06; 1,22]	NS
	3	bd	bd	bd	ND	7	13	0,56 [0,18; 1,73]	NS	3	15	0,19 [0,02; 1,47]	NS
	4	bd	bd	bd	ND	bd	bd	bd	ND	3	5	0,56 [0,05; 5,87]	NS
	SAE	3	1	2,06 [0,44; 9,55]	NS	bd	bd	bd	ND	bd	bd	bd	ND
Pozostałe AEs													
Bóle mięśniowe	1-4	23	9	2,62 [1,43; 4,82]	6 [4; 14]	bd	bd	bd	ND	bd	bd	bd	ND
	3	bd	bd	bd	ND	8 ^b	2 ^b	4,03 [0,50; 32,43]	NS	bd	bd	bd	ND
Nudności	1-4	54	28	1,95 [1,43; 2,66]	3 [2; 6]	bd	bd	bd	ND	bd	bd	bd	ND
	3-4	3	2	2,06 [0,44; 9,55]	NS	bd	bd	bd	ND	8 ^a	18 ^a	0,48 [0,13; 1,70]	NS
	3	3	2	2,06 [0,44; 9,55]	NS	bd	bd	bd	ND	9 ^a	15 ^a	0,56 [0,15; 2,06]	NS
	4	0	0	0 vs 0	ND	bd	bd	bd	ND	0 ^a	2 ^a	0,37 [0,02; 8,79]	NS
Zmęczenie	1-4	65	49	1,33 [1,08; 1,63]	6 [3; 18]	bd	bd	bd	ND	bd	bd	bd	ND
	3-4	13	6	2,28 [1,03; 5,05]	13 [7; 72]	16	8	2,01 [0,69; 5,88]	NS	bd	bd	bd	ND

a) nudności lub wymioty

b) bóle mięśniowe lub osłabienie mię

Wyniki raportowane w badaniach nRCT

W populacji leczonej PZB nieco rzadziej niż w populacji leczonej IFD-HD dochodziło do przerwania leczenia na skutek wystąpienia działań niepożądanych (6% vs 10%). Zgony związane z leczeniem raportowano jedynie w badaniach dla IFD-HD (1%) (Tabela 44).

Tabela 44.
Zestawienie wyników dla działań niepożądanych ogółem raportowanych w badaniach nRCT

Punkt końcowy	PZB		IFD-HD	
	Liczba badań	Stopień 1.–5. (%)	Liczba badań	Stopień 1.–5. (%)
AEs wymagające przerwania terapii	1	6	2	10
Zgon związany z leczeniem	0	bd	5	1

W analizowanych badaniach dla IFD-HD do najczęściej występujących działań niepożądanych należały zaburzenia o podłożu hematologicznym. Znaczna część pacjentów doświadczyła poważnych (w stopniu 3.-4.) zdarzeń związanych z występowaniem leukopenii (85%), neutropenii (70%), anemii (25%) oraz trombocytopenii (14%). W badaniu dla PZB częstość tych zdarzeń była zdecydowanie mniejsza nie przekraczała 4% (anemia, neutropenia).

Zarówno w badaniu dla PZB jak i w pracach dla IFD-HD obserwowano niekorzystny wpływ terapii na objawy ze strony przewodu pokarmowego, takie jak wymioty oraz nudności, które w stopniu poważnym występowały częściej w przypadku leczenia IFD-HD (11% i 14%, odpowiednio) niż podczas terapii PZB (0% i 1%, odpowiednio; Tabela 45).

Tabela 45.
Zestawienie wyników dla szczegółowych działań niepożądanych raportowanych w badaniach nRCT

Punkt końcowy	PZB			IFD-HD		
	Liczba badań	Stopień 3.–4. (%)	Stopień 1.–4. (%)	Liczba badań	Stopień 3.–4. (%)	Stopień 1.–4. (%)
Wpływ na układ krwiotwórczy						
Anemia	1	4%	75%	2	25%	bd
Leukopenia	1	1%	42%	1	85%	bd
Neutropenia	1	4%	32%	3	70%	bd
Trombocytopenia	1	1%	10%	2/1	14%	18%
Pozostałe AEs						
Białkomocz	1	0%	51%	0/2	bd	22%
Nudności	1	1%	36%	1	14%	bd
Wymioty	1	0%	24%	1	11%	bd

9. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano dodatkowych danych pozwalających na szerszą ocenę profilu bezpieczeństwa ifosfamidu oraz gemcytabiny stosowanej z lub bez docetakselu (dane dla pazopanibu przedstawiono w dokumencie głównym). Poszukiwano zarówno alertów wydanych przez agencje odpowiedzialne za monitorowanie bezpieczeństwa leków po ich dopuszczeniu do obrotu, jak również dodatkowych informacji z zakresu bezpieczeństwa terapii, których nie dostarczają włączone do analizy klinicznej badania.

9.1. Informacje ze stron FDA, MHRA, EMA i URPL

Przeprowadzono przeszukanie stron internetowych agencji: EMA (*European Medicines Agency*), FDA (*Food and Drug Administration*), MHRA (*Medicines and Healthcare products Regulatory Agency*) oraz polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych (URPL).

Na stronach internetowych agencji ds. leków nie zidentyfikowano żadnych alertów dotyczących bezpieczeństwa stosowania gemcytabiny oraz ifosfamidu.

Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania pazopanibu odnalezione w toku przeszukania stron internetowych agencji przedstawiono w osobnym dokumencie, w którym dokonano porównania pazopanibu z trabektedyną. [44]

9.2. Dodatkowe dane z zakresu bezpieczeństwa terapii

Z informacji zawartych w ChPL wynika, że do działań niepożądanych charakterystycznych dla gemcytabiny należy toksyczność hematologiczna, a ifosfamidu – encefalopatia oraz nefrotoksyczność. Dane raportowane w badaniach włączonych do analizy klinicznej pozwalają na ocenę wpływu terapii gemcytabiną na funkcjonowanie układu krwiotwórczego, a w przypadku ifosfamidu - na funkcje układu moczowego. W żadnej ze zidentyfikowanych prac nie raportowano natomiast danych właściwych dla oceny ryzyka encefalopatii związanej ze stosowaniem ifosfamidu. Z tego względu poszerzoną analizę bezpieczeństwa ukierunkowano na identyfikację prac pozwalających na ocenę tego zjawiska.

9.2.1. Ocena ryzyka encefalopatii

Dokonano uzupełniającego przeszukania źródeł informacji medycznej, w tym MEDLINE, ASCO oraz ESMO, a także sieci Internet ukierunkowanego na odnalezienie danych odnośnie wpływu stosowania IFD na ryzyko wystąpienia zaburzeń układu nerwowego, w szczególności encefalopatii.

Łącznie odnaleziono 5 badań oceniających profil bezpieczeństwa IFD w tym zakresie:

- David 2005 [61]
- Pelgrims 2000 [62]
- Rieger 2004 [63]
- Sweiss 2008 [64]
- Tajino 2010 [65]

Wszystkie wymienione prace to analizy retrospektywne, przeprowadzone w populacji pacjentów leczonych ifosfamidem (zarówno w monoterapii, jak i w schematach skojarzonych), których celem było określenie częstości występowania encefalopatii podczas terapii IFD, jak również określenie czynników ryzyka wystąpienia tego rodzaju zdarzeń niepożądanych. W czterech badaniach deklarowano konsekwentny dobór próby (David 2005, Pelgrims 2000, Rieger 2004, Tajino 2010). W każdej z prac analizie poddano dane zbierane w pojedynczych ośrodkach medycznych. W celu zidentyfikowania czynników ryzyka zaburzeń ze strony układu nerwowego, porównywano charakterystyki pacjentów stosujących IFD, u których wystąpiły objawy encefalopatii oraz pacjentów bez tych zaburzeń, stanowiących grupę kontrolną.

Wielkość populacji w poszczególnych badaniach była zróżnicowana i wahała się od 19 pacjentów w badaniu Sweiss 2008 do 237 w pracy David 2005. Populacja docelowa była zróżnicowana pod względem typu nowotworu. W badaniu David 2005 dominującym typem nowotworu był MTM (44%), chłoniak (16%), rak głowy/szyi (9%) oraz rak szyjki macicy (8%), w pracy Pelgrims 2000 - MTM (32%), rak płuc (17%) oraz rak szyjki macicy (13%), z kolei w badaniu Rieger 2004 – MTM zdiagnozowano u 55% pacjentów, chłoniaka nieziarnicznego u 17%. W jednym z badań uczestniczyli pacjenci wyłącznie z MTM (Sweiss 2008), w jednej z MTM lub MTK (Tajino 2010). W większości nie podano danych umożliwiających identyfikację odsetka pacjentów stosujących IFD-SD oraz IFD-HD. Wyjątkiem była praca Sweiss 2008 ukierunkowana wyłącznie na ocenę ryzyka encefalopatii podczas terapii IFD-HD oraz praca Rieger 2004, w której IFD-HD stosowała nieco ponad połowa leczonych. Charakterystykę populacji analizowanych w poszczególnych pracach przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 46).

Tabela 46.
Charakterystyka populacji w badaniach oceniających występowanie encefalopatii podczas terapii IFD

Badanie	N	Wiek [lata] ^a	Mężczyźni [%]	Wcześniejsza chemioterapia [%]	Pacjenci z MTM [%]	Dawka IFD
David 2005	237	50 (16,3)	41	bd	44	2,3 g/m ² (1,4) ^{ab} / 2,5 g/m ² (1,1) ^{ac}
Pelgrims 2000	52	52 (16-77)	bd	bd	32	3-5 g/m ² co 3 tyg. (t.skojarzona) 12 g/m ² co 4 tyg. (monoterapia)
Rieger 2004	60	47,5 (19-74)	53	bd	55	2,8 g (1,2-10,6) ^{ad}
Tajino 2010	61	32 (7-67)	57	49 ^g	100	7,5 g/m ² (5-16) ^{af}
Sweiss 2008	19	42,6 (16,3)	47	16	100	2 g/m ² (1,0-2,5) co 12 godz. przez 3-5 dni ^e

a) średnia (SD) lub mediana (zakres); b) pacjenci bez objawów encefalopatii; c) pacjenci z encefalopatią; d) dawka całkowita; 2,8 g pacjenci bez objawów encefalopatii, 2,9 g pacjenci z encefalopatią; e) IFD-HD; f) mediana dawki IFD u pacjentów bez encefalopatii 7,5 g/m² i 9,5 g/m² dla pacjentów z encefalopatią; g) w publikacji podano informacje wyłącznie o wcześniejszej terapii cisplatyną.

Częstość występowania i stopień nasilenia encefalopatii

Encefalopatia związana z terapią opartą na IFD obserwowana była u 16-42% pacjentów, w zależności od badania. Łącznie objawy raportowano u 91 pacjentów na 429 leczonych (21%). Wśród części pacjentów raportowano więcej niż jeden epizod encefalopatii. W dwóch pracach objawy encefalopatii ustępowały średnio po 41-42 godzinach, w pracy Tajino 2010 zanik objawów obserwowano średnio po 74,7 godz.. Średnio u 33% pacjentów raportowane epizody encefalopatii skutkowały koniecznością przerwania terapii (Tabela 47).

Tabela 47.
Wyniki dotyczące częstości występowania encefalopatii

Badanie	Liczebność próby	Pacjenci z encefalopatią n (%)	Pacjenci z >1 epizodem n (%)	Czas trwania objawów [godz.] ^a	Przerwanie terapii IFD n (%)
David 2005	237	38 (16)	7 (18,4)	bd	11 (29)
Pelgrims 2000	52	12 (23)	2 (17) ^b	41 (12-72)	0 (0)
Rieger 2004	60	16 (27)	7 (44) ^c	bd	bd
Tajino 2010	61	17 (31)	bd	74,7 (47,3)	bd
Sweiss 2008	19	8 (42)	5 (63)	42	8 (100)
Łącznie	429	91 (21)	21 (28)	nd	19 (33)

a) średnia \pm SD lub zakres.; b) max 2 /pacjenta; c) max 6 /pacjenta

Najczęstsze objawy encefalopatii zaprezentowane w badaniach to: dezorientacja (*confusion*), drganie mięśni, halucynacje, senność (Tabela 48). W pracy Sweiss 2008 u 50% pacjentów wystąpiły ogólnie ujęte zaburzenia psychiatryczne.

Objawy encefalopatii miały w przeważającej części charakter umiarkowany (stopień 2) lub silny (stopień 3). Raportowane były jednak również przypadki zgonów związanych z encefalopatią. W badaniu David 2005 w grupie osób z zaburzeniami układu nerwowego wystąpiły 4 zgony, natomiast w pracy Tajino 2010 – 1.

Tabela 48.
Najczęstsze objawy encefalopatii będącej następstwem terapii IFD

Badanie	David 2005 ^a	Pelgrims 2000	Rieger 2004	Tajino 2010 ^b	Sweiss 2008
Afazja	2,2%	bd	bd	bd	bd
Dezorientacja	88%	bd	bd	62%	87,5%
Drganie mięśni	8,8%	bd	bd	bd	37,5%
Dyzartia	2,2%	bd	bd	bd	bd
Halucynacje/Psychozy	29%	bd	bd	24%	25%
Letarg/senność	bd	bd	bd	48,3%	62,5%
Mimowolne ruchy	bd	bd	bd	10,3%	bd
Neuropatia czuciowa	bd	bd	bd	10,3%	bd
Neuropatia ruchowa	bd	bd	bd	3,5%	bd

Badanie	David 2005 ^a	Pelgrims 2000	Rieger 2004	Tajino 2010 ^b	Sweiss 2008
Niepokój	bd	bd	bd	38%	bd
Nietrzymanie moczu	8,8%	bd	bd	bd	12,5%
Podwójne widzenie	2,2%	bd	bd	bd	bd
Porażenie ukł. nerwowego	2,2%	bd	bd	bd	bd
Wstrząs (seizure)	bd	bd	bd	3,4%	bd
Zaburzenia osobowości	bd	bd	bd	3,4%	bd
Zaburzenia psychiatryczne	bd	bd	bd	bd	50%

a) odsetek liczby podań IFD; b) odsetek cykli IFD

Tabela 49.
Nasilenie objawów encefalopatii wg kryteriów NCI

Badanie	Stopień nasilenia encefalopatii (% pacjentów z encefalopatią)			
	1	2	3	4
David 2005	bd	bd	bd	bd
Pelgrims 2000	0%	33%	58%	8%
Rieger 2004	25%	12,5%	43,8%	18,8%
Tajino 2010	bd	62% ^a	34,5% ^a	0% ^a
Sweiss 2008	0%	25%	75%	0%

a) odsetek cykli IFD

Czynniki ryzyka

W badaniu David 2005 pacjenci, u których wystąpiła encefalopatia charakteryzowali się nieco wyższym, chociaż w granicach normy, poziomem kreatyniny w osoczu oraz niższym poziomem albumin w porównaniu z grupą kontrolną bez objawów encefalopatii ($p < 0,05$). Obniżenie poziomu albumin, jak również hemoglobiny i bilirubiny wśród pacjentów z encefalopatią obserwowano również w badaniu Sweiss 2008. W innych pracach nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic odnośnie poziomu albumin oraz kreatyniny pomiędzy pacjentami z encefalopatią oraz bez jej objawów. Tajino i wsp. wykazali, że czynnikiem ryzyka wystąpienia encefalopatii u osób leczonych IFD może być wcześniejsza terapia lekami nefrotoksycznymi, takimi jak cisplatyna. Ryzyko u pacjentów otrzymujących uprzednio cisplatynę było istotnie statystycznie wyższe w porównaniu z pacjentami nieotrzymującymi wcześniej takiej terapii ($p < 0,0001$). [65]

Nie potwierdzono związku pomiędzy występowaniem encefalopatii a dawką IFD. W badaniu Tajino 2010 średnia dawka IFD u pacjentów z zaburzeniami ze strony układu nerwowego była wyższa ($9,5 \text{ g/m}^2$) niż u pozostałych ($7,5 \text{ g/m}^2$), jednakże różnica dawek nie osiągnęła progu istotności statystycznej ($p = 0,055$). Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, że encefalopatia w stopniu ≥ 3 występowała jedynie u pacjentów, którzy otrzymali IFD w dawce wyższej wynoszącej $>9 \text{ g/m}^2$. Podobnie w pracach David 2005 oraz Rieger 2008 dawkowanie IFD u pacjentów z encefalopatią była nieco wyższe niż u pozostałych osób (średnia dawka $2,5 \text{ g/m}^2$ vs $2,3 \text{ g/m}^2$ oraz mediana dawki

całkowitej 2,9 vs 2,8 g, odpowiednio), jednak różnice te nie były istotne statystycznie ($p = 0,35$ oraz $p = 0,74$, odpowiednio). W analizowanych pracach nie potwierdzono także istotnego statystycznie wpływu innych badanych czynników, takich jak wiek, płeć, stan sprawności, stopień zaawansowania i umiejscowienie nowotworu, wielkość guza czy stosowanie innych chemioterapeutyków.

10. OPRACOWANIA WTÓRNE

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej nie odnaleziono wiarygodnych opracowań wtórnych (przeglądy systematyczne z/bez metaanaliz), ukierunkowanych na ocenę efektywności klinicznej ocenianych interwencji (GEM ± DCL oraz IFD) w terapii MTM.

11. WNIOSKI KOŃCOWE

Wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej wskazują, że **PZB jest jedynym spośród ocenianych interwencji lekiem o udowodnionej, w badaniach RCT III fazy, skuteczności w terapii drugiej i kolejnych linii wybranych typów histologicznych zaawansowanego MTM (m. in. mięsaka gładkokomórkowego, mięsaka maziówkowego oraz innych typów)**. PZB pozwala osiągnąć istotne statystycznie wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby, redukując jednocześnie odsetek pacjentów, u których choroba przeszła w stadium postępujące. W trakcie terapii tym lekiem obserwowano także znamienne statystycznie zwiększenie prawdopodobieństwa, że pacjent osiągnie stabilizację choroby.

Efektywność kliniczną pozostałych terapii oceniano wyłącznie w fazie II badań RCT zaprojektowanych dla porównania GEM + DCL vs GEM oraz IFD-SD w dwóch różnych schematach dawkowania. **W żadnym przypadku komparatorów nie porównywano zatem względem BSC, co uniemożliwia wykazanie ich skuteczności w MTM.** Dostępne dane sugerują, że schemat skojarzony GEM + DCL cechuje się przewagą nad monoterapią GEM w populacji zróżnicowanej w zakresie typów histologicznych (wydłużona mediana przeżycia wolnego od progresji oraz przeżycia całkowitego), ale w monotypie mięsaka gładkokomórkowego obserwowano odwrotną tendencję. Jednocześnie analiza danych dla IFD-SD nie pozwala na jednoznaczne wykazanie przewagi, któregośkolwiek ze schematów w odniesieniu do czasu do progresji choroby czy przeżycia całkowitego, jedynie w zakresie odsetka pacjentów z chorobą stabilną oraz odsetka z progresją choroby przewagę nad schematem 1x5 g wykazywał schemat 3x3g.

Efektywność kliniczna IFD-HD w terapii zaawansowanego MTM oceniana była wyłącznie w niskiej jakości badaniach nRCT bez grupy kontrolnej. Jednocześnie w żadnym badaniu nie raportowano ważnego parametru PFR, który jest powszechnie przyjętym wyznacznikiem tego czy terapie można uznać za aktywną. Badania te ukierunkowane były przede wszystkim na ocenę odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie i nie raportowały również danych dla przeżycia wolnego od progresji choroby. Odpowiedź na leczenie uzyskiwali przede wszystkim chorzy z mięsakiem maziówkowym (średnio 46% leczonych), natomiast w grupie LMS odsetek odpowiedzi na leczenie był znikomy (średnio 7%).

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że w trakcie terapii PZB najczęściej obserwowano dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego oraz wzrost aktywności markerów wątrobowych, a także nadciśnienie tętnicze, spadek LVEF oraz incydenty zakrzepowo-zatorowe, przy czym większość z nich była skutecznie kontrolowana farmakologicznie. Do zdarzeń niepożądanych raportowanych najczęściej w trakcie zarówno terapii GEM ± DCL, jak również IFD-SD i IFD-HD należały zaburzenia hematologiczne, w tym zaburzenia poziomu płytek krwi, neutrofilii oraz hemoglobiny w stopniu poważnym (3-4 wg NCI). Analiza bezpieczeństwa w przypadku IFD-HD wykazała ponad to, że do

najczęściej raportowanych podczas terapii IFD-HD AEs w stopniu 3. i 4. należały: zmęczenie (41% pacjentów) oraz infekcje (19% pacjentów, 15% cykli). Lek ten związany jest także z zaburzeniami ze strony przewodu pokarmowego. Dane raportowane w badaniach nRCT wskazują, że zdarzenia o przebiegu poważnym raportowane w trakcie terapii IFD-HD występowały u 11% dla wymiotów oraz 14% dla nudności, podczas gdy analiza częstości tych samych zdarzeń w badaniu nRCT dla PZB wykazała, że poważne wymioty nie były raportowane, a poważne nudności wystąpiły u 1% chorych. Poszerzona analiza bezpieczeństwa wykazała również, że terapia ifosfamidem (bez względu na dawkę) obarczona jest ryzykiem powikłań ze strony układu nerwowego, w tym encefalopatii, która w skrajnych przypadkach może zakończyć się zgonem.

12. OGRANICZENIA

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować mając na uwadze istnienie ograniczeń, które napotkano podczas opracowywania analizy klinicznej:

1. Brak badań bezpośrednio porównujących PZB z komparatorami (GEM + DCL oraz IFD-SD i IFD-HD).
2. Znaczna niejednorodność włączonych do analizy badań w obszarze populacji a przede wszystkim w odniesieniu do interwencji stosowanych w grupach kontrolnych, uniemożliwia przeprowadzenie porównania pośredniego.
3. Dane dotyczące efektywności klinicznej leków pochodzące z poprawnie zaprojektowanych randomizowanych badań III fazy dostępne były wyłącznie dla PZB. Dla GEM oraz dla IFD w dawce standardowej efektywność kliniczną oceniano w randomizowanych badaniach fazy II. Badania te charakteryzowały się ograniczeniami metodologicznymi, w tym między innymi: brakiem zaślepienia, niejasnym ukryciem kodu alokacji (poza jedną pracą), które obniżają wiarygodność dowodową uzyskanych rezultatów.
4. Schematy GEM + DOC oraz IFD-SD oceniano wprawdzie w badaniach RCT, aczkolwiek w grupie kontrolnej stosowano inne aktywne terapie, o niepotwierdzonej skuteczności.
5. W przypadku IFD w dawce wysokiej dane dotyczące efektywności klinicznej pochodzą z nierandomizowanych badań fazy II bez grupy kontrolnej, zatem dla tego leku w ogóle nie ma danych umożliwiających ocenę porównawczą.
6. Część badań przeprowadzono w populacji mieszanej pod względem wcześniejszej chemioterapii (Cerny 1999, Nielsen 2000). We wspomnianych pracach nie raportowano osobnych wyników analizy bezpieczeństwa dla pacjentów po uprzedniej chemioterapii, a jedynie wyniki łączne.
7. W odnalezionych badaniach analizę bezpieczeństwa prezentowano w odmienny sposób - w części badań raportowano odsetek pacjentów z działaniami niepożądanymi, w części odsetek cykli, podczas których obserwowano AE.

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

Tabela 51.
Wyniki wyszukiwania w bazie EMBASE

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

█	██████████	█
█	█	█
█	██████████	█
█	█	█
█	█	█
█	██████████	█
█	█	█
█	██████████	█
█	█	█
█	██████████	█
█	██████████	█
█	██████████	█
█	██████████	█
█	██████████	█
█	██████████	█
█	██████████	█
█	██████████	█
█	██████████	█
█	██████████	█
█	██████████	█
█	██████████	█

13.2. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań włączonych do analizy klinicznej

13.2.1. Badania RCT

Charakterystę badania dla PZB (PALETTE) przedstawiono w dokumencie głównym. [44]

Tabela 53.
Charakterystyka badania van Oosterom 2002

van Oosterom 2002	
Randomizowana próba kliniczna fazy II dla porównania IFD 3 x 3 g i IFD 1 x 5 g w terapii zaawansowanego MTM	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek: 15-75 lat 2. Potwierdzony histologicznie mięsak tkanek miękkich (za wyjątkiem podtypów wymienionych poniżej) 3. MTM w stadium nieoperacyjnym w trakcie nawrotu lub w stadium przerzutowym 4. Choroba mierzalna z progresją w ciągu 6 tyg. przed terapią 5. Minimalne wymiary zmian mierzalnych: $\geq 2,0$ cm dla przerzutów w obrębie płuc – pomiar za pomocą RTG, $\geq 2,5$ cm dla powierzchniowych węzłów chłonnych, $\geq 2,5$ cm dla przerzutów skórnych i podskórnych, $\geq 2,5$ cm dla przerzutów do węzłów chłonnych w śródpiersiu oraz w przestrzeni zaotrzewnowej – pomiar za pomocą CT, $\geq 2,5$ cm dla przerzutów do wątroby – pomiar za pomocą CT 6. Wynik 0-2 w skali sprawności wg WHO 7. Grupa A (I linia leczenia): Brak wcześniejszej chemioterapii^a lub Grupa B (II linia leczenia): pacjenci otrzymujący wcześniej terapię antracyklinami: doksorubicynę 75 mg/m² lub epirubicynę 150 mg/m². Grupa B: minimum 3 tyg. od ostatniego przyjętego cyklu chemioterapii 8. Prawidłowe funkcjonowanie nerek, wątroby oraz szpiku kostnego 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Przerzuty do centralnego układu nerwowego 2. Obecność innych nowotworów złośliwych (z wyjątkiem raka szyjki macicy właściwie kontrolowanego <i>in situ</i> lub podstawnokomórkowego raka skóry) 3. Jednoczesne naświetlanie zmian nowotworowych kwalifikujących się do terapii (dopuszczano stosowanie radioterapii w innych niż indeksowane guzach nowotworowych) 4. Ciężkie choroby, w tym choroby układu krążenia, psychozy

van Oosterom 2002					
Kwalifikowane typy histologiczne		Wykluczane typy histologiczne			
<i>Mięsak gładkokomórkowy, tłuszczakomięsak, mięsak maziówkowy, włókniakomięsak fibrohistiocytarny, niesklasyfikowane i pozostałe typy histologiczne inne niż określone w kryteriach wykluczenia</i>		<i>Mięsak Ewinga, typ zarodkowy mięsaka prążkowanokomórkowego, międzybłoniak, chrząstniakomięśniak, mięsak kościopochodny, nerwiak płodowy, przyzwojniak.</i>			
Oceniane punkty końcowe					
Przeżycie całkowite (OS), odpowiedź na leczenie wg WHO* (CR, PR, SD, PD), czas do progresji (TTP), bezpieczeństwo (wg kryteriów WHO), czas trwania odpowiedzi, przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)					
* pacjentów kwalifikowano do oceny odpowiedzi, jeżeli otrzymali przynajmniej dwa cykle terapii					
Charakterystyka populacji					
Cecha populacji	IFD-SD: 5 g/m ²	IFD-SD: 9 g/m ²	Łącznie	Różnica między gr.	
Liczba pacjentów	36	40	76	ND	
Wiek w latach: mediana (zakres)	51 (24-75)	50 (22-73)	50 (22-75)	NS	
Liczba mężczyzn: n (% pacjentów)	16 (44)	20 (50)	36 (47)	NS	
Stopień zaawansowania choroby: n (% pacjentów)	Rozsiana			NS	
	Przerzuty do płuc	19 (53)	21 (53)		40 (53)
	Przerzuty do wątroby	8 (22)	8 (20)		16 (21)
	Inne	17 (47)	17 (43)		34 (45)
	Lokalnie zaawansowane	18 (50)	18 (45)	36 (47)	
Stopień zaawansowania histologicznego: n (% pacjentów)	1	bd	bd	ND	
	2	bd	bd		
	3	bd	bd		
Stan sprawności wg WHO: n (% pacjentów)	0	10 (28)	15 (38)	25 (33)	bd
	1	26 (72)	25 (63)	51 (67)	bd
	2	0 (0)	0 (0)	0 (0)	ND
Podgrupy wg typu histologicznego: n (% pacjentów)	LMS	17 (47)	17 (43)	34 (45)	bd
	LIP	5 (14)	5 (13)	10 (13)	
	SVS	2 (6)	3 (8)	5 (7)	
	Inne	12 (33)	15 (38)	27 (36)	
Wcześniejsze linie leczenia w chorobie rozsianej (zakres)	≤1	≤1	ND	ND	
Wcześniejsza chemioterapia: n (% pacjentów)	Łącznie	36 (100)	40 (100)	76 (100)	bd
	Adjuwantowa	9 (25)	9 (23)	18 (24)	
	MD	26 (72)	31 (78)	57 (75)	
	Obie	1 (3)	0 (0)	1 (11)	
Wcześniejsze terapie: n (% pacjentów)	ANT	36 (100)	40 (100)	76 (100)	bd
Interwencja i komparator					

van Oosterom 2002	
Schemat badania	IFD-SD 5 g/m ² vs IFD-SD 9 g/m ² Schemat 1:1; układ grup równoległych
Interwencje	W obu ramionach stosowano IFD w dawkach standardowych IFD w dawce 3 g/m ² raz na dobę podawany w 4-godzinnej infuzji przez 3 kolejne dni (całkowita dawka 9 g/m ²) lub IFD w dawce 5 g/m ² podawany w 24-godzinnej infuzji, oba cykle powtarzane co 3 tygodnie Każdy pacjent otrzymywał minimum dwa podania, chyba że doszło do nagłej progresji choroby. Terapię kontynuowano do dwóch cykli w przypadku osiągnięcia CR lub do momentu progresji w przypadku PR lub SD
Kointerwencje	Mesna w dawce 600 mg/m ² przed podaniem IFD, stosowana we wlewie. Dawka podawana jednocześnie z IFD wynosiła 1,25-2,5 mg/m ² w schemacie 1 x 5 g oraz 1,5 mg/m ² w schemacie 3x 3 g (wszyscy pacjenci), leki przeciwwymiotne
Okres leczenia: mediana (zakres)	IFD-SD 5 g/m ² : 58 (21-357) dni; IFD-SD 9 g/m ² : 84 (21-245) dni
Okres obserwacji:	bd
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA
Randomizacja	Brak opisu; stratyfikacja ośrodek rekrutujący oraz linia leczenia (1. vs 2.)
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe
Zaślepienie	Brak
Utrata z badania (%)	Przyczyny opisane niejasno, podano jedynie informacje dotyczące przyczyn przerwania leczenia ^b
Testowana hipoteza wyjściowa	Brak (badanie nie miało charakteru porównawczego)
Metoda analizy wyników	Skuteczność: ITT; Bezpieczeństwo: niejasna metoda analizy wyników ^c
Ocena w skali Jadad	2/5 pkt.
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (międzynarodowe)
Sponsor badania	EORTC

a) charakterystyka populacji, w której IFD stosowany jest jako 2 linia leczenia;

b) Przyczyny przerwania leczenia w grupie IFD-SD 5 g/m² vs IFD-SD 9g/m²: progresja/nawrót 81% vs 63%, toksyczność 3% vs 13%, odmowa pacjenta 8% vs 13%, zakończenie leczenia zgodnie z protokołem 6% vs 8%, inne 3% vs 5%;

c) analizą objęto ≤37 pacjentów w grupie IFD-SD 5 g/m² oraz ≤41 pacjentów w grupie IFD-SD 9g/m².

Tabela 54.
Charakterystyka badania Maki 2007

Maki 2007				
Randomizowana, otwarta próba kliniczna fazy II dla porównania GEM z DCL i GEM w monoterapii w leczeniu wybranych typów histologicznych MTM				
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia		
1. Wiek: >10 lat 2. Zdiagnozowany mięsak tkanek miękkich 3. Choroba w trakcie nawrotu lub progresji potwierdzonych w badaniach obrazowych 4. Choroba mierzalna wg kryteriów RECIST 5. 0-3 wcześniejszych schematów chemioterapii 6. Stan sprawności wg ECOG 0-2 7. Neuropatia obwodowa w stopniu ≤1 wg kryteriów NCI CTCAE v 3.0 8. ≥3 tyg. od ostatniego przyjętego cyklu chemioterapii lub radioterapii 9. Prawidłowe wyniki badań hematologicznych. Prawidłowe funkcjonowanie nerek i wątroby		1. Czynna lub niekontrolowana infekcja 2. Wcześniejsza chemioterapia z wykorzystaniem GEM lub DCL 3. Nadwrażliwość na polisorbat 80 4. Przerzuty do centralnego układu nerwowego 5. Obecność innego nowotworu wymagającego leczenia 6. Ciąża lub karmienie piersią lub brak właściwej antykoncepcji		
Kwalifikowane typy histologiczne		Wykluczane typy histologiczne		
<i>Mięsak gładkokomórkowy, tłuszczakomięsak, włóknakiomięsak fibrohistiocytarny, nieodróżniony wielopostaciowy mięsak i pozostałe typy histologiczne inne niż określone w kryteriach wykluczenia</i>		<i>Mięsak Kaposiego, GIST</i>		
Oceniane punkty końcowe				
I-rzędowy PK: Odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST: CR lub PR w ciągu 24 tyg od rozpoczęcia terapii, bądź SD utrzymująca się przez 24 tygodnie) Pozostałe PK: Przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji (PFS), odpowiedź na leczenie wg RECIST, zdarzenia niepożądane (wg kryteriów NCI CTCAE, wersja 3.0)				
Charakterystyka populacji				
Cecha populacji	GEM + DCL	GEM	Łącznie	Różnica między gr.
Liczba pacjentów	73	49	122	ND
Wiek w latach: mediana (zakres)	55 (23-80)	55 (21-79)	55 (21-80)	bd
Liczba mężczyzn: n (% pacjentów)	40 (55)	23 (47)	63 (52)	bd
Stopień zaawansowania choroby: n (% pacjentów)	Rozsiana	bd	bd	ND
	Lokalnie zaawansowana	bd	bd	ND
Stopień zaawansowania histologicznego: n (% pacjentów)	1	bd	bd	ND
	2	bd	bd	ND
	3	bd	bd	ND
Stan sprawności wg ECOG: mediana	0	0	0	bd
Podgrupy wg typu histologicznego: n (% pacjentów)	LMS	29 (40)	9 (18)	38 (31)
	LIP	8 (11)	12 (25)	20 (16)
	Inne	36 (49)	28 (57)	64 (53)
Wcześniejsze linie leczenia	Mediana	1	1	1
	Średnia	1,1	1,1	1,1
Wcześniejsza	MD	bd	bd	ND

Maki 2007				
chemioterapia: n (% pacjentów)	Adjuwantowa	bd	bd	ND
Wcześniejsze terapie: n (% pacjentów)	ANT ^a	bd	bd	bd
Interwencja i komparator				
Schemat badania	GEM + DCL vs GEM; Schemat z dostosowaniem do odpowiedzi na leczenie, układ grup równoległych			
Interwencje	GEM + DCL: GEM w dawce 900 mg/m ² podawana w 90-min. wlewie dożylnym w dniu 1. i 8., co 21 dni; DCL w dawce 100 mg/m ² podawany w 60-min. wlewie dożylnym w dniu 8., co 21 dni. GEM w dawce 1200 mg/m ² podawana w 120-min. wlewie dożylnym w dniu 1., 8. co 21 dni. Dozwalano na 25% redukcję dawki w przypadku znacznych zaburzeń hematologicznych, hepatologicznych lub innych zdarzeń przebiegających w stopniu poważnym.			
Kointerwencje	G-CSF – filgrastim w dawce 5µg/kg na dobę podawany podskórnie przez 7 do 10 dni lub pegfilgrastim w dawce 6 mg podawany jednorazowo podskórnie w 9 lub 10 dniu każdego cyklu (wszyscy pacjenci)			
Okres leczenia: mediana (zakres)	84 dni			
Okres obserwacji: mediana (IQR)	bd			
Metodyka				
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA			
Randomizacja	Prawidłowa; metoda komputerowa, szacowane metodą Bayesowską prawdopodobieństwo powodzenia terapii w danej grupie (tzw. adaptacja rozkładu); stratyfikacja: typ histologiczny (LMS vs inne), wcześniejsza radioterapia			
Ukrycie kodu alokacji	Niejasne			
Zaślepienie	Brak; zaślepiena jedynie ocena wyników			
Utrata z badania (%)	GEM + DCL: 71/73 (97%) vs GEM: 46/49 (94%) Przyczyny opisane prawidłowo			
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Superiority</i>			
Metoda analizy wyników	Skuteczność: ITT; Bezpieczeństwo: mITT (pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku)			
Ocena w skali Jadad	3/5 pkt.			
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe			
Sponsor badania	Kristen ANN Carr Fund, Eli Lilly & Co, Sanofi-Aventis, National Cancer Institute, Schuman Fund for GIST Research, spin4survival.org			

a) następcze stosowanie ANT raportowano u 10 i 14% pacjentów odpowiednio, co może sugerować że znaczna część pacjentów stosowała już ANT

Tabela 55.
Charakterystyka badania Pautier 2012

Pautier 2012	
Randomizowana próba kliniczna fazy II dla porównania GEM + DCL i GEM w terapii LMS	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia

Pautier 2012

- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> 7. Wiek: ≥ 18 lat 8. Potwierdzony histologicznie^a LMS w stadium nieoperacyjnym lub przerzutowym lokalizacji macicznej (ULMS) lub poza macicznej (nULMS) 9. Choroba mierzalna wg kryteriów RECIST 10. Wcześniejsza terapia jedną linią chemioterapii w chorobie rozianej (w tym także pacjenci leczeni nieodjuwantowo i < 1 rok przed progresją) 11. Nie więcej niż jednej schemat chemioterapii oparty na antracyklinach i < 1 rok od leczenia adjuwantowego 12. Obecność co najmniej 1 zmiany świadczącej o progresji, stwierdzona na podstawie tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego 13. Prawidłowe funkcjonowanie organów 14. Stan sprawności wg ECOG ≤ 2 15. ≥ 4 tyg. od ostatniej chemioterapii, radioterapii lub hormonoterapii | <ul style="list-style-type: none"> 1. Przerzuty do centralnego układu nerwowego 2. Inne nowotwory złośliwe w wywiadzie 3. Cięża lub karmienie piersią 4. Neuropatia w stopniu 3 lub 4 w wywiadzie |
|---|---|

Kwalifikowane typy histologiczne

Wykluczane typy histologiczne

Mięsak gładkokomórkowy

Wszystkie pozostałe typy histologiczne inne mięsak gładkokomórkowy

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK: Odpowiedź na leczenie (wg kryteriów RECIST)

Pozostałe PK: Przeżycie wolne od progresji (PFS), odsetek pacjentów z przeżyciem wolnym od progresji (PFR) przeżycie całkowite (OS), całkowita i częściowa odpowiedź na leczenie, zdarzenia niepożądane (wg kryteriów NCI)

Charakterystyka populacji

Cecha populacji		GEM + DCL	GEM	Łącznie	Różnica między gr.
Liczba pacjentów		46	44	90	bd
Wiek w latach: mediana (zakres)	U-LMS	58 (43-76)	54 (41-80)	bd (41-80)	bd
	NU-LMS	62 (29-78)	64 (35-74)	bd (29-78)	
Liczba mężczyzn: n (% pacjentów)		9 (20)	12 (27)	21 (23)	bd
Stopień zaawansowania choroby: n (% pacjentów)	Rozsiana	44 (96)	42 (96)	86 (96)	bd
	Lokalnie zaawansowana	bd	bd	ND	ND
Stopień zaawansowania histologicznego ^b : n (% pacjentów)	2	16 (73) ^c	20 (91) ^c	36 (82) ^c	bd
	3				
Stan sprawności wg ECOG: mediana (zakres)	U-LMS	0 (0-2)	0 (0-2)	0 (0-2)	bd
	NU-LMS	1 (0-2)	1 (0-2)	1 (0-2)	bd
Podgrupy wg typu histologicznego: n (% pacjentów)	LMS	46 (100)	44 (100)	90 (100)	bd
	Inne	BRAK	BRAK	ND	
Wcześniejsze linie leczenia w chorobie rozianej (zakres):		1	1	1	NS
Wcześniejsza chemioterapia: n (% pacjentów)	MD	10 (22)	6 (14)	16 (18)	bd
	Adjuwantowa ^d	15 (33)	7 (16)	22 (24)	
Wcześniejsze terapie: n (% pacjentów)	ANT	36 (78)	38 (86)	74 (82)	bd
	Inne	bd	bd	bd	

Pautier 2012	
Interwencja i komparator	
Schemat badania	GEM + DCL vs GEM Schemat 1:1; układ grup równoległych
Interwencje	<p>Ramię GEM + DCL: GEM w dawce 900 mg/m² podawana w 90-min. wlewie dożylnym w 1. i 8. dniu cyklu, DCL w dawce 100 mg/m² w 60-min. wlewie dożylnym w 8. dniu cyklu po podaniu GEM. Cykl powtarzany co 21 dni.</p> <p>Ramię: GEM w dawce 1000 mg/m² podawana w 100-min. wlewie dożylnym w 1., 8. i 15. dniu cyklu, cykle powtarzane co 28 dni.</p> <p>Planowano 8 cykli leczenia, chyba że wcześniej doszło do progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności terapii.</p> <p>Pacjenci po radioterapii otrzymywali GEM w dawce 675 mg/m² w 68-min. wlewie dożylnym w 1. i 8. dniu cyklu oraz DCL w dawce 75 mg/m² w 1h wlewie w 8. dniu cyklu.</p>
Kointerwencje	G-CSF – lenograstym (tylko w ramieniu GEM + DCL), deksametazon (tylko w ramieniu GEM + DCL)
Okres leczenia:	U-LMS: 93 dni w gr. GEM + DCL, 134 dni w gr. GEM NU-LMS: 80 dni w gr. GEM + DCL, 95 dni w gr. GEM
Okres obserwacji: mediana (IQR)	bd
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA
Randomizacja	Brak opisu; stratyfikacja: pierwotna lokalizacja guza (LMS w macicy vs LMS pozamaciczny)
Ukrycie kodu alokacji	Niejasne
Zaślepienie	Brak
Utrata z badania (%)	GEM + DCL: 4/21f (19%); GEM: 2/22f (9%) Przyczyny opisane niejasno
Testowana hipoteza wyjściowa	Niejasne
Metoda analizy wyników	Skuteczność: PP (pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku, dodatkowo wykluczono 7 pacjentów, którzy nie spełniali kryteriów włączenia); Bezpieczeństwo: ITT
Ocena w skali Jadad	1/5 pkt.
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe
Sponsor badania	Chugai Pharma France, Sanofi-Aventis France

U-LMS – *uterine leiomyosarcoma*; NU-LMS – *nonuterine leiomyosarcoma*

a) rozpoznanie histopatologiczne poddawane weryfikacji przez patologa z French Sarcoma Group,

b) wg FNCLCC (Federation Nationale des Centres de lutte Contre le Cancer),

c) dane tylko dla pacjentek z pozamacicznym LSM,

d) w tym również pacjenci otrzymujący chemioterapię w chorobie rozsianej, u których nastąpił nawrót choroby < 12 mies. po chemioterapii adjuwantowej,

e) U-LMS: mediana 5 cykli (89% planowanych w gr. GEM + DCL, 96% planowanych w gr. GEM), NU-LMS: mediana 4 cykle (95% planowanych w gr. GEM + DCL, 85% planowanych w gr. GEM),

f) dane tylko dla pacjentek z macicznym LMS

13.2.2. Badania nRCT

Charakterystę badania dla PZB (Sleijfer 2009) przedstawiono w dokumencie głównym. [44]

Tabela 56.
Charakterystyka badania Cerny 1999

Cerny 1999			
Nierandomizowane, prospektywne badanie bez grupy kontrolnej zaprojektowane w celu oceny farmakokinetyki IFD-HD i jego metabolitów u pacjentów leczonych IFD-HD i mesna w terapii skojarzonej z GM-CSF			
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	
1. Wiek ≤ 70 lat 2. Histologicznie potwierdzony mięsak tkanek miękkich, kości lub chrząstniakomięsak w stadium nieoperacyjnym 3. Choroba mierzalna 4. Stan sprawności wg WHO 0-2 5. Prawidłowe funkcjonowanie nerek, wątroby oraz prawidłowe wyniki badań hematologicznych 6. Dozwolona wcześniejsza chemioterapia (w przypadku IFD dawka w cyklu $< 8 \text{ g/m}^2$)		x	
Kwalifikowane typy histologiczne		Wykluczane typy histologiczne	
Mięsak gładkokomórkowy, chrząstniakomięsak, mięsak kości, inne MTM, nerwiak płodowy		bd	
Oceniane punkty końcowe			
Odpowiedź na leczenie ^a (CR, pCR, PR, MR, SD, PD), przeżycie całkowite (OS); czas trwania odpowiedzi, bezpieczeństwo (wg kryteriów WHO)			
Charakterystyka populacji ^b		Interwencja	
Liczba pacjentów		19	
Wiek w latach: mediana (zakres)		52 (22-71)	
Odsetek mężczyzn: n (% pacjentów)		10 (53)	
Stopień zaawansowania choroby: n (% pacjentów)	Rozsiana	14 (74)	
	Lokalnie zaawansowana	5 (26)	
Stopień zaawansowania histologicznego: n (% pacjentów)	1	0 (0)	
	2	5 (26)	
	3	14 (74)	
Stan sprawności wg WHO: n (% pacjentów)	0	8 (42)	
	1	8 (42)	
	2	3 (16)	
Podgrupy wg typu histologicznego: n (% pacjentów)	LMS	7 (37)	
	SVS	bd	
	LIP	bd	
Liczba wcześniejszych linii w chorobie zaawansowanej	Inne	12 (63)	
		1-3	
Wcześniejsza chemioterapia: n (% pacjentów)	1 linia	16 (84)	
	2 linie	1 (5)	
	3 line	2 (11)	
		Okres leczenia: mediana (zakres)	42 dni (21-189)
		Interwencja	IFD podawany w ciągłym wlewie dożylnym przez 5 dni. Dzienną dawkę zwiększano od poziomu 1 (12 g/m^2) do 4 (18 g/m^2). Dawkowanie rozpoczęto od poziomu 12 g/m^2 i stopniowo zwiększano do poziomu 14, 16 i 18 g/m^2 na cykl.
		Kointerwencje	Mesna (wszyscy pacjenci), GM-CSF (leucomax) w dawce $5 \mu\text{g/kg}$ dziennie podawano podskórnie w 7-10 dniu cyklu pacjentom rozpoczynającym terapię od dawki 14 g/m^2 oraz z granulocytopenią (do 20 dnia cyklu), leki przeciwwymiotne.

Cerny 1999				
Wcześniejsze terapie: n (% pacjentów)	ANT IFD	bd 18 (95)	Okres obserwacji: mediana	bd
Metodyka				
Typ i podtyp badania wg AOTM	IV B			
Ocena wg kryteriów NICE	5/8 pkt.			
Testowana hipoteza wyjściowa	ND			
Metoda analizy wyników	Skuteczność: wszyscy pacjenci; Bezpieczeństwo: bd			
Utrata z badania (%)	bd			
Lokalizacja badania	Szwajcaria			
Sponsor badania	Cancer Research Campaign, Swiss National Science Foundation			

a) w badaniu nie podano wg jakich kryteriów oceniano odpowiedź, kryteria zbliżone do kryteriów WHO

b) charakterystyka obejmuje populację pacjentów z mięsakiem tkanek miękkich, wcześniej leczonych IFD-HD.

Tabela 57.
Charakterystyka badania Le Cesne 1995

Le Cesne 1995	
Nierandomizowane, prospektywne badanie bez grupy kontrolnej fazy II zaprojektowane w celu oceny aktywności przeciwnowotworowej oraz toksyczności IFD-HD u pacjentów z zaawansowanym MTM	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> 1. Histologicznie potwierdzony, mierzalny, zaawansowany MTM w stadium nieoperacyjnym w trakcie nawrotu lub w stadium rozszanym 2. Przynajmniej jeden wcześniejszy schemat chemioterapii opartej na antracyklinach z lub bez IFD-SD 3. ≥ 4 tyg. od ostatniej chemioterapii 4. Choroba mierzalna z progresją i zdefiniowanymi zmianami w badaniu fizykalnym oraz RTG, USG lub CT 5. Stan sprawności wg ECOG ≤ 2 6. Oczekiwany czas przeżycia ≥ 3 mies. 7. Prawidłowe funkcjonowanie nerek, wątroby oraz ukł. kościotwórczego 8. Brak innego leczenia towarzyszącego 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek >75 lat 2. Radioterapia w miejscu jedynej mierzalnej zmiany nowotworowej 3. Obecność innego nowotworu, przerzutów do mózgu lub innych poważnych schorzeń uniemożliwiających przyjmowanie terapii
Kwalifikowane typy histologiczne	Wykluczane typy histologiczne
Mięsak gładkokomórkowy, nerwiakomięsak, włókniakomięsak, mięsak maziówkowy, włóknisty mięsak histiocytarny, tłuszczakomięsak, mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy, mięsak naczyńniowy, niesklasyfikowany/nie różnicowany MTM	bd
Oceniane punkty końcowe	
Przeżycie całkowite (OS), odpowiedź na leczenie wg WHO (CR, PR, SD, PD), czas do progresji (TTP), czas trwania odpowiedzi, bezpieczeństwo (wg kryteriów WHO)	
Charakterystyka populacji ^a	Interwencja
Liczba pacjentów	40
Wiek w latach: mediana (zakres)	46 (22-71)
	Interwencja IFD w dawce 4 g/m ² na dobę we wlewie dożylnym przez 3 kolejne dni (całkowita dawka 12 g/m ²); cykl powtarzany co 4 tyg. ^b

Le Cesne 1995			
Odsetek mężczyzn: n (% pacjentów)		19 (47,5)	
Stopień zaawansowania choroby: n (% pacjentów)	Rozsiana	27 (68)	
	Lokalnie zaawansowana	6 (15)	
	Oba	7 (17)	
Stopień zaawansowania histologicznego: n (% pacjentów)	1	1 (2,5)	Kointerwencje Mesna w dawce 4 g/m ² podawana jednocześnie z IFD oraz 4 g/m ² po podaniu IFD (wszyscy pacjenci), leki przeciwwymiotne, G-CSF podawano tylko pacjentom z neutropenią (profilaktyka sepsy)
	2	14 (35)	
	3	15 (37)	
Stan sprawności wg WHO: n (% pacjentów)	0	12 (30)	Okres leczenia: mediana (zakres) 112 dni (28–280)
	1	23 (58)	
	2	5 (12)	
Podgrupy wg typu histologicznego: n (% pacjentów)	LMS	12 (30)	Okres obserwacji: mediana bd
	SVS	4 (10)	
	LIP	3 (8)	
	Inne	21 (53)	
Liczba wcześniejszych linii w chorobie zaawansowanej		bd	
Wcześniejsza chemioterapia: n (% pacjentów)	1 linia	25 (62)	
	2 linie	11 (28)	
	3 linie	3 (7,5)	
Wcześniejsze terapie: n (% pacjentów)	ANT	39 (98)	
	IFD	28 (70)	
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTM			IV B
Ocena wg kryteriów NICE			6/8 pkt.
Testowana hipoteza wyjściowa			ND
Metoda analizy wyników	Skuteczność: nie uwzględniono 4 pacjentów: 1 pacjent otrzymał wcześniejsze leczenie IFD-HD, 3 pacjentów otrzymało tylko jeden cykl IFD-HD); Bezpieczeństwo: wszyscy pacjenci		
Utrata z badania (%)			5/40 (13%)
Lokalizacja badania			Institute Gustave-Roussy (Francja)
Sponsor badania			bd

a) charakterystyka obejmuje łączną populację pacjentów ze wszystkimi typami MTM,
b) w przypadku wystąpienia sepsy wymagającej hospitalizacji lub pozajelitowo podawanych antybiotyków dawkę IFD zredukowano o 20%. Leczenie przerywano w przypadku wystąpienia progresji lub neurologicznych działań niepożądanych w stopniu 3 lub 4 wg WHO, krwimoczku makroskopowego.

Tabela 58.
Charakterystyka badania Nielsen 2000

Nielsen 2000		
Nierandomizowane, wieloośrodkowe prospektywne badanie bez grupy kontrolnej fazy II zaprojektowane w celu oceny aktywności przeciwnowotworowej oraz toksyczności IFD-HD u pacjentów z zaawansowanym MTM		
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek 18-65 lat 2. Histologicznie potwierdzony MTM w trakcie nawrotu lub w stadium rozszanym po wcześniejszej operacji i/lub radioterapii lub w stadium wyjściowo zaawansowanym, nieoperacyjnym 3. >4 tyg. od ostatniego cyklu chemioterapii 4. Stan sprawności wg WHO 0-1 5. Prawidłowe funkcjonowanie nerek, wątroby oraz prawidłowe wyniki badań hematologicznych 6. Brak wcześniejszej chemioterapii lub chorzy leczeni wcześniej chemioterapią, w tym ≤ 1 schematem skojarzonym lub ≤ 2 schematami monoterapii 7. Obecność mierzalnych zmian^a wcześniej nie naświetlanych ze stwierdzoną progresją w ciągu 6 tyg. przed terapią 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Poważne choroby takie jak: psychoza, choroby układu krążenia w przeszłości, nowotwory złośliwe (z wyjątkiem raka szyjki macicy właściwie kontrolowanego <i>in situ</i> lub raka skóry) 2. Pacjenci po nefrektomii 3. Obecność przerzutów do centralnego układu nerwowego 	
Kwalifikowane typy histologiczne	Wykluczane typy histologiczne	
<i>Mięsak gładkokomórkowy, mięsak maziówkowy, tłuszczakomięsak, włóknisty mięsak histiocytarny, niesklasyfikowany MTM</i>	<i>Międzybłoniak, chrząstniakomiesak, nerwiak płodowy, mięsak kości, mięsak Ewinga, typ zarodkowy mięśniakomięsaka prążkowanokomórkowego</i>	
Oceniane punkty końcowe		
Przeżycie całkowite (OS), odpowiedź na leczenie wg WHO (CR, PR, SD, PD), przeżycie wolne od progresji (PFS), bezpieczeństwo (wg kryteriów NCI)		
Charakterystyka populacji ^p	Interwencja	
Liczba pacjentów	114	
Wiek w latach: mediana (zakres)	46 (19-66)	
Odsetek mężczyzn: n (% pacjentów)	59 (52)	
Stopień zaawansowania choroby: n (% pacjentów)	Interwencja IFD w całkowitej dawce 12 g/m ² podawany w ciągłym wlewie dożylnym przez 3 dni, cykl powtarzany co 4 tyg. ^c Planowano podanie maksymalnie 6 cykli	
		Rozszkana Przerzuty do wątroby 30 (26) Przerzuty do płuc 67 (59)
		Lokalnie zaawansowana bd
Stopień zaawansowania histologicznego: n (% pacjentów)	Kointerwencje Mesna w dawce 12 g/m ² podawana jednocześnie z IFD oraz 4 g/m ² po podaniu IFD (wszyscy pacjenci), wodorowęglan sodu w dawce 150-180 mmol dziennie dożylnie w trakcie podawania IFD i w dniu następnym (w prewencji kwasicy metabolicznej), dozwolone było stosowanie błękitu metylenowego	
		1 bd
		2 bd
Stan sprawności wg WHO: n (% pacjentów)	Kointerwencje	
		3 bd
		0 50 (44)
Podgrupy wg typu histologicznego: n (% pacjentów)	Okres leczenia: 84 dni (28-224); 3 cykle (1-8)/pacjenta	
		1 64 (56)
		2 0 (0)
LMS	38 (33)	
SVS	22 (19)	
LIP	13 (11)	

Nielsen 2000			
	Inne	41 (36)	mediana (zakres)
Liczba wcześniejszych linii w chorobie zaawansowanej		1-2 ^d	
Wcześniejsza chemioterapia: n (% pacjentów)	Brak	89 (78)	
	Adjuwantowa	6 (5,3)	
	MD	13 (11)	
Wcześniejsze terapie: n (% pacjentów)	ANT	bd	Okres obserwacji: mediana 3 lata
	IFD	13 (11)	
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTM	IV B		
Ocena wg kryteriów NICE	7/8 pkt.		
Testowana hipoteza wyjściowa	ND		
Metoda analizy wyników	Skuteczność: nie uwzględniono 10 pacjentów: 8 pacjentów otrzymało tyko jeden cykl IFD-HD, 1 pacjent zmarł przed zbieraniem wyników, 1 odmówił dalszego udziału w badaniu); Bezpieczeństwo : wszyscy chorzy		
Utrata z badania (%)	65/124 (52) Przyczyny opisane prawidłowo		
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe		
Sponsor badania	EORTC STBSG		

a) kryteria minimalnych wymiarów: >2 cm dla przerzutów do płuc oraz >2,5 cm dla pozostałych

b) charakterystyka obejmuje zarówno pacjentów wcześniej leczonych, jak i nieleczonych

c) w przypadku wystąpienia sepsy wymagającej hospitalizacji i podawania antybiotyków dawkę IFD zredukowano o 20%

d) dotyczy wyłącznie 25 leczonych wcześniej pacjentów

Tabela 59.
Charakterystyka badania Palumbo 1997

Palumbo 1997	
Nierandomizowane, prospektywne badanie bez grupy kontrolnej fazy II zaprojektowane w celu oceny aktywności przeciwnowotworowej oraz toksyczności IFD-HD u pacjentów z zaawansowanym MTM	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> Potwierdzony histologicznie mięsak tkanek miękkich Zaawansowany MTM w stadium nawrotowym, lokalnie zaawansowanym nieoperacyjnym lub w stadium przerzutowym Choroba mierzalna Progresja choroby po ≥ 1 schemacie chemioterapii opartym na antracyklinach Prawidłowe funkcjonowanie nerek, wątroby oraz szpiku kostnego 	x
Kwalifikowane typy histologiczne	Wykluczane typy histologiczne
<i>Włókniakomięsak histiocytarny, mięsak maziówkowy, tłuszczakomięsak, mięsak gładkokomórkowy, mięsak naczyńniowy, włókniakomięsak, mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy</i>	bd
Oceniane punkty końcowe	
Przeżycie całkowite (OS), odpowiedź na leczenie wg WHO (CR, PR, SD, PD), czas do odpowiedzi (TTR), bezpieczeństwo (wg kryteriów WHO)	

Palumbo 1997			
Charakterystyka populacji		Interwencja	
Liczba pacjentów	38		
Wiek w latach: mediana (zakres)	48 (21-72)		
Odsetek mężczyzn: n (% pacjentów)	bd		
Stopień zaawansowania choroby: n (% pacjentów)	Rozsiana	21 (56)	Interwencja
	Lokalnie zaawansowana	5 (13)	
	Oba	12 (32)	
Stopień zaawansowania histologicznego: n (% pacjentów)	1	4 (11)	Kointerwencje
	2	19 (50)	
	3	15 (39)	
Stan sprawności wg WHO: n (% pacjentów)	0	9 (24)	
	1	22 (58)	
	2	7 (18)	
Podgrupy wg typu histologicznego: n (% pacjentów)	LMS	9 (24)	Okres leczenia: mediana (zakres)
	SVS	4 (11)	
	LIP	7 (18)	
	Inne	18 (47)	
Liczba wcześniejszych linii w chorobie zaawansowanej	1-3		84 dni (63–126)/pacjenta
Wcześniejsza chemioterapia: n (% pacjentów)	1 linia	38 (100)	Okres obserwacji: mediana
	2 linia	22 (58)	
	3 linia	6 (16)	
Wcześniejsze terapie: n (% pacjentów)	ANT	38 (100)	bd
	IFD ^a	28 (74)	
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTM	IV B		
Ocena wg kryteriów NICE	6/8 pkt.		
Testowana hipoteza wyjściowa	ND		
Metoda analizy wyników	Skuteczność: wszyscy pacjenci; Bezpieczeństwo: wszyscy pacjenci		
Utrata z badania (%)	bd		
Lokalizacja badania	Włochy		
Sponsor badania	bd		

a) IFD w dawce 9 g/m² + epidoksorubicyna w dawce 110 mg/m²

b) w przypadku wystąpienia sepsy wymagającej hospitalizacji lub pozajelitowo podawanych antybiotyków dawkę IFD zredukowano o 20%. Leczenie przerywano w przypadku wystąpienia neurologicznych lub nerkowych działań niepożądanych w stopniu 3 lub 4 wg WHO

Tabela 60.
Charakterystyka badania Patel 1997

Patel 1997				
Nierandomizowane, prospektywne badanie bez grupy kontrolnej fazy II zaprojektowane w celu oceny skuteczności IFD-HD u pacjentów leczonych IFD-HD i mesna w terapii skojarzonej z G-CSF				
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia		
6.	Histologicznie potwierdzony mięsak tkanek miękkich lub kości			
7.	Choroba mierzalna lub ocenialna			
8.	Prawidłowe funkcjonowanie nerek i układu krwiotwórczego		x	
9.	Wcześniejsza chemioterapia oparta na doksorubicynie ^a			
10.	Brak innego leczenia towarzyszącego (chemioterapia lub immunoterapia)			
11.	Brak objawów zastoinowej niewydolności serca			
Kwalifikowane typy histologiczne		Wykluczane typy histologiczne		
<i>Włóknisty mięsak histiocytarny, mięsak maziówkowy, tłuszczakomięsak, mięśniakomięsak gładkokomórkowy, mięśniakomięsak prążkowany komórkowy, kostniakomięsak, mięsak Ewinga, chrzęstniakomięsak.</i>		bd		
Oceniane punkty końcowe				
Odpowiedź na leczenie ^d (CR, pCR, PR, MR, SD, PD), bezpieczeństwo(wg kryteriów NCI)				
Charakterystyka populacji		Interwencja		
Liczba pacjentów	74 ^c			
Wiek w latach: mediana (zakres)	38 (16-70)			
Odsetek mężczyzn: n (% pacjentów)	40 (54)	Interwencja	IFD w dawce 2 g/m ² dożylnie, a następnie 4 g/m ² na dobę we wlewie dożylnym przez 3 kolejne dni (całkowita dawka 14 g/m ²); cykl powtarzany co 3 tyg.	
Stopień zaawansowania choroby: n (% pacjentów)	Rozsiana			bd
	Lokalnie zaawansowana			bd
Stopień zaawansowania histologicznego: n (% pacjentów)	1	bd	Kointerwencje	
	2	bd		
	3	bd		
Stan sprawności WHO: n (% pacjentów)	0-2	71 (96)	Mesna w dawce 12 g/m ² przed podaniem IFD, stosowana we wlewie. Dawka podawana jednocześnie z IFD wynosiła 24 g/m ² . 12 g/m ² podawano po podaniu IFD (wszyscy pacjenci), G-CSF w dawce 5 µg dziennie w dniu 4, aż do uzyskania prawidłowego poziomu granulocytów (wszyscy pacjenci)	
	≥3	3 (4)		
Podgrupy wg typu histologicznego ^d : n (% pacjentów)	LMS	5 (14)	Okres leczenia: średnia	
	SVS	9 (24)		
	LIP	4 (11)		
	Inne	19 (51)		
Liczba wcześniejszych linii w chorobie zaawansowanej	≥1		89 dni	
Wcześniejsza chemioterapia: n (% pacjentów)	1 linia	100		
	2 linia	bd		
	3 linia	bd		

Patel 1997				
Wcześniejsze terapie: n (% pacjentów)	ANT	100) ^d	Okres obserwacji: mediana	bd
Metodyka				
Typ i podtyp badania wg AOTM	IVB			
Ocena wg kryteriów NICE	6/8 pkt.			
Testowana hipoteza wyjściowa	ND			
Metoda analizy wyników	Skuteczność: uwzględniono 72 pacjentów; Bezpieczeństwo: uwzględniono 73 pacjentów			
Utrata z badania (%)	bd			
Lokalizacja badania	USA			
Sponsor badania	Amgen Inc.			

a) poza pacjentami z chrzęstniakomięśakiem lub mięśniakomięśakiem gładko-komórkowym wywodzącym się z układu pokarmowego

b) w badaniu nie podano wg jakich kryteriów oceniano odpowiedź, kryteria zbliżone do kryteriów WHO

c) uwzględniono również pacjentów z mięsakiem kości

d) dotyczy tylko pacjentów z MTM, z wykluczeniem pacjentów z mięsakiem kości

13.3. Badania wykluczone z analizy

Tabela 61.

Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia

Lp.	Autor i rok [ref]	Obszar niezgodności	Szczegóły
1.	Adam 2012 [66]	Populacja	Pacjenci z mięsakami, brak danych dotyczących typów mięsaków. Brak danych demograficznych dotyczących wieku
2.	Ahrens 2011 [67]	Metodyka	Wyniki zaprezentowane bez podziału na rodzaj stosowanej interwencji
3.	Alam 2011 [68]	Populacja	Niezgodny typ histologiczny (tłuszczakomięsak)
4.	Antman 1985 [69]	Metodyka	Badanie nierandomizowane (dla ocenianej interwencji istnieją dowody naukowe wyższej jakości).
5.	Antman 1989 [70]	Populacja	Pacjenci w wieku 4-79 r.ż. Brak analizy w podgrupie pacjentów dorosłych
6.	Antman 1990 [71]	Metodyka	Opracowanie wtórne wyników badań klinicznych.
7.	Antman 1990 [72]	Populacja	Pacjenci w wieku 4-79 r.ż. Brak analizy w podgrupie pacjentów dorosłych
8.	Antman 1993 [73]	Populacja/Interwencja	Pacjenci wcześniej nieleczeni chemioterapią. Ocenianą interwencją stanowiła doksorubicyna skojarzona z dakarbazyną z lub bez ifosfamid.
9.	Babovic 1998 [74]	Metodyka	Badanie nierandomizowane (dla ocenianej interwencji istnieją dowody naukowe wyższej jakości).
10.	Baker 2002 [75]	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych. Oceniane parametry farmakokinetyczne.
11.	Baranzelli 1997 [76]	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych, brak parametrów dotyczących skuteczności terapii

Lp.	Autor i rok [ref]	Obszar niezgodności	Szczegóły
12.	Bauer 2002 [77]	Typ publikacji	Publikacja w formie abstraktu
13.	Becher 1985 [78]	Metodyka	Praca pogładowa
14.	Bellmunt 1997 [79]	Populacja	Zbyt mała liczebność próby z MTM (N = 5)
15.	Bernstein-Molho 2010 [80]	Populacja	Zbyt mała liczebność próby (N < 10) dla ocenianych interwencji
16.	Brain 1997 [81]	Populacja	Wiek pacjentów od 13–64 lat, populacja mieszana pod względem typów nowotworów oraz wcześniejszego leczenia. Brak analizy w podgrupach.
17.	Brak autora [82]	Typ publikacji	Zapis z panelu dyskusyjnego
18.	Bramwell 1986 [83]	Populacja	Wiek pacjentów od 15–70 lat
19.	Bramwell 1987 [84]	Populacja	Wiek pacjentów od 15–70 lat
20.	Bramwell 1991 [85]	Typ publikacji	Publikacja w formie abstraktu
21.	Bramwell 1993 [86]	Populacja	Publikacja dodatkowa do Bramwell 1986 [83]
22.	Bramwell 2012 [87]	Typ publikacji	Komentarz pogładowy.
23.	Bruhl 1976 [88]	Metodyka	Praca pogładowa z opisem przypadku
24.	Buesa 1998 [89]	Populacja	Pacjenci wcześniej nieleczeni chemioterapią (100%)
25.	Bui-Nguyen 2012 [90]	Interwencja	Schemat lekowy zawierający antracykliny.
26.	Cany 1992 [91]	Interwencja	Brak ocenianych interwencji. Schematy lekowe zawierające antracykliny lub połączenia nieocenianych interwencji.
27.	Cartei 2003 [92]	Populacja	Populacja mieszana pod względem typów nowotworów, tylko jeden pacjent z MTM
28.	Cerny 1990 [93]	Populacja	Zbyt mała liczebność próby (N = 9), w tym jedynie 3 pacjentów z MTM
29.	Cerny 1993 [94]	Populacja	Brak danych demograficznych populacji, w tym wieku oraz linii leczenia
30.	Chen 2012 [95]	Populacja	Pacjenci z operowalnym nowotworem.
31.	Clavel 1975 [96]	Populacja	Populacja mieszana pod względem typów nowotworów, zróżnicowana struktura wiekowa. Brak podgrupy pacjentów dorosłych.
32.	Comandone 1998 [97]	Punkty końcowe	Brak analizowanych punktów końcowych (analiza parametrów farmakokinetycznych i farmakodynamicznych)
33.	Conde-Herrero 2011 [98]	Populacja	Populacja mieszana pod względem wcześniejszego leczenia oraz stopnia zaawansowania choroby (40% w stopniu niezaawansowanym). Brak analizy w podgrupach.
34.	Coriat 2010 [99]	Populacja	Populacja mieszana pod względem typów nowotworów (15% pacjentów z mięsakiem kości i Ewinga); brak wyników z podziałem ze względu na typ histologiczny MTM.
35.	Cormier 2001 [100]	Populacja	Wiek pacjentów od 1–70 lat, populacja mieszana pod względem typów nowotworów. Brak analizy w podgrupach.
36.	D'Adamo 2012 [101]	Metodyka	Praca pogładowa
37.	Demetri 2009 [102]	Metodyka	Opracowanie wtórne danych z badań klinicznych.
38.	Dileo 2007 [103]	Typ publikacji	Publikacja w formie abstraktu
39.	Dileo 2007 [104]	Populacja	Brak dokładnych danych umożliwiających ocenę odsetka pacjentów wcześniej leczonych

Lp.	Autor i rok [ref]	Obszar niezgodności	Szczegóły
40.	Dincnullbas 2012 [105]	Typ publikacji	Publikacja w formie abstraktu
41.	Dreicer 2003 [106]	Populacja	Niezgodność w zakresie typu nowotworu. Rak układu moczowego.
42.	Duffaud 2009 [107]	Typ publikacji	Publikacja w formie abstraktu
43.	Duffaud 2010 [108]	Typ publikacji	Opracowanie wtórne wyników badań klinicznych.
44.	Eilber 2004 [109]	Populacja	Niezgodny typ histologiczny. Tłuszczakomięsak
45.	Einstein 2012 [110]	Populacja	Pacjenci wcześniej nieleczeni chemioterapią
46.	Elias 1990 [111]	Populacja	Populacja mieszana pod względem typów mięsaka. Brak analizy w podgrupach.
47.	Fayette 2010 [112]	Populacja	Populacja mieszana pod względem typów nowotworów (13% pacjentów z mięsakiem kości i mięsakiem Ewinga) ;brak wyników z podziałem ze względu na typ histologiczny MTM.
48.	Ferrari 2004 [113]	Interwencja	Brak informacji o rodzaju stosowanej interwencji.
49.	Fury 2005 [114]	Metodyka	Badanie nierandomizowane (dla ocenianej interwencji istnieją dowody naukowe wyższej jakości).
50.	Ghilezan 1985 [115]	Język publikacji	Publikacja w języku rumuńskim
51.	Giaj Levra 2012 [116]	Metodyka	Praca pogładowa
52.	Gronchi 2011 [117]	Populacja	Pacjenci z chorobą w stadium operowalnym
53.	Gronchi 2012 [118]	Populacja	Pacjenci z chorobą w stadium operowalnym
54.	Gullu 1996 [119]	Populacja	Populacja mieszana pod względem typów nowotworów (10% pacjentów z mięsakiem kości)
55.	Gupta 2013 [120]	Metodyka	Opracowanie wtórne
56.	Guseh 2012 [121]	Metodyka	Opis przypadku
57.	Gwyther 2000 [122]	Metodyka	Cel badania. Porównanie dwóch sposobów dokonywania oceny klinicznej odpowiedzi na leczenie.
58.	Hauteville 2012 [123]	Populacja	Zbyt mała liczebność próby z MTM (N = 8)
59.	Hawkins 1990 [124]	Populacja	Zbyt mała liczebność próby, tylko 4 pacjentów w grupie ifosfamidu leczonych wcześniej chemioterapią
60.	Heath 2010 [125]	Populacja	Populacja mieszana pod względem typów nowotworów, tylko 1 pacjent z MTM
61.	Hensley 2013 [126]	Populacja	Pacjenci wcześniej nieleczeni chemioterapią.
62.	Hoefer 1974 [127]	Populacja	Populacja mieszana pod względem typów nowotworów oraz typów mięsaków. Brak danych demograficznych dla pacjentów z MTM
63.	Hoffamnn 1987 [128]	Typ publikacji	Publikacja w formie abstraktu
64.	Hurwitz 2009 [129]	Populacja	Populacja mieszana pod względem typów nowotworów, w tym jedynie 6 pacjentów z MTM
65.	Iwamoto 2012 [130]	Metodyka	Praca pogładowa
66.	Jordan 2012 [131]	Metodyka	Praca pogładowa
67.	Judson 2004 [132]	Metodyka	Praca pogładowa
68.	Kane 1989 [133]	Metodyka	Praca pogładowa
69.	Karakousis 1994 [134]	Metodyka	Praca pogładowa

Lp.	Autor i rok [ref]	Obszar niezgodności	Szczegóły
70.	Karavasilis 2008 [135]	Populacja	Brak danych dotyczących odsetka pacjentów stosujących wcześniej chemioterapię adjuwantową.
71.	Kaya 2012 [136]	Populacja	Populacja mieszana pod względem typów mięsaka. Brak analizy w podgrupach.
72.	Kerbusch 2001 [137]	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych. Badanie własności farmakokinetycznych i farmakodynamicznych.
73.	Kiluk 2005 [138]	Metodyka	Opis przypadku
74.	Kitajima 1986 [139]	Język publikacji	Publikacja w języku japońskim
75.	Klein 1986 [140]	Typ publikacji	Komentarz poglądowy
76.	Lauterburg 1994 [141]	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych. Ocena parametrów farmakokinetycznych oraz farmakodynamicznych.
77.	Leahy 2011 [142]	Interwencja	Brak podziału na rodzaj stosowanej interwencji. Chemioterapia oceniana łącznie.
78.	Leahy 2012 [143]	Interwencja	Brak podziału na rodzaj stosowanej interwencji. Chemioterapia oceniana łącznie. Brak danych odnośnie dawki ifosfamidu
79.	Lee 2011 [144]	Populacja	Populacja azjatycka
80.	Lee 2012 [145]	Populacja	Populacja azjatycka
81.	Lee 2012 [146]	Populacja	Populacja azjatycka
82.	Leitao 2012 [147]	Interwencja	Brak ocenianej interwencji
83.	Leitao 2012 [148]	Interwencja	Publikacja w formie abstraktu
84.	Li 1988 [149]	Populacja	Zbyt mała liczebność próby, tylko 8 pacjentów z MTM
85.	Liao 2012 [150]	Język publikacji	Publikacja w języku chińskim
86.	Lindner 2012 [151]	Metodyka	Praca poglądowa
87.	Liu 2003 [152]	Populacja	Populacja mieszana pod względem typów nowotworów, tylko 6 pacjentów z MTM
88.	Llombart Cussac 1998 [153]	Interwencja	Brak ocenianych interwencji. Schemat leczenia oparty na antracyklinach
89.	Lopez 1998 [154]	Metodyka	Badanie nierandomizowane (dla ocenianej interwencji istnieją dowody naukowe wyższej jakości).
90.	Lorigan 2002 [155]	Populacja	Pacjenci wcześniej nieleczeni chemioterapią (100%)
91.	Lorigan 2007 [156]	Populacja	Pacjenci wcześniej nieleczeni chemioterapią (100%)
92.	Mace 2003 [157]	Populacja	Populacja mieszana pod względem wcześniejszego leczenia. Brak analizy wyników z uwzględnieniem linii leczenia.
93.	Magrath 1986 [158]	Populacja	Wiek pacjentów od 9 miesięcy do 64 lat, brak analizy w podgrupach z uwagi na wiek.
94.	Minchom 2010 [159]	Metodyka	Badanie nierandomizowane. Brak danych odnośnie dawki ifosfamid.
95.	Maki 2007 [160]	Metodyka	Opracowanie wtórne. Przegląd niesystematyczny
96.	Maurel 2001 [161]	Populacja	Populacja mieszana pod względem typów nowotworów, jedynie 6 pacjentów z MTM.
97.	Meazza 2008 [162]	Populacja	Pacjenci pediatryczni
98.	Merimsky 2000 [163]	Populacja	Zbyt mała liczebność próby pacjentów leczonych chemioterapią (N = 8).

Lp.	Autor i rok [ref]	Obszar niezgodności	Szczegóły
99.	Merimsky 2010 [164]	Populacja	Zbyt mała liczebność próby leczonej wcześniej chemioterapią (N = 5)
100.	Miser 1987 [165]	Populacja	Pacjenci w wieku 1-42 r.ż. Brak analizy w podgrupach.
101.	Montalar 2008 [166]	Typ publikacji	Publikacja w formie abstraktu
102.	Mullen 2012 [167]	Populacja	Pacjenci wcześniej nieleczeni chemioterapią
103.	Niederle 1983 [168]	Populacja	Brak wystarczających danych dotyczących populacji
104.	Okuno 2002 [169]	Populacja	Populacja mieszana pod względem typów mięsaka (MTM, kości oraz GIST) oraz wcześniejszego leczenia, brak analizy w podgrupach.
105.	Oosten 2009 [170]	Populacja	Pacjenci wcześniej nieleczeni chemioterapią (100%)
106.	Otaguro 1981 [171]	Język publikacji	Publikacja w języku japońskim
107.	Palmerini 2009 [172]	Metodyka	Cel badań. Analiza czynników wpływających na przeżycie u pacjentów z mięsakiem maziówkowym. Brak analizowanych interwencji.
108.	Patel 2013 [173]	Metodyka	Opis przypadku
109.	Pratt 1987 [174]	Populacja	Pacjenci poniżej 25 r.ż. Brak podgrupy pacjentów dorosłych
110.	Pronk 1998 [175]	Populacja	Populacja mieszana pod względem typów nowotworów, jedynie 3 pacjentów z MTM
111.	Pronk 1998 [176]	Populacja	Populacja mieszana pod względem typów nowotworów, jedynie 3 pacjentów z MTM
112.	Quesada 2012 [177]	Metodyka	Praca pogładowa
113.	Raney 2000 [178]	Populacja	Pacjenci poniżej 21 r.ż.
114.	Raney 2012 [179]	Populacja	Pacjenci pediatryczni. Wiek od 0,14 do 17 lat.
115.	Rao 1998 [180]	Metodyka	Opisy 5 przypadków
116.	Ravi 2011 [181]	Populacja	Brak dokładnych danych demograficznych populacji, w tym przedziału wiekowego oraz linii leczenia.
117.	Reichardt 1997 [182]	Metodyka	Praca pogładowa
118.	Reichardt 2003 [183]	Metodyka	Praca pogładowa
119.	Retsas 1983 [184]	Populacja	Brak pacjentów z MTM.
120.	Richly 2010 [185]	Populacja	Populacja mieszana pod względem typów nowotworów, brak danych dotyczących odsetka pacjentów z MTM.
121.	Riddle 2002 [186]	Populacja	Populacja mieszana pod względem stopnia zaawansowania choroby. Tylko 9 pacjentów leczonych chemioterapią w chorobie zaawansowanej. Brak podziału wyników na rodzaj terapii.
122.	Rieger 2004 [187]	Punkty końcowe	Brak oceny skuteczności terapii, ocena zjawiska encefalopatii indukowanej ifosfamidem
123.	Ritter 1977 [188]	Populacja	Brak wystarczających informacji na temat wcześniejszego stosowania chemioterapii w grupie pacjentów otrzymujących ifosfamid w monoterapii
124.	Rosen 1994 [189]	Populacja	Zbyt mała liczebność próby (N = 8)
125.	Sala 2010 [190]	Populacja	Zbyt mała liczebność próby leczonej ocenianą interwencją (N = 4)
126.	Sanfilippo 2011 [191]	Populacja	Niezgodny typ histologiczny (tłuszczakomięsak)

Lp.	Autor i rok [ref]	Obszar niezgodności	Szczegóły
127.	Savica 2011 [192]	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych. Ocena zjawiska encefalopatii indukowanej ifosfamidem
128.	Scheulen 1983 [193]	Populacja	Brak wystarczających danych demograficznych dotyczących populacji, w tym wieku oraz wcześniejszego leczenia chemioterapią.
129.	Schnitker 1976 [194]	Populacja	Wiek pacjentów od 8–80 lat, populacja mieszana pod względem typów nowotworów. Brak podgrupy pacjentów dorosłych.
130.	Seddon 2009 [195]	Populacja	Pacjenci wcześniej nieleczeni chemioterapią (100%)
131.	Serrone 2002 [196]	Populacja	Wiek pacjentów od 14–71 lat, populacja mieszana pod względem typu mięsaków (tkanki miękkiej oraz kości). Brak analizy w podgrupach
132.	Shetty 1999 [197]	Populacja/Metodyka	Pacjenci pediatryczni. Opis trzech przypadków demetri
133.	Schutte 1993 [198]	Metodyka	Badanie nierandomizowane (dla ocenianej interwencji istnieją dowody naukowe wyższej jakości).
134.	Singer 1998 [199]	Interwencja	Ifosfamid podawany w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi.
135.	Slejifer 2010 [200]	Metodyka	Cel badania. Analiza zależności osiąganych efektów terapeutycznych od obecności wybranych czynników humoralnych.
136.	Slejifer 2012 [201]	Punkty końcowe	Brak analizowanych punktów końcowych
137.	Slejifer 2012 [202]	Metodyka	Praca pogładowa
138.	Spillane 2000 [203]	Populacja	Brak wystarczających danych demograficznych, w tym stopnia zaawansowania oraz wcześniejszego leczenia
139.	Spurrell 2005 [204]	Populacja	Wiek pacjentów od 13–60 lat, populacja mieszana pod względem wcześniejszego leczenia. Brak analizy w podgrupach wyodrębniających dorosłych pacjentów leczonych w II linii.
140.	Stacchiotti 2010 [205]	Populacja	Brak wyników w grupie pacjentów leczonych wcześniej chemioterapią.
141.	Stacchiotti 2010 [206]	Populacja	Brak wystarczających danych demograficznych, w tym wieku oraz linii leczenia
142.	Stacchiotti 2012 [207]	Metodyka	Cel badania. Porównanie dwóch sposobów dokonywania oceny klinicznej odpowiedzi na leczenie.
143.	Stacchiotti 2012 [208]	Metodyka	Badanie nierandomizowane (dla ocenianej interwencji istnieją dowody naukowe o wyższej jakości).
144.	Stuart-Harris 1983 [209]	Metodyka	Badanie nierandomizowane (dla ocenianej interwencji istnieją dowody naukowe o wyższej jakości).
145.	Sutton 1990 [210]	Populacja	Pacjenci wcześniej nieleczeni chemioterapią. Populacja z rakiem jajnika (100%)
146.	Sutton 1990 [211]	Populacja	Pacjenci wcześniej nieleczeni chemioterapią. Populacja z rakiem jajnika (100%)
147.	Sutton 1992 [212]	Populacja	Pacjenci wcześniej nieleczeni chemioterapią. Populacja z rakiem jajnika (100%)
148.	Sutton 1992 [213]	Populacja	Pacjenci z mięsakiem gładkokomórkowym macicy wcześniej nieleczeni chemioterapią (100%).
149.	Sutton 1994 [214]	Populacja	Pacjenci z mieszanymi guzami mezodermalnymi jajnika nieleczeni wcześniej chemioterapią (100%)
150.	Sutton 1996 [215]	Populacja	Pacjenci wcześniej nieleczeni chemioterapią
151.	Thanopoulou 2011 [216]	Populacja	Zbyt mała liczebność próby leczonej ifosfamidem w II linii (N = 9)

Lp.	Autor i rok [ref]	Obszar niezgodności	Szczegóły
152.	Utracka–Hutka 1981 [217]	Populacja	Zbyt mała liczebność próby pacjentów leczonych wcześniej chemioterapią (N = 3)
153.	Van Glabbeke 2002 [59]	Metodyka	Opracowanie wtórne.
154.	Verweij 1998 [218]	Typ publikacji	List do redakcji
155.	Von Burton 2006 [219]	Populacja	Pacjenci wcześniej nieleczeni chemioterapią w chorobie metastatycznej, brak danych dotyczących odsetka lezonego chemioterapią adjuwantową.
156.	Waddell 2007 [220]	Interwencja	Oceniany schemat oparty na antracyklinach.
157.	Sexton 2001 [221]	Interwencja	Brak ocenianej interwencji. Chemioterapia przedoperacyjna oparta na antracyklinach
158.	Wall 2003 [222]	Interwencja	Brak ocenianej interwencji. Schemat oparty na antracyklinach
159.	Weh 1992 [223]	Typ publikacji	Publikacja w formie abstraktu
160.	Weiss 1991 [224]	Typ publikacji	Publikacja w formie abstraktu
161.	Whitmore 2008 [225]	Metodyka	Praca poglądowa
162.	Wiltshaw 1986 [226]	Populacja	Wiek pacjentów od 5–73 lat. Brak analizy w podgrupach.
163.	Winkler 1990 [227]	Populacja	Niezgodny typ mięsaka. Mięsak kości.
164.	Woll 2012 [228]	Populacja	Pacjenci bez przerzutów.
165.	Wong 2011 [229]	Metodyka	Praca poglądowa
166.	Wrasidlo 2002 [230]	Populacja	Brak pacjentów z MTM.
167.	Yalcin 1999 [231]	Typ publikacji	List do redakcji
168.	Yalcin 2004 [232]	Populacja	Wiek pacjentów od 10–65 lat, populacja mieszana pod względem typów nowotworów (73% pacjentów z mięsakiem kości i Ewinga)
169.	Yoshioka 2012 [233]	Metodyka	Opis przypadku
170.	Zaidi 1990 [234]	Populacja	Wiek pacjentów od 2–65 lat, populacja mieszana pod względem typów nowotworów. Brak analizy w podgrupach.
171.	Zwitter 2012 [235]	Typ publikacji	Artykuł redakcyjny

13.4. Badania w toku

Tabela 62.
Badania w toku zidentyfikowane na stronie clinicaltrials.gov

Identyfikator NCT / Tytuł	Typ i etap badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja	Data rozpoczęcia/zakończenia / Sponsor
NCT00807261 Phase II Study of Weekly Docetaxel and Fixed-Dose Rate Gemcitabine in Patient With Previously Treated Advanced Soft Tissue and Bone Sarcoma Prospective, Open Label, Multi-Institutional	Typ: nRCT Etap: w toku (rekrutacja pacjentów)	Pacjenci w wieku ≥ 16 lat, z histologicznie rozpoznany nieresekcyjnym MTM w stadium nawrotu lub przerzutowym, wcześniejsza terapia ANT lub IFD, dozwolone 2 wcześniejsze linie leczenia >4 tygodni od rozpoczęcia badania, oczekiwana długość życia >3 mies., ECOG ≤ 2 , choroba niemierzalna, prawidłowe funkcjonowanie organów.	30	GEM + DCL	Wrzesień 2008 / wrzesień 2008/ Asan Medical Center
NCT01102608 Phase II Study of Neoadjuvant High-dose Ifosfamide and Concurrent Radiotherapy in Soft Tissue Sarcoma and Identification of Response Predictors	Typ: nRCT, Faza II Etap: zakończone (brak publikacji)	Pacjenci z histologicznie potwierdzonym zaawansowanym MTM, bez przerzutów, brak chemioterapii i radioterapii, w wieku 18-65 lat, ECOG 0-1, choroba mierzalna wg kryteriów RECIST.	32	IFD	Marzec 2008 / kwiecień 2012 / Grupo Espanol de Investigacion en Sarcomas
NCT00189137 Phase II Evaluation of Ifosfamide Plus Doxorubicin & Filgrastim Versus Gemcitabine Plus Docetaxel & Filgrastim in the Treatment of Localized Poor Prognosis Soft Tissue Sarcoma	Typ: RCT Etap: w toku (nie rekrutuje pacjentów)	Pacjenci z MTM, bez przerzutów, wiek >10 lat, stan sprawności Zubroda ≥ 1 .	80	GEM + DCL vs IFD + ANT	Sierpień 2004 / Grudzień 2012 / University of Michigan Cancer Center
NCT01418001 A Phase IB/II Study of Gemcitabine and Docetaxel in Combination With Pazopanib (Gem/Doce/Pzb) for the Neoadjuvant Treatment of Soft Tissue Sarcoma (STS)	Typ: nRCT, Faza IB/II Etap: w toku (rekrutacja pacjentów)	Pacjenci z histologicznie potwierdzonym MTM ≥ 8 cm, choroba zlokalizowana, choroba mierzalna wg kryteriów RECIST, wiek >18 lat, ECOG 0-1.	61	GEM + DCL w skojarzeniu z PZB	Sierpień 2011 / sierpień 2014 / Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
NCT01012297 Gemcitabine Hydrochloride and Docetaxel With or Without Bevacizumab in Treating Patients With Advanced or Recurrent Uterine Leiomyosarcoma	Typ: RCT Etap: w toku (rekrutuje pacjentów)	Pacjenci z zaawansowanym LMS, z udokumentowaną progresją choroby, choroba mierzalna wg kryteriów RECIST, ECOG 0-2, prawidłowe funkcjonowanie organów	130	GEM + DCL vs GEM + DCL + bewacyzumab	Listopad 2009 / styczeń 2013

Identyfikator NCT / Tytuł	Typ i etap badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja	Data rozpoczęcia/zakończenia / Sponsor
NCT00142571 Ph III Random Trial of 120-Min Infusion Gemcitabine v. 90-Min Infusion Gemcitabine + Docetaxel in Unresectable Soft Tissue Sarcoma: A Multi-Disciplinary Trial of the North Amer. Sarcoma Study Group of the Connective Tissue Oncology Society	Typ: RCT Etap: zakończone (brak publikacji)	Pacjenci z histologicznie potwierdzonym MTM, w wieku >10 lat, z nawrotem lub progresją choroby, ≤3 wcześniejsze chemioterapie, choroba mierzalna wg kryteriów RECIST, co najmniej 3 tyg. od ostatniej terapii, prawidłowe funkcjonowanie organów	120	GEM + DCL	Styczeń 2003 / październik 2007/ Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
NCT00359333 Multiple Centers, Prospective, Phase II Trial of Gemcitabine and Docetaxel Combination Chemotherapy in Patients With Locally Advanced/Metastatic Soft Tissue Sarcoma or Imatinib Mesylate Refractory Advanced/Metastatic Malignant Gastrointestinal Stromal Tumor	Typ: nRCT, Faza II Etap: nieznan	Pacjenci z histologicznie potwierdzonym lokalnie zaawansowanym nieresekcyjnym lub w stadium przerzutowym MTM lub GIST, w wieku 18-70 lat, choroba mierzalna, ECOG 0-2, prawidłowe funkcjonowanie organów	88	GEM + DCL	Grudzień 2006 / lipiec 2009 / National Health Research Institutes, Taiwan
NCT01533207 A Phase III Randomized Trial of Gemcitabine Plus Docetaxel Followed by Doxorubicin v. Observation for Uterus-Limited, High Grade Uterine Leiomyosarcoma	Typ: RCT, Faza III Etap: w toku (rekrutacja pacjentów)	Pacjenci z zaawansowanym macicznym LMS, po histerektomii, brak przerzutów, prawidłowe funkcjonowanie organów.	216	GEM + DCL vs brak leczenia	Lipiec 2012 / Luty 2018 / Gynecologic Oncology Group
8 marca 2013					

Tabela 63.
Badania kliniczne w toku zidentyfikowane na stronie ISRCTN

Identyfikator ISRCTN /tytuł	Typ i etap badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja	Data rozpoczęcia/zakończenia / Sponsor
<i>Nie zidentyfikowano badań spełniających kryteria włączenia</i>					
Data przeszukania: 8 marca 2013					

Tabela 64.
Badania kliniczne w toku zidentyfikowane na stronie ClinicalTrialsRegister.eu

Identyfikator ISRCTN /tytuł	Typ i etap badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja	Data rozpoczęcia/ zakończenia / Sponsor
<i>Nie zidentyfikowano badań spełniających kryteria włączenia</i>					
Data przeszukania: 08 marca 2013					

13.5. Szczegółowe wyniki analizy skuteczności

Tabela 65.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania GEM + DCL vs GEM w odniesieniu do odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie – wyniki dla ocenianych podtypów w zależności od umiejscowienia nowotworu

Punkt końcowy	GEM + DCL n/N (%)	GEM n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	p	G
U-LMS (Pautier 2012)							
CR	0/21 (0)	1/21 (5)	0,33 [0,01; 7,74]	-0,05 [-0,17; 0,07]	NS	bd	N
PR	5/21 (24)	3/21 (14)	1,67 [0,46; 6,10]	0,10 [-0,14; 0,33]	NS	bd	Ś
ORR	5/21 (24)	4/21 (19)	1,25 [0,39; 4,02]	0,05 [-0,20; 0,30]	NS	bd	Ś
SD	10/21 (48)	9/21 (43)	1,11 [0,57; 2,17]	0,05 [-0,25; 0,35]	NS	bd	Ś
PD	6/21 (28)	8/21 (38)	0,75 [0,31; 1,79]	-0,10 [-0,38; 0,19]	NS	bd	Ś
NU-LMS (Pautier 2012)							
CR	0/19 (0)	0/22 (0)	ND	ND	ND	bd	N
PR	1/19 (5)	3/22 (14)	0,39 [0,04; 3,41]	-0,08 [-0,26; 0,09]	NS	bd	Ś
ORR	1/19 (5)	3/22 (14)	0,39 [0,04; 3,41]	-0,08 [-0,26; 0,09]	NS	bd	Ś
SD	11/19 (58)	12/22 (54)	1,06 [0,62; 1,82]	0,03 [-0,27; 0,34]	NS	bd	Ś
PD	7/19 (37)	7/22 (32)	1,16 [0,50; 2,71]	0,05 [-0,24; 0,34]	NS	bd	Ś

13.6. Szczegółowe wyniki analizy bezpieczeństwa

13.6.1. Szczegółowe wyniki badań włączonych do analizy

W tabeli poniżej (Tabela 66) przedstawiono zestawienie wszystkich AEs raportowanych w badaniach dla IFD-HD. Dodatkowo, w badaniu Patel 1997 dostępne były wyniki dla różnych dawek (10, 12 14 g/m²), które przedstawiono osobno (Tabela 67).

Tabela 66.
Szczegółowe zdarzenia niepożądane raportowane w badaniach II fazy z podziałem na stopnie nasilenia

Punkt końcowy	Badanie	Dawka [g/m ²]	n/N (%)		% cykli		
			Stopień 3.-4.	Stopień 1.-4.	Stopień 3.-4.	Stopień 1.-4.	
Hematologiczne AEs							
Anemia	Cerny 1999 ^{ab}	12-18	8/32 (25)	bd	bd	bd	
	Le Cesne 1995	12	10/40 (25)	bd	bd	bd	
	Nielsen 2000 ^b	12	bd	bd	bd	bd	
	Palumbo 1997	14	bd	bd	bd	bd	
	Patel 1997 ^a	14	bd	bd	40	bd	
	Ogółem	nd	18/72 (25)	bd	40	bd	

Punkt końcowy	Badanie	Dawka [g/m ²]	n/N (%)		% cykli	
			Stopień 3.-4.	Stopień 1.-4.	Stopień 3.-4.	Stopień 1.-4.
Nieprawidłowy poziom hemoglobiny	Cerny 1999 ^{ab}	12-18	bd	bd	25	bd
	Le Cesne 1995	12	bd	bd	bd	bd
	Nielsen 2000 ^b	12	22/114 (19)	bd	bd	bd
	Palumbo 1997	14	bd	bd	bd	bd
	Patel 1997 ^a	14	bd	bd	bd	bd
	Ogółem	nd	22/114 (19)	bd	25	bd
Leukopenia	Cerny 1999 ^{ab}	12-18	bd	bd	91	bd
	Le Cesne 1995	12	bd	bd	bd	bd
	Nielsen 2000 ^b	12	89/114 (62)	bd	bd	bd
	Palumbo 1997	14	bd	bd	bd	bd
	Patel 1997 ^a	14	bd	bd	bd	bd
	Ogółem	nd	89/114 (62)	bd	91	bd
Leukoneutropenia	Cerny 1999 ^{ab}	12-18	bd	bd	bd	bd
	Le Cesne 1995	12	40/40 (100)	bd	bd	bd
	Nielsen 2000 ^b	12	bd	bd	bd	bd
	Palumbo 1997	14	17/38 (45)	bd	bd	bd
	Patel 1997 ^a	14	bd	bd	bd	bd
	Ogółem	nd	57/78 (73)	bd	bd	bd
Neutropenia	Cerny 1999 ^{ab}	12-18	bd	bd	bd	bd
	Le Cesne 1995	12	40/40 (100)	bd	bd	bd
	Nielsen 2000 ^b	12	89/114 (87)	bd	bd	bd
	Palumbo 1997	14	6/38 (16)	bd	bd	bd
	Patel 1997 ^a	14	bd	bd	75	bd
	Ogółem	nd	135/192 (70)	bd	75	bd
Gorączka neutropeniczna	Cerny 1999 ^{ab}	12-18	bd	bd	bd	bd
	Le Cesne 1995	12	bd	12/40 (30)	bd	bd
	Nielsen 2000 ^b	12	45/114 (39)	bd	bd	bd
	Palumbo 1997	14	bd	4/38 (10)	bd	bd
	Patel 1997 ^a	14	bd	bd	bd	27
	Ogółem	nd	45/114 (39)	16/78 (21)	bd	27
Trombocytopenia	Cerny 1999 ^{ab}	12-18	bd	bd	23	bd
	Le Cesne 1995	12	8/40 (20)	bd	bd	100
	Nielsen 2000 ^b	12	14/114 (12)	bd	bd	bd
	Palumbo 1997	14	bd	7/38 (18)	bd	bd
	Patel 1997 ^a	14	bd	bd	39	bd
	Ogółem	nd	22/154 (14)	7/38 (18)	35	100

Punkt końcowy	Badanie	Dawka [g/m ²]	n/N (%)		% cykli	
			Stopień 3.-4.	Stopień 1.-4.	Stopień 3.-4.	Stopień 1.-4.
Pozostałe AEs						
Anoreksja	Cerny 1999 ^{ab}	12-18	bd	bd	bd	bd
	Le Cesne 1995	12	bd	bd	bd	bd
	Nielsen 2000 ^b	12	2/114 (2)	bd	bd	bd
	Palumbo 1997	14	bd	bd	bd	bd
	Patel 1997 ^a	14	bd	bd	bd	bd
	Ogółem	nd	2/114 (2)	bd	bd	bd
Białkomocz	Cerny 1999 ^{ab}	12-18	bd	bd	bd	bd
	Le Cesne 1995	12	bd	11/40 (27)	bd	bd
	Nielsen 2000 ^b	12	bd	bd	bd	bd
	Palumbo 1997	14	bd	6/38 (16)	bd	bd
	Patel 1997 ^a	14	bd	bd	bd	bd
	Ogółem	nd	bd	17/78 (22)	bd	bd
Cukromocz	Cerny 1999 ^{ab}	12-18	bd	bd	bd	bd
	Le Cesne 1995	12	bd	15/40 (37)	bd	bd
	Nielsen 2000 ^b	12	bd	bd	bd	bd
	Palumbo 1997	14	bd	5/38 (13)	bd	bd
	Patel 1997 ^a	14	bd	bd	bd	bd
	Ogółem	nd	bd	20/78 (26)	bd	bd
Hipokaliemia	Cerny 1999 ^{ab}	12-18	bd	bd	bd	bd
	Le Cesne 1995	12	bd	17/40 (43)	bd	bd
	Nielsen 2000 ^b	12	bd	bd	bd	bd
	Palumbo 1997	14	bd	8/38 (21)	bd	bd
	Patel 1997 ^a	14	bd	bd	bd	bd
	Ogółem	nd	bd	25/78 (32)	bd	bd
Infekcja	Cerny 1999 ^{ab}	12-18	bd	bd	15	bd
	Le Cesne 1995	12	bd	bd	bd	bd
	Nielsen 2000 ^b	12	22/114 (19)	bd	bd	bd
	Palumbo 1997	14	bd	bd	bd	bd
	Patel 1997 ^a	14	bd	bd	bd	bd
	Ogółem	nd	22/114 (19)	bd	15	bd
Kardiotoksyczność	Cerny 1999 ^{ab}	12-18	bd	bd	bd	bd
	Le Cesne 1995	12	bd	bd	bd	bd
	Nielsen 2000 ^b	12	bd	bd	bd	bd
	Palumbo 1997	14	bd	bd	bd	bd
	Patel 1997 ^a	14	bd	bd	0,3 ^c	0

Punkt końcowy	Badanie	Dawka [g/m ²]	n/N (%)		% cykli	
			Stopień 3.-4.	Stopień 1.-4.	Stopień 3.-4.	Stopień 1.-4.
	Ogółem	nd	bd	bd	0,3	0
Krwimocz	Cerny 1999 ^{ab}	12-18	bd	bd	bd	bd
	Le Cesne 1995	12	bd	11/40 (27)	bd	bd
	Nielsen 2000 ^b	12	bd	bd	bd	bd
	Palumbo 1997	14	bd	bd	bd	bd
	Patel 1997 ^a	14	bd	bd	2 ^c	bd
	Ogółem	nd	bd	11/40 (27)	2	bd
Kwasica metaboliczna	Cerny 1999 ^{ab}	12-18	bd	bd	bd	bd
	Le Cesne 1995	12	bd	27/40 (68)	bd	bd
	Nielsen 2000 ^b	12	bd	bd	bd	bd
	Palumbo 1997	14	1/38 (3) ^e	14/38 (38) ^f	bd	bd
	Patel 1997 ^a	14	bd	bd	bd	bd
	Ogółem	nd	1/38 (3)	41/78 (53)	bd	bd
Łysienie	Cerny 1999 ^{ab}	12-18	bd	32/32 (100)	bd	bd
	Le Cesne 1995	12	bd	bd	bd	bd
	Nielsen 2000 ^b	12	19/114 (17)	bd	bd	bd
	Palumbo 1997	14	bd	bd	bd	bd
	Patel 1997 ^a	14	bd	bd	bd	bd
	Ogółem	nd	19/114 (17)	32/32 (100)	bd	bd
Nefrotoksyczność	Cerny 1999 ^{ab}	12-18	bd	bd	0	36
	Le Cesne 1995	12	bd	bd	bd	bd
	Nielsen 2000 ^b	12	bd	bd	bd	bd
	Palumbo 1997	14	bd	bd	bd	bd
	Patel 1997 ^a	14	bd	bd	0,6	12 ^c
	Ogółem	nd	bd	bd	0,5	18
Neurotoksyczność	Cerny 1999 ^{ab}	12-18	1/32 (3)	7/32 (22) ^d	bd	bd
	Le Cesne 1995	12	7/40 (17)	bd	bd	bd
	Nielsen 2000 ^b	12	15/114 (13)	bd	bd	bd
	Palumbo 1997	14	2/38 (5)	6/38 (16)	bd	bd
	Patel 1997 ^a	14	bd	bd	1	51 ^d
	Ogółem	nd	25/224 (11)	13/70 (19)	1	51
Neurpatia obwodowa	Cerny 1999 ^{ab}	12-18	bd	bd	bd	bd
	Le Cesne 1995	12	bd	bd	bd	bd
	Nielsen 2000 ^b	12	bd	bd	bd	bd
	Palumbo 1997	14	bd	bd	bd	bd
	Patel 1997 ^a	14	bd	bd	0,6 ^c	bd

Punkt końcowy	Badanie	Dawka [g/m ²]	n/N (%)		% cykli	
			Stopień 3.-4.	Stopień 1.-4.	Stopień 3.-4.	Stopień 1.-4.
	Ogółem	nd	bd	bd	0,6	bd
Nudności	Cerny 1999 ^{ab}	12-18	bd	bd	bd	bd
	Le Cesne 1995	12	bd	bd	bd	bd
	Nielsen 2000 ^b	12	16/114 (14)	bd	bd	bd
	Palumbo 1997	14	bd	bd	bd	bd
	Patel 1997 ^a	14	bd	bd	bd	bd
	Ogółem	nd	16/114 (14)	bd	bd	bd
Nudności/Wymioty	Cerny 1999 ^{ab}	12-18	bd	bd	0	58
	Le Cesne 1995	12	bd	18/40 (45)	bd	bd
	Nielsen 2000 ^b	12	bd	bd	bd	bd
	Palumbo 1997	14	bd	bd	bd	bd
	Patel 1997 ^a	14	bd	bd	bd	bd
	Ogółem	nd	bd	18/40 (45)	0	58
Ostra niewydolność nerek	Cerny 1999 ^{ab}	12-18	bd	bd	bd	bd
	Le Cesne 1995	12	bd	4/40 (10)	bd	bd
	Nielsen 2000 ^b	12	4/114 (4)	bd	bd	bd
	Palumbo 1997	14	bd	1/38 (3)	bd	bd
	Patel 1997 ^a	14	bd	bd	bd	bd
	Ogółem	nd	4/114 (4)	5/78 (6)	bd	bd
Wymioty	Cerny 1999 ^{ab}	12-18	bd	bd	bd	bd
	Le Cesne 1995	12	bd	bd	bd	bd
	Nielsen 2000 ^b	12	13/114 (11)	bd	bd	bd
	Palumbo 1997	14	bd	bd	bd	bd
	Patel 1997 ^a	14	bd	bd	2 ^c	bd
	Ogółem	nd	13/114 (11)	bd	2	bd
Zaburzenia czynności kanalików nerkowych	Cerny 1999 ^{ab}	12-18	bd	bd	bd	bd
	Le Cesne 1995	12	bd	9/40 (22)	bd	bd
	Nielsen 2000 ^b	12	bd	bd	bd	bd
	Palumbo 1997	14	bd	bd	bd	bd
	Patel 1997 ^a	14	bd	bd	bd	bd
	Ogółem	nd	bd	9/40 (22)	bd	bd
Zaparcia	Cerny 1999 ^{ab}	12-18	bd	bd	bd	bd
	Le Cesne 1995	12	bd	bd	bd	bd
	Nielsen 2000 ^b	12	6/114 (5)	bd	bd	bd
	Palumbo 1997	14	bd	bd	bd	bd
	Patel 1997 ^a	14	bd	bd	bd	bd
	Ogółem	nd	6/114 (5)	bd	bd	bd

Punkt końcowy	Badanie	Dawka [g/m ²]	n/N (%)		% cykli	
			Stopień 3.-4.	Stopień 1.-4.	Stopień 3.-4.	Stopień 1.-4.
	Ogółem	nd	6/114 (5)	bd	bd	bd
Zespół Fanconiego	Cerny 1999 ^{ab}	12-18	bd	bd	bd	bd
	Le Cesne 1995	12	bd	3/40 (8)	bd	bd
	Nielsen 2000 ^b	12	bd	bd	bd	bd
	Palumbo 1997	14	bd	bd	bd	bd
	Patel 1997 ^a	14	bd	bd	bd	bd
	Ogółem	nd	bd	3/40 (8)	bd	bd
		Cerny 1999 ^{ab}	12-18	bd	bd	bd
Zmęczenie (<i>lethargy</i>)	Le Cesne 1995	12	bd	bd	bd	bd
	Nielsen 2000 ^b	12	5/114 (41)	bd	bd	bd
	Palumbo 1997	14	bd	bd	bd	bd
	Patel 1997 ^a	14	bd	bd	bd	bd
	Ogółem	nd	5/114 (41)	bd	bd	bd

Łączna liczba cykli wynosi w badaniu: Cerny 1999 – 99-104, Patel 1997 – 311, Le Cesne 1995 – 147.
Dane dla populacji łącznej obejmującej: a) pacjentów wcześniej leczonych oraz nieleczonych; b) pacjentów z MTM oraz mięsakiem kości;
c) stopień 3; d) stopień 1-2; e) ciężka (severe); f) łagodna (mild).

Tabela 67.
Podsumowanie zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniu Patel 1997 z podziałem na stopnie nasilenia

Punkt końcowy	Dawka 14 g/m ²		Dawka 12 g/m ²		Dawka 10 g/m ²		Łącznie	
	St. 3.-4. n/N* (%)	St. 1.-4. n/N* (%)	St. 3.-4. n/N* (%)	St. 1.-4. n/N* (%)	St. 3.-4. n/N* (%)	St. 1.-4. n/N* (%)	St. 3.-4. n/N* (%)	St. 1.-4. n/N* (%)
Wpływ na układ krwiotwórczy								
Anemia	61/198 (31)	bd	32/49 (65) ^c	bd	32/64 (50)	bd	125/311 (40)	bd
Gorączka neutropeniczna	bd	54/198 (27)	bd	13/49 (27)	bd	16/64 (25)	bd	83/311 (27)
Neutropenia	147/198 (74)	bd	40/49 (82)	bd	47/64 (73)	bd	234/311 (75)	bd
Trombocytopenia	60/198 (30)	bd	25/49 (51)	bd	36/64 (56)	bd	121/311 (39)	bd
Pozostałe AEs								
Wymioty	5/198 (2,5) ^a	bd	2/49 (4) ^a	bd	bd	bd	7/311 (2) ^a	bd
Kardio-toksyczność	1/198 (0,5) ^a	0/198 (0)bd	0/49 (0)bd	0/49 (0) bd	0/64 (0)bd	0/64 (0)bd	1/311 (0,3) ^a	0/311 (0)
Krwiomocz	3/198 (1,5) ^a	bd	3/49 (6) ^a	bd	1/64 (1,5) ^a	bd	7/311 (2) ^a	bd
Neurotoksyczność	2/198 (1)	105/198 (53) ^b	1/49 (2)	29/49 (59) ^b	0/64 (0)	26/64 (41) ^b	3/311 (0,9)	160/311 (51) ^b
Neuropatia obwodowa	2/198 (1) ^a	bd	bd	bd	bd	bd	2/311 (0,6) ^a	bd
Nefrotoksyczność	2/198 (1)	18/198 (9) ^b	0/49 (0)	8/49 (16) ^b	0/64 (0)	12/64 (19) ^b	2/311 (0,6)	38/311 (12) ^b

* - N – liczba cykli, n – liczba cykli ze zdarzeniem

a) stopień 3

b) stopień 1-2

c) w badaniu pojawia się również wynik 22/49.

13.6.2. Specjalne środki ostrożności z ChPL

Lek	Specjalne ostrzeżenia
Zaburzenia pracy wątroby i dróg żółciowych	
PZB	<ul style="list-style-type: none"> Zaburzenia czynności wątroby: W badaniach klinicznych zaobserwowano zwiększenie aktywności aminotransferaz (ALT, AST) i stężenia bilirubiny w surowicy w trakcie terapii PZB. Należy zachować ostrożność u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby.. Wskaźniki czynności wątroby w surowicy należy kontrolować przed rozpoczęciem leczenia PZB i co najmniej raz na 4 tygodnie w czasie pierwszych 4 miesięcy leczenia oraz w przypadkach uzasadnionych klinicznie. Nie zaleca się stosowania PZB u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.
GEM	<ul style="list-style-type: none"> Zaburzenia czynności wątroby: Odnotowano poważne uszkodzenia wątroby w tym niewydolność wątroby i zgony, u pacjentów otrzymujących GEM w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami potencjalnie hepatotoksycznymi. Podawanie GEM pacjentom z przerzutami do wątroby lub, u których rozpoznano zapalenie wątroby, alkoholizm lub marskość wątroby może prowadzić do zaostrzenia niewydolności wątroby. Należy zachować ostrożność u pacjentów z niewydolnością wątroby, gdyż nie zgromadzono wystarczających danych, które umożliwiłyby określenie zaleceń dotyczących dawkowania GEM w tej populacji pacjentów. Okresowo należy wykonywać badania czynności wątroby (w tym wirusologiczne).
DCL	<ul style="list-style-type: none"> Zaburzenia czynności wątroby: Brak danych dotyczących stosowania DCL u pacjentów z zaburzeniami wątroby w chemioterapii skojarzonej we wskazaniach innych niż gruczolakorak żołądka.
IFD	<ul style="list-style-type: none"> Zaburzenia czynności wątroby: W przypadku niewydolności wątroby potwierdzonej w wywiadzie, przed rozpoczęciem leczenia, stosowanie IFD należy rozważyć indywidualnie u każdego pacjenta, po czym leczenie to stale monitorować. Zwiększone ryzyko wystąpienia zaburzeń czynności wątroby może wystąpić u pacjentów nadużywających alkoholu.
Zaburzenie czynności ukl. moczowego	
PZB	<ul style="list-style-type: none"> Białkomocz: Zaleca się wykonywanie badań ogólnych moczu przed rozpoczęciem leczenia i okresowo w trakcie jego trwania oraz obserwację w celu wykrycia zwiększenia białkomoczu. Należy przerwać terapię PZB u pacjentów, u których wystąpił białkomocz w stopniu 4.
GEM	<ul style="list-style-type: none"> Zaburzenia czynności nerek: Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek w wywiadzie, wskazane jest okresowo wykonywanie badania czynności narządu. Leczenie należy przerwać w razie stwierdzenia pierwszych objawów mikroangiopatycznej niedokrwistości hemolitycznej (m.in.. gwałtowny spadek ilości hemoglobiny ze współistniejącą trombocytopenią oraz wzrostem stężenia bilirubiny i kreatyniny w surowicy, mocznika i LDH we krwi). Niewydolność nerek może być nieodwracalna nawet po odstawieniu preparatu, a pacjent może wymagać dializowania.
DCL	Nie raportowano
IFD	<ul style="list-style-type: none"> Niewydolność nerek: U pacjentów z niewydolnością nerek w wywiadzie wdrożenie leczenia IFD należy rozważyć indywidualnie, a w przypadku jego rozpoczęcia uważnie monitorować stan pacjenta. Szczególne środki ostrożności należy zachować także w przypadku pacjentów: po jednostronnej nefrektomii lub leczonych wcześniej lekami neurotoksycznymi. W danej grupie pacjentów wzrasta częstość występowania i dochodzi do nasilenia działania mielotoksycznego, neurotoksycznego i neurotoksycznego IFD. W trakcie terapii IFD konieczne jest regularne monitorowanie u wszystkich pacjentów parametrów czynności nerek, właściwości moczu i osadu moczu. Przed pierwszym podaniem konieczne jest stwierdzenie czy nie istnieją przeszkody w odpływie z dolnych dróg moczowych, zapalenie pęcherza, zakażenie oraz zaburzenia elektrolityczne. W trakcie leczenia należy zwrócić szczególną uwagę na właściwe nawodnienie, regularne opróżnianie pęcherza moczowego i równoczesne zastosowanie mesny. Zapalenie pęcherza z mikro- lub makrohemiturią: należy przerwać podawanie IFD aż do całkowitego ustąpienia objawów. Nefropatia: Terapia IFD może przyczynić się do wystąpienia nefropatii, istnieje ryzyko wystąpienia nieodwracalnego uszkodzenia nerek w razie dalszego podawania leku. Czynnikiem predysponującym do nefrotoksyczności jest stosowanie dużych kumulujących się dawek IFD. Należy monitorować parametry czynnościowe kłębuszków i kanalików nerkowych przed, w czasie i po zakończeniu leczenia.

Lek	Specjalne ostrzeżenia
	Zaburzenia ukł. sercowo-naczyniowego
PZB	<ul style="list-style-type: none"> Nadciśnienie tętnicze: Przed rozpoczęciem leczenia należy uzyskać właściwą kontrolę ciśnienia tętniczego oraz monitorować stan pacjenta w czasie trwania terapii. W przypadku wykrycia nadciśnienia tętniczego należy je leczyć hipotensyjnie oraz poprzez modyfikację dawki PZB. Należy zaprzestać podawania PZB, gdy leczenie obniżające ciśnienie krwi będzie nieskuteczne. Tętnicze incydenty zakrzepowe: należy zachować ostrożność podczas stosowania leku u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka zawału mięśnia sercowego, udaru niedokrwiennego mózgu lub przemijającego napadu niedokrwiennego. Zaburzenia czynności serca: w badaniach klinicznych zaobserwowano przypadki zaburzeń czynności serca takie jak zastoinowa niewydolność serca i zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF), nie badano jednak bezpieczeństwa stosowania PZB w tej grupie pacjentów. Należy rozważyć ryzyko i korzyści stosowania PZB u pacjentów z zaburzeniami czynności serca w wywiadzie, zalecane jest także wykonanie wyjściowej i okresowej oceny LVEF. Wydłużenie odstępu QT i zaburzenia rytmu serca typu Torsade de pointes: należy zachować ostrożność podczas stosowania PZB u pacjentów z wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie oraz u pacjentów, którzy stosują leki przeciwaritmiczne lub inne produkty lecznicze, które mogą powodować wydłużenie odstępu QT, i u pacjentów z istotną istniejącą chorobą serca. W czasie leczenia zaleca się początkowe i okresowe kontrolowanie elektrokardiogramu i utrzymanie stężenie elektrolitów w granicach uznanych za prawidłowe. Żyłne powikłania zakrzepowo-zatorowe: w badaniach klinicznych odnotowano żyłne powikłania zakrzepowo-zatorowe, w tym zakrzepicę żył i zator płucny zakończony zgonem. Częstość ich występowania była większa w grupie pacjentów z MTM. Incydenty krwotoczne: należy zachować ostrożność u pacjentów, u których istnieje znaczne ryzyko krwotoku. Nie zaleca się stosowania PZB u pacjentów, u których w ciągu ostatnich 6 miesięcy wystąpiło krwioplucie, krwotok do mózgu lub istotny klinicznie krwotok z przewodu pokarmowego.
GEM	<ul style="list-style-type: none"> Zaburzenia sercowo-naczyniowe: należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z zaburzeniami serca i/lub zaburzeniami naczyniowymi w wywiadzie.
DCL	<ul style="list-style-type: none"> Niewydolność serca: może wystąpić u pacjentów w terapii DCL+ trastuzumabem, szczególnie po zastosowaniu chemioterapii zawierającej antracykliny. Kandydatów do leczenia takim schematem należy poddać ocenie kardiologicznej, a w trakcie terapii monitorować czynności serca.
IFD	<ul style="list-style-type: none"> Zaburzenia pracy serca: Pacjenci z chorobami serca w wywiadzie powinni być poddani ścisłej kontroli lekarza. Zaleca się regularne kontrolowanie stężeń elektrolitów. Kardiotoksyczne działanie IFD może być dodatkowo nasilone u pacjentów poddanych wcześniej radioterapii i/lub przy jednoczesnym przyjmowaniu antracyklin.
	Zaburzenia ukł. krwiotwórczego i ukł. limfatycznego
PZB	<ul style="list-style-type: none"> Mikroangiopatia zakrzepowa: w badaniach klinicznych raportowano wystąpienie mikroangiopatii zakrzepowej (przemijającej po przerwaniu leczenia). U pacjentów, u których doszło do wystąpienia mikroangiopatii zakrzepowej należy trwale zaprzestać leczenia PZB.
GEM	<ul style="list-style-type: none"> Toksyczność hematologiczna: obserwowano przypadki przemijającego zahamowania lub uszkodzenia czynności szpiku przebiegające z leukopenią, trombocytopenią i niedokrwistością w trakcie podawania GEM. Przerwanie leczenia z tego powodu zdarza się jednak rzadko. W trakcie terapii przed podaniem każdej dawki produktu powinno się oznaczyć liczbę płytek krwi, liczbę leukocytów i granulocytów. Należy zachować szczególną ostrożność w przypadku rozpoczęcia terapii u pacjentów z zaburzeniami czynności szpiku kostnego w wywiadzie. Jeżeli wystąpią objawy wskazujące na toksyczny wpływ preparatu na szpik należy rozważyć przerwanie lub zmodyfikowanie leczenia. Po przerwaniu leczenia proces zmniejszania się liczby płytek krwi może nadal postępować.
DCL	<ul style="list-style-type: none"> Neutropenia W badaniach klinicznych najmniejsza liczba neutrofilii występowała po 7 dniach, jednak w przypadku pacjentów intensywnie leczonych chemioterapią zjawisko to może wystąpić wcześniej. Zaleca się częste wykonywanie badania morfologii krwi. Nie należy rozpoczynać kolejnego cyklu leczenia DCL jeżeli liczba neutrofilii < 1 500 komórek/mm³. Dodatkowo pacjenci przyjmujący terapię skojarzoną DCL + cisplatyna + 5-fluorouracyl (TCF) oraz DCL + doksorubicyna + cyklofosamid (TAC) powinni otrzymać profilaktycznie G-CSF. Ciężka neutropenia: zalecane jest 25% zmniejszenie dawki DCL w kolejnych cyklach leczenia lub rozpoczęcie leczenia objawowego. Gorączka neutropeniczna i zakażenia z neutropenią: Pacjenci otrzymujący schemat leczenia TCF powinni być ściśle monitorowani w czasie pierwszych i kolejnych cykli Ciężkie zatrzymanie płynów: należy dokładnie monitorować pacjentów, u których występuje ciężkie zatrzymanie płynów takie jak np. wysięk opłucnowy, wysięk osierdziowy lub wodobrzusze. Przed każdym podaniem DCL pacjent musi otrzymać kortykosteroidy w celu zmniejszenia częstości występowania i nasilenie zatrzymania płynów. Po wystąpieniu zatrzymania płynów, obrzęki obwodowe zwykle pojawiają się w kończynach dolnych i mogą wpływać na przyrost wagi.

Lek	Specjalne ostrzeżenia
IFD	<ul style="list-style-type: none"> Toksyczność hematologiczna: Nasilone zahamowanie czynności szpiku może wystąpić u pacjentów leczonych uprzednio radioterapią i/lub chemioterapią, a także u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Zaleca się w takich przypadkach szczególnie dokładne kontrolowanie parametrów hemolitycznych. Przed każdym kolejnym podaniem preparatu i z odpowiednią częstością (w razie konieczności codziennie) należy sprawdzić liczbę białych krwinek, płytek krwi i stężenie hemoglobiny. IFD należy podawać, tylko w uzasadnionych przypadkach u pacjentów, u których liczba białych krwinek utrzymuje się na poziomie <2500/μ i/lub liczba płytek krwi <50 000/μl. W razie wystąpienia gorączki i/lub leukopenii należy dodatkowo podać antybiotyki i/lub leki przeciwgrzybiczne. Należy wykonywać regularne badania morfologii krwi, aż do momentu normalizacji parametrów.
Zaburzenia ukł. nerwowego	
PZB	<ul style="list-style-type: none"> Encefalopatia nadciśnieniowa: Obserwowano zespół odwracalnej tylnej encefalopatii / zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii po zastosowaniu PZB. U pacjentów, u których wystąpił taki incydent należy trwale zaprzestać leczenia PZB.
GEM	Nie raportowano
DCL	<ul style="list-style-type: none"> Ciężkie zaburzenia obwodowego układu nerwowego: w przypadku wystąpienia ciężkich zaburzeń obwodowego układu nerwowego należy zmniejszyć dawkę leku. Mogą wystąpić: <u>parestezje, zaburzenia czucia i ból</u>. Przypadku ciężkich objawów neurosensorycznych konieczne jest dostosowanie dawki lub przerwania leczenia. Astenia: może wystąpić w postaci ostrej i wymagać przerwania leczenia
IFD	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z <u>przerzutami do mózgu i/lub objawami mózgowymi</u> muszą pozostawać pod stałą kontrolą lekarza. Encefalopatia: Istnieje konieczność stałego kontrolowania pacjenta poddanego terapii IFD ze względu na ryzyko jego toksycznego działania na CUN. Leczenie należy trwale przerwać w przypadku stwierdzenia u pacjenta encefalopatii. Do czynników ryzyka sprzyjających wystąpieniu choroby zalicza się: niewydolność nerek, wcześniejsze leczenie lekami nefrotoksycznymi i pozanerkowe przeszkody w odpływie moczu, ogólny zły stan zdrowia, zaawansowany wiek, nadużywanie a alkoholu, zmniejszone stężenie albumin i wodorowęglanów w surowicy, kwasica i niewydolność wątroby. Senność, dezorientacja, omamy, śpiączka mogą być spowodowane podaniem IFD, a ich wystąpienie wymaga przerwania terapii. Objawy te są zazwyczaj odwracalne, terapia wspomagająca powinna być kontynuowana do momentu ich całkowitego ustąpienia.
Zaburzenia ukł. oddechowego	
PZB	<ul style="list-style-type: none"> Odma opłucnowa: Znane są przypadki wystąpienia odmy opłucnowej w trakcie terapii PZB. Wszystkich pacjentów należy poddać obserwacji w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów odmy opłucnowej.
GEM	<ul style="list-style-type: none"> Powikłania płucne: podczas leczenia GEM obserwowano przypadki wystąpienia obrzęku płuc, śródmiąższowego zapalenia płuc i zespołu ostrej niewydolności oddechowej dorosłych (ARDS). Przy wystąpieniu powikłań płucnych należy rozważyć zaprzestanie podawania GEM. Wczesne rozpoczęcie leczenia wspomagającego może prowadzić do poprawy stanu pacjenta. W przypadkach ciężkiego uszkodzenia płuc terapię GEM należy natychmiast przerwać.
DCL	Nie raportowano
IFD	Nie raportowano
Zaburzenia ukł. pokarmowego	
PZB	<ul style="list-style-type: none"> Perforacje i przetoki w obrębie przewodu pokarmowego: Należy zachować ostrożność w trakcie stosowania PZB u pacjentów, u których istnieje ryzyko perforacji lub przetoki w obrębie ukł. pokarmowego.
GEM	Nie raportowano
DCL	<ul style="list-style-type: none"> DCL w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem (schemat TCF) w terapii raka żołądka: badania kliniczne wykazały, że u pacjentów leczonych TCF z powodu raka żołądka częstość wystąpienia AE była większa wśród pacjentów w wieku podeszłym. Należy ściśle monitorować takich pacjentów poddanych terapii TCF.
IFD	<ul style="list-style-type: none"> Zapalenia jamy ustnej: należy zwracać szczególną uwagę na higienę jamy ustnej, aby ograniczyć powstawanie zmian zapalnych jamy ustnej. Nudności i wymioty: aby zmniejszyć częstość wystąpień nudności i wymiotów zaleca się wczesne podawanie leków przeciwwymiotnych.
Zaburzenia ukł. immunologicznego	
PZB	Nie raportowano

Lek	Specjalne ostrzeżenia
GEM	
DCL	
IFD	<ul style="list-style-type: none"> <u>Zburzenia czynności układu immunologicznego</u>: jeżeli u pacjenta wystąpiły zaburzenia czynności układu immunologicznego, (np. w przebiegu cukrzycy oraz niewydolności wątroby lub nerek) w trakcie trwania terapii IFD pacjenta należy poddać ścisłej obserwacji.
Zaburzenia endokrynologiczne	
PZB	<ul style="list-style-type: none"> <u>Niedoczynność tarczycy</u>: Przed rozpoczęciem leczenia zaleca się wykonanie oznaczeń laboratoryjnych wskaźników czynności tarczycy. W przypadku stwierdzenia u pacjenta niedoczynności tarczycy należy przed podaniem PZB wdrożyć leczenie zgodne ze standardowymi zasadami postępowania. Wszystkich pacjentów należy poddać ścisłej obserwacji w celu wykrycia podmiotowych i przedmiotowych objawów zaburzeń czynności tarczycy.
GEM	
DCL	Nie raportowano
IFD	
Gojenie ran	
PZB	<ul style="list-style-type: none"> <u>Gojenie ran</u>: Ze względu na to, iż inhibitory naczyniowego czynnika wzrostu śródbłonna mogą utrudniać gojenie ran, należy przerwać leczenie PZB, co najmniej 7 dni przed zaplanowaną operacją chirurgiczną, oraz u pacjentów, u których nastąpiło rozejście się ran.
GEM	
DCL	Nie raportowano
IFD	<u>Gojenie ran</u> : IFD może wpływać na normalne gojenie ran.
Zakażenia	
PZB	<ul style="list-style-type: none"> <u>Zakażenia</u>: obserwowano ciężkie zakażenia zarówno z neuropatią lub bez neuropatii, w niektórych przypadkach zakończone zgonem.
GEM	
DCL	Nie raportowano
IFD	
Reakcje w miejscu podania/ nadwrażliwość	
PZB	
GEM	Nie raportowano
DCL	<ul style="list-style-type: none"> <u>Reakcje skórne</u>: obserwowano wystąpienie miejscowego rumienia dłoni i podeszw stóp z obrzękiem i złuszczeniem. Należy zmienić dawkę lub zaprzestać podawania DCL. W przypadku objawów skórnych o niewielkim nasileniu (zaczernienia, miejscowe odczyny skóry) nie jest konieczne przerywanie terapii. <u>Nadwrażliwość</u>: może wystąpić zwłaszcza w trakcie pierwszych dwóch wlewów dożylnych. Ponieważ taka reakcja może wystąpić w ciągu kilku minut od rozpoczęcia wlewu, należy zatem podawać DCL wyłącznie, gdy dysponuje się środkami pozwalającymi na leczenie niedociśnienia lub skurczu oskrzeli. Jeżeli wystąpią ciężkie objawy, takie jak: niedociśnienie, skurcz oskrzeli, uogólniona wysypka lub rumień lub ciężka reakcja w postaci wykwitów należy na stałe zaprzestać podawania DCL i rozpocząć odpowiednie leczenie.
IFD	<ul style="list-style-type: none"> <u>Wynaczynienie</u>: w przypadku podania leku poza żyłę nie ma niebezpieczeństwa uszkodzenia tkanki w miejscu podania, zaleca się jednak natychmiastowe przerwanie wlewu, odciągnięcie płynu, który trafił poza naczynie, przemycie roztworem soli fizjologicznej i unieruchomienie kończyny.

Lek	Specjalne ostrzeżenia
	Interakcje
	<ul style="list-style-type: none"> <u>Inne przeciwnowotworowe leki systemowe</u>: w skojarzeniu z pemetreksedem i lapatynibem istnieje ryzyko zwiększonej toksyczności i/lub śmiertelności. <u>Silne inhibitory izoenzymu CYP3A4, glikoproteiny P (P-gp) lub białka oporności raka piersi (BCRP)</u>: należy unikać jednoczesnego podawania ze względu na ryzyko zwiększenia ekspozycji na PZB. <u>Indykatory CYP3A4, P-gp, BCRP</u>: należy unikać jednoczesnego podawania ze względu na ryzyko zmniejszenia ekspozycji na PZB.
PZB	<ul style="list-style-type: none"> <u>Ketokonazol</u>: przy jednoczesnym stosowaniu raportowano przypadki hiperglikemii. <u>Substraty transferazy urydyno-difosforano-glukuronozylowe</u>: należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania, gdyż PZB jest inhibitorem transferazy. <u>Symwastatyna i inne statyny</u>: przy jednoczesnym stosowaniu PZB i symwastatyny raportowano zwiększenie częstości występowania podwyższonej aktywności ALT. W takich przypadkach należy przerwać podawanie symwastatyny i postępować zgodnie z wytycznymi dotyczącymi dawkowania PZB u pacjentów z nieprawidłowymi wskaźnikami czynności wątroby. Jednoczesne stosowanie PZB i innych statyn należy podejmować z ostrożnością i pod ścisłą kontrolą.
GEM	<ul style="list-style-type: none"> <u>Radioterapia</u>: stosowana jednocześnie lub w odstępie krótszym niż 7 dni zwiększa wrażliwość organizmu na promieniowanie jonizujące. Nie ustalono bezpiecznego schematu jednoczesnego poddawania gemcytabiny z radioterapią. Sugeruje się, że leczenie GEM można rozpocząć po ustąpieniu ciężkich powikłań radioterapii, ale nie wcześniej niż tydzień po napromienianiu. <u>Żywe atenuowane szczepionki</u>: nie jest zalecane podawanie szczepionek żywych, atenuowanych (w tym przeciwko żółtej gorączce), ze względu na ryzyko wystąpienia choroby układowej, mogącej prowadzić do zgonu, zwłaszcza w przypadku pacjentów o obniżonej odporności.
DCL	<ul style="list-style-type: none"> <u>Inhibitorami izoenzymu CYP3A4</u>: należy zachować szczególną ostrożność w przypadku jednoczesnego podania DCL. <u>Karboplatyna</u>: może dochodzić do interakcji w jednoczesnym podaniu z DCL. <u>Doksorubicyny i cyklofosfamid</u>: jednoczesne podanie z DCL nie wpływa na farmakokinetykę podawanych leków. <u>Erytromycyna, deksametazon, difenhydramina, propranolol, propafenon, fenytoina, salicylany, sulfametoksazol oraz walproinian sodu</u> podawane jednocześnie z DCL nie wpływają na stopień wiązania DCL z białkami. Nie udokumentowano w badaniach dotyczących interakcji DCL z innymi produktami leczniczymi w warunkach <i>in vivo</i>, jakkolwiek interakcje takie są możliwe.
IFD	<ul style="list-style-type: none"> <u>Radioterapia w okolicy serca i/lub równoczesne leczenie antracyklinami</u>: działanie kardi toksyczne IFD może ulec nasileniu przy jednoczesnym stosowaniu. <u>Radioterapia</u>: IFD może nasilać reakcje skórne po napromienianiu. <u>Cytostatyki (allopurinol lub hydrochlorotiazyd) lub napromienianie</u>: działanie mielotoksyczne i mielosupresyjne IFD może ulec nasileniu przy jednoczesnym stosowaniu. <u>Żywe atenuowane szczepionki</u>: nie jest zalecane podawanie szczepionek żywych, atenuowanych, ze względu na ryzyko wystąpienia objawów choroby. <u>Warfaryna</u>: IFD nasila działanie antykoagulacyjne, co zwiększa ryzyko wystąpienia krwotoków. <u>Leki nefrotoksyczne</u>: Wcześniejsze lub równoczesne podawanie leków z tej grupy może nasilić nefrotoksyczne działanie IFD, a w konsekwencji także jego działanie hematotoksyczne i neurotoksyczne. <u>Leki działające na ośrodkowy układ nerwowy</u>: należy przerwać ich stosowanie lub stosować szczególnie ostrożnie w przypadku encefalopatii indukowanej IFD. <u>Pochodne sulfonilomocznika</u>: przy jednoczesnym stosowaniu raportowano przypadki hipoglikemii. <u>Bupropion i inne leki wpływające na izoenzym CYP2B6</u>: należy unikać jednoczesnego podawania ze względu na ryzyko zwiększenia ekspozycji na IFD. <u>Chloropromazyna, suksametonium, trójiodotyronina, inhibitory dehydrogenazy aldehydowej</u>: równoczesne stosowanie z IFD może powodować nasilenie ich działania i toksyczności.
	Wpływ na układ rozrodczy
PZB	<ul style="list-style-type: none"> <u>Płodność</u>: Badania niekliniczne przeprowadzone na zwierzętach wykazały, iż terapia PZB może wpływać na płodność. <u>Ciąża</u>: Pacjentkom w wieku rozrodczym należy wyjaśnić na czym polega potencjalne zagrożenie dla płodu oraz zalecić skuteczną metodę antykoncepcji i unikanie zajścia w ciążę w trakcie leczenia. Badania niekliniczne przeprowadzone na zwierzętach wykazały charakter embriotoksyczny PZB.

Lek	Specjalne ostrzeżenia
GEM	<ul style="list-style-type: none"> Płodność: zaleca się by przed rozpoczęciem terapii GEM mężczyźni zwrócili się do ośrodka specjalistycznego zajmującego się zamrażaniem nasienia, ze względu na możliwość wystąpienia niepłodności. Mężczyźni nie powinni podejmować aktywności rozrodczej w okresie przyjmowania preparatu i przez okres do 6 miesięcy po zakończeniu terapii. Ciąża: w trakcie stosowania GEM wskazane jest stosowanie skutecznych środków antykoncepcyjnych i unikanie zajścia w ciążę. Należy zalecić pacjentkom, aby w przypadku zajścia a w ciążę natychmiast poinformowały o tym lekarza.. Jeśli pacjentka jest ciężarna nie należy podawać GEM, jeżeli nie jest to bezwzględnie konieczne.
DCL	<ul style="list-style-type: none"> Ciąża w trakcie stosowania DCL wskazane jest stosowanie skutecznych środków antykoncepcyjnych i unikanie zajścia w ciążę. Należy zobowiązać pacjentkę, że w przypadku zajścia w ciążę natychmiast powiadomi o tym lekarza prowadzącego leczenie. DCL stosowany u kobiet w ciąży może spowodować uszkodzenie płodu. Podanie ciężarnej pacjentce DCL może nastąpić jedynie wtedy, gdy wymaga tego stan kliniczny pacjentki. Płodność Badania niekliniczne przeprowadzone na zwierzętach wykazały, iż terapia DCL może wpływać na płodność. Zaleca się by przed rozpoczęciem terapii mężczyźni zwrócili się do ośrodka specjalistycznego zajmującego się zamrażaniem nasienia, ze względu na możliwość wystąpienia zmiany płodności. Mężczyźni nie powinni podejmować aktywności rozrodczej w okresie przyjmowania preparatu DCL i przez okres do 6 miesięcy po zakończeniu terapii.
IFD	<ul style="list-style-type: none"> Płodność: zaleca się by przed rozpoczęciem terapii IFD mężczyźni zwrócili się do ośrodka specjalistycznego zajmującego się zamrażaniem nasienia, ze względu na możliwość wystąpienia niepłodności. Mężczyźni nie powinni podejmować aktywności rozrodczej w okresie przyjmowania preparatu i przez okres do 6 miesięcy po zakończeniu terapii. Ciąża: w trakcie stosowania IFD wskazane jest unikanie zajścia w ciążę. W razie zastosowania leku w pierwszym trymestrze ciąży, należy skonsultować się z lekarzem w sprawie przerwania ciąży. Po pierwszym trymestrze, jeżeli leczenia nie można odłożyć, a pacjentka chce utrzymać ciążę, można wdrożyć leczenie po uprzednim poinformowaniu pacjentki o niewielkim, ale istniejącym ryzyku działań teratogennych i uszkodzeń płodu.
Karmienie piersią	
PZB	<ul style="list-style-type: none"> Karmienie piersią: w trakcie leczenia PZB należy zaprzestać karmienia piersią. Nie można wykluczyć wystąpienia działań niepożądanych u karmionych dzieci ze względu na brak danych dotyczących przenikania preparatu do mleka matki.
GEM	<ul style="list-style-type: none"> Karmienie piersią: w trakcie leczenia GEM należy zaprzestać karmienia piersią. Nie można wykluczyć wystąpienia działań niepożądanych u karmionych dzieci ze względu na brak danych dotyczących przenikania preparatu do mleka matki.
IFD	<ul style="list-style-type: none"> Karmienie piersią w trakcie leczenia IFD należy rozważyć przerwanie karmienia lub ewentualnie leczenia, uwzględniając znaczenie terapii dla matki. Nie można wykluczyć wystąpienia działań niepożądanych u karmionych dzieci ze względu na brak danych dotyczących przenikania preparatu do mleka matki.
DCL	<ul style="list-style-type: none"> Karmienie piersią w trakcie leczenia DCL należy zaprzestać karmienia piersią. Nie można wykluczyć wystąpienia działań niepożądanych u karmionych dzieci ze względu na brak danych dotyczących przenikania preparatu do mleka matki.

13.7. Skale stosowane do oceny stanu sprawności

Tabela 68
Skala Karnofsky'ego i WHO/Zubroda/ECOG[236]

Stopień sprawności	Opis kategorii
Skala Karnofsky'ego	
100	Stan prawidłowy, brak dolegliwości i objawów choroby
90	Stan prawidłowej aktywności, niewiele dolegliwości i objawy choroby
80	Stan niemal pełnej aktywności (która wymaga pewnego wysiłku); niewielkie dolegliwości i objawy choroby
70	Stan niemożności wykonywania pracy lub prawidłowej aktywności, przy zachowanej zdolności do samoobsługi

Stopień sprawności	Opis kategorii
60	Stan wymagający okresowej opieki, przy zachowanej zdolności do samodzielnego spełniania większości codziennych potrzeb
50	Stan wymagający częstej opieki i częstych interwencji medycznych
40	Stan niewydolności i konieczność szczególnej opieki
30	Stan poważnej niewydolności, wskazania do hospitalizacji
20	Stan poważnej choroby, bezwzględna konieczność hospitalizacji prowadzenia leczenia wspomagającego
10	Stan gwałtownego narastania zagrożenia życia
0	Zgon.
Skala WHO/Zubroda/ECOG	
0	Brak objawów choroby, sprawność prawidłowa, pełna aktywność, zdolność do samodzielnego wykonywania wszystkich czynności i pracy
1	Obecność objawów choroby, zdolność do wykonywania czynności codziennych i lekkiej pracy, brak konieczności przebywania w łóżku w ciągu dnia
2	Obecność objawów choroby, znacznie ograniczona aktywność, zdolność do wykonywania czynności codziennych, brak zdolności do wykonywania pracy, konieczność przebywania w łóżku <50% czasu w ciągu dnia
3	Ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, konieczność przebywania w łóżku >50% czasu w ciągu dnia
4	Konieczność opieki osoby drugiej, stałe przebywanie w łóżku
5	Zgon

Tabela 69.
Zależność pomiędzy skalą Karnofsky'ego a skalą WHO/Zubroda/ECOG[237]

Skala Karnofsky'ego	Skala WHO/Zubroda/ECOG
80-100	0--1
60-70	2
10-50	3-4

13.8. Definicje ocenianych punktów końcowych

Tabela 70.
Definicje punktów końcowych ocenianych w analizie klinicznej.

Punkt końcowy	Definicja
TTP (Time to Progression)	Czas od randomizacji do momentu progresji choroby lub zgonu, będącego skutkiem progresji choroby.[238]
PFS (Progression- Free Survival)	Czas od randomizacji do momentu pierwszej progresji choroby (według niezależnej oceny obrazów radiologicznych) lub zgonu (z każdej przyczyny).[239]
Odpowiedź na leczenie kryteria wg. RECIST[240] ^a	
Complete response (CR)	Ustąpienie wszystkich mierzalnych zmian patologicznych.

Punkt końcowy	Definicja
Partial response (PR)	Zmniejszenie o co najmniej 30% sumy najdłuższych średnic mierzalnych zmian patologicznych; jako odniesienie przyjmuje się najmniejsza sumę najdłuższych średnic zmierzoną w momencie rozpoczęcia leczenia lub wygląd jednej lub więcej nowopowstałych zmian patologicznych.
Progressive disease (PD)	Zwiększenie o co najmniej 20% sumy najdłuższych średnic mierzalnych zmian patologicznych; jako odniesienie przyjmuje się najmniejsza sumę najdłuższych średnic zmierzoną w momencie rozpoczęcia leczenia lub wygląd jednej lub więcej nowopowstałych zmian patologicznych.
Stabile disease (SD)	Odpowiedź na leczenie, którego nie można zakwalifikować jako partial response ani progressive disease; jako odniesienie przyjmują się najmniejsza sumę najdłuższych średnic mierzalnych zmian patologicznych zmierzoną w momencie rozpoczęcia leczenia.
Kryteria wg. WHO[241]^a	
Complete response (CR)	Ustąpienie wszystkich objawów choroby, stwierdzone w 2 kolejnych obserwacjach, nie krótszych niż 4 tygodnie.
Partial response (PR)	Zmniejszenie o co najmniej 50% mierzonych wcześniej zmian nowotworowych, stwierdzone w kolejnych 2 obserwacjach, nie krótszych niż 4 tygodnie oraz brakobecności nowych zmian patologicznych a także brak progresji zmian patologicznych.
No change (NC)	Brak możliwości stwierdzenia redukcji zmiany nowotworowej o 50% oraz brak wzrostu o 25% wzrost co najmniej jednej mierzalnej zmiany patologicznej
Progressive disease (PD)	Powiększenie o co najmniej 25% co najmniej jednej mierzalnej zmiany patologicznej lub pojawienie się nowych zmian.

a) ocena zmian mierzalnych

13.9. Formularze oceny wiarygodności badań klinicznych

13.9.1. Badania RCT

Tabela 71.
Formularz oceny wiarygodności badań w skali Jadad

Ocena w skali Jadad dla randomizowanych badań klinicznych			
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz oceniającego
Czy badanie opisano jako randomizowane?			
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?			
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu leczenia?			
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	

13.9.2. Badania nRCT

Tabela 72.
Formularz oceny wiarygodności badań jednoramiennych wg NICE [46]

Pytanie	Ocena TAK = 1/NIE = 0
1. Czy badanie było wieloośrodkowe?	
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	
5. Czy badanie było prospektywne?	
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	
8. Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	
SUMA	

13.10. Formularze dla ekstrahowanych danych

Tabela 73.
Formularz ekstrakcji danych dotyczących charakterystyki badań

Badanie				
Cel badania				
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia		
Kwalifikowane typy histologiczne		Wykluczane typy histologiczne		
Oceniane punkty końcowe				
Charakterystyka populacji				
Cecha populacji	Interwencja	Komparator	Łącznie	Różnica między gr.
Liczba pacjentów				
Wiek w latach				
Liczba mężczyzn				
Stopień zaawansowania choroby				
Stopień zaawansowania histologicznego				
Stan sprawności				
Podgrupy wg typu histologicznego				
Liczba wcześniejszych linii leczenia				
Wcześniejsze chemioterapie				
Interwencja i komparator				
Schemat badania				
Interwencje				
Ko interwencje				
Okres leczenia				
Okres obserwacji				
Metodyka				
Typ i podtyp badania wg AOTM				
Randomizacja				
Ukrycie kodu alokacji				
Zaślepienie				
Utrata z badania (%)				
Testowana hipoteza wyjściowa				
Metoda analizy wyników				

Badanie
Oceniane punkty końcowe
Ocena w skali Jadad
Lokalizacja badania
Sponsor badania

Tabela 74.
Formularz ekstrakcji wyników z badań RCT dla punktów końcowych dychotomicznych

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Wartość p	Interwencja			Kontrola		
			N	n	%	N	n	%

Tabela 75.
Formularz ekstrakcji wyników z badań RCT dla punktów końcowych ciągłych

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Wartość p	Interwencja			Kontrola		
			N	Średnia	SD	N	Średnia	SD

14. BIBLIOGRAFIA

1. Maciej Krzakowski (red). *Onkologia Kliniczna*. Tom II. Warszawa 2006.
2. Krzakowski M (red). *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych - 2011*. Tom I. Gdansk 2011.
3. Ruka W, Rutkowski P, Krzakowski M, et al. Mięsaki tkanek miękkich u dorosłych - zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. *Onkologia w Praktyce Klinicznej*. 2009; 5(5):198–210.
4. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych - 2009.
5. Leczenie zaawansowanego mięsaka tkanek miękkich przy wykorzystaniu produktu leczniczego trabectedyna (Yondelis®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ – chemioterapii niestandardowej (Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej).pdf (Obiekt application/pdf). http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-25-2011-trabectedyna/OT_0387_YONDELIS_%5Btrabectedyna%5D.pdf (6.3.2012).
6. Shmookler B, Bickels J, Jelinek J, et al. Bone and Soft-tissue Sarcomas: Epidemiology, Radiology, Pathology and Fundamentals of Surgical Treatment. <http://www.sarcoma.org/publications/mcs/ch1.pdf>.
7. AJCC Cancer Staging Manual. <http://www.springer.com/medicine/surgery/book/978-0-387-88440-0> (28.3.2012).
8. Pisters P, Weiss M, Maki R. Cancer Management, 14th Edition: Soft-Tissue Sarcomas. Cancer Network www.cancernetwork.com/cancer-management/soft-tissue-sarcomas/article/10165/1802713.
9. Kattan MW, Leung DHY, Brennan MF. Postoperative Nomogram for 12-Year Sarcoma-Specific Death. *Journal of Clinical Oncology*. 2002; 20(3):791–796.
10. Casali PG, Blay J-Y. Soft tissue sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2010; 21 Suppl 5:v198–203.
11. London and South East Sarcoma Network Patient Management Policy.pdf (Obiekt application/pdf). <http://www.lsesn.nhs.uk/files/patient-management-policy.pdf> (28.3.2012).
12. Penel N, Van Glabbeke M, Marreaud S, et al. Testing new regimens in patients with advanced soft tissue sarcoma: analysis of publications from the last 10 years. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2011; 22(6):1266–1272.
13. Sleijfer S, Ray-Coquard I, Papai Z, et al. Pazopanib, a multikinase angiogenesis inhibitor, in patients with relapsed or refractory advanced soft tissue sarcoma: a phase II study from the European organisation for research and treatment of cancer-soft tissue and bone sarcoma group (EORTC study 62043). *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009; 27(19):3126–3132.
14. Protokół badania VEG 20002.
15. PRESCRIBING INFORMATION Votrient (Pazopanib). FDA. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/022465s-010S-012lbl.pdf (9.8.2012).
16. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO Votrient (Pazopanib). EMA. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001141/WC500094272.pdf (24.2.2012).
17. Rekomendacja AOTM w sprawie finansowania preparatu VOTRIENT nr. 96/2012, 2012.10.30. http://aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/072/REK/RP_96_2012_Voltrient.pdf.
18. PRESCRIBING INFORMATION Gemcitabine Hospira.pdf (Obiekt application/pdf). http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/200795s000lbl.pdf (5.3.2012).
19. PRESCRIBING INFORMATION Gemzar.pdf (Obiekt application/pdf). http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/020509s069lbl.pdf (5.3.2012).
20. ChPL Gemzar.pdf (Obiekt application/pdf). http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/lb/charakterystyka/2011-09-16_pl-combined-h261-gemzar-var24-clean.pdf (5.3.2012).

21. Maki RG, Wathen JK, Patel SR, et al. Randomized phase II study of gemcitabine and docetaxel compared with gemcitabine alone in patients with metastatic soft tissue sarcomas: results of sarcoma alliance for research through collaboration study 002 [corrected]. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007; 25(19):2755–2763.
22. Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products Gemcitabine. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Generics> (20.3.2012).
23. Wykaz produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej 2011. <http://www.urpl.gov.pl/pl-urzedowy-wykaz-produktow-leczniczych>.
24. Ministerstwo Zdrowia RP. Informator o lekach. Ministerstwo Zdrowia. <http://bil.aptek.pl/servlet/leki/search>.
25. Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/listalekow_obwieszczeniev_201208281829.pdf (14.9.2012).
26. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO Doceferez.pdf (Obiekt application/pdf). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001074/WC500094038.pdf (2.3.2012).
27. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO Docetaxel Mylan.pdf (Obiekt application/pdf). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002317/WC500122958.pdf (2.3.2012).
28. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO Docetaxel Teva Pharma.pdf (Obiekt application/pdf). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002032/WC500101758.pdf (2.3.2012).
29. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO Docetaxel Teva.pdf (Obiekt application/pdf). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001107/WC500073419.pdf (2.3.2012).
30. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO Docetaxel Winthrop.pdf (Obiekt application/pdf). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000808/WC500036788.pdf (2.3.2012).
31. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO Taxotere.pdf (Obiekt application/pdf). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000073/WC500035264.pdf (2.3.2012).
32. PRESCRIBING INFORMATION Doceferez.pdf (Obiekt application/pdf). http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/022534s000lbl.pdf (2.3.2012).
33. PRESCRIBING INFORMATION Docetaxel Accord.pdf (Obiekt application/pdf). http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/201195s000lbl.pdf (2.3.2012).
34. PRESCRIBING INFORMATION Docetaxel Apotex.pdf (Obiekt application/pdf). http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/022312s000lbl.pdf (2.3.2012).
35. PRESCRIBING INFORMATION Docetaxel Hospira.pdf (Obiekt application/pdf). http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/022234s000lbl.pdf (2.3.2012).
36. PRESCRIBING INFORMATION Docetaxel Sandoz.pdf (Obiekt application/pdf). http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/201525s000lbl.pdf (2.3.2012).
37. PRESCRIBING INFORMATION Taxotere.pdf (Obiekt application/pdf). http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/020449s065lbl.pdf (2.3.2012).
38. Indeks leków MP - Ifosfamid (ifosfamide) opis substancji. <http://indeks.mp.pl/desc.php?id=372> (5.3.2012).
39. PRESCRIBING INFORMATION Ifex .pdf (Obiekt application/pdf). http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/019763s016lbl.pdf (5.3.2012).
40. Patel SR, Vadhan-Raj S, Papadopolous N, et al. High-dose ifosfamide in bone and soft tissue sarcomas: results of phase II and pilot studies--dose-response and schedule dependence. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1997; 15(6):2378–2384.

41. WYKAZ PRODUKTÓW LECZNICZYCH DOPUSZCZONYCH DO OBROTU NA TERYTORIUM RZECZYPOSPOLITEJ POLSKIEJ.pdf (Obiekt application/pdf). http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/zal_cza_10052011.pdf (5.3.2012).
42. Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products Ifex. http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label_ApprovalHistory (5.3.2012).
43. Wykaz leków dopuszczonych przez FDA do stosowania w chorobach rzadkich. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/ood/> (24.8.2012).
44. ██████████ Zastosowanie pazopanibu w leczeniu dorosłych pacjentów z określonymi podtypami zaawansowanego mięsaka tkanek miękkich (zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego), którzy wcześniej otrzymali chemioterapię w leczeniu choroby rozsianej lub u których nastąpiła progresja choroby w ciągu 12 miesięcy od leczenia neoadjuwantowego i (lub) adjuwantowego. ██████████
45. Wytyczne AOTM. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA) nr1/2010. http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2009/09.05.29_wytyczne_HTA_pl_MS.pdf (24.8.2012).
46. Quality assessment for Case series. http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/Appendix_04_qualityofcase_series_form_preop.pdf.
47. Jan Brozek, Andrew Oxman, Holger Schünemann. *GRADEpro*. 2008.
48. Maki RG, Wathen JK, Patel SR, et al. Randomized phase II study of gemcitabine and docetaxel compared with gemcitabine alone in patients with metastatic soft tissue sarcomas. *Journal of Clinical Oncology*. 2007; 25(19):2755–2763.
49. Pautier P, Floquet A, Penel N, et al. Randomized multicenter and stratified phase II study of gemcitabine alone versus gemcitabine and docetaxel in patients with metastatic or relapsed leiomyosarcomas: A federation nationale des centres de lutte contre le cancer (FNCLCC) french sarcoma group study (TAXOGEM study). *Oncologist*. 2012; 17(9):1213–1220.
50. Pautier P, Bui BN, Penel P, et al. Final results of a FNCLCC French Sarcoma Group multicenter randomized phase II study of gemcitabine (G) versus gemcitabine and docetaxel (G+D) in patients with metastatic or relapsed leiomyosarcoma (LMS). *Final results of a FNCLCC French Sarcoma Group multicenter randomized phase II study of gemcitabine (G) versus gemcitabine and docetaxel (G+D) in patients with metastatic or relapsed leiomyosarcoma (LMS)*. 2009.
51. Pautier P, Nguyen BB, Penel N, et al. Final results of a FNCLCC French Sarcoma Group multicenter randomized phase II study of gemcitabine (G) versus gemcitabine and docetaxel (G+D) in patients with metastatic or relapsed leiomyosarcoma (LMS) (abstrakt). *ASCO Annual Meeting*. 2009;
52. Van Oosterom AT, Mouridsen HT, Nielsen OS, et al. Results of randomised studies of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG) with two different ifosfamide regimens in first- and second-line chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma patients. *Eur.J.Cancer*. 2002; 38(18):2397–2406.
53. Cerny T, Leyvraz S, von BT, et al. Saturable metabolism of continuous high-dose ifosfamide with mesna and GM-CSF: a pharmacokinetic study in advanced sarcoma patients. Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). *Ann.Oncol*. 1999; 10(9):1087–1094.
54. Le Cesne A, Antoine E, Spielmann M, et al. High-dose ifosfamide: Circumvention of resistance to standard-dose ifosfamide in advanced soft tissue sarcomas. *Journal of Clinical Oncology*. 1995; 13(7):1600–1608.
55. Tursz T. High-dose ifosfamide in the treatment of advanced soft tissue sarcomas. *Semin.Oncol*. 1996; 23(3 Suppl 7):34–39.
56. Nielsen OS, Judson I, van HQ, et al. Effect of high-dose ifosfamide in advanced soft tissue sarcomas. A multicentre phase II study of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur.J.Cancer*. 2000; 36(1):61–67.
57. Palumbo R, Palmeri S, Antimi M, et al. Phase II study of continuous-infusion high-dose ifosfamide in advanced and/or metastatic pretreated soft tissue sarcomas. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 1997; 8(11):1159–1162.

58. Patel SR, Vadhan-Raj S, Papadopolous N, et al. High-dose ifosfamide in bone and soft tissue sarcomas: results of phase II and pilot studies--dose-response and schedule dependence. *J.Clin.Oncol.* 1997; 15(6):2378–2384.
59. Van Glabbeke M, Verweij J, Judson I, et al. Progression-free rate as the principal end-point for phase II trials in soft-tissue sarcomas. *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990).* 2002; 38(4):543–549.
60. David KA, Picus J. Evaluating risk factors for the development of ifosfamide encephalopathy. *American journal of clinical oncology.* 2005; 28(3):277–280.
61. Pelgrims J, De Vos F, Van den Brande J, et al. Methylene blue in the treatment and prevention of ifosfamide-induced encephalopathy: report of 12 cases and a review of the literature. *British journal of cancer.* 2000; 82(2):291–294.
62. Rieger C, Fiegl M, Tischer J, et al. Incidence and severity of ifosfamide-induced encephalopathy. *Anti-Cancer Drugs.* 2004; 15(4):347–350.
63. Sweiss KI, Beri R, Shord SS. Encephalopathy after high-dose Ifosfamide: a retrospective cohort study and review of the literature. *Drug safety: an international journal of medical toxicology and drug experience.* 2008; 31(11):989–996.
64. Tajino T, Kikuchi S, Yamada H, et al. Ifosfamide encephalopathy associated with chemotherapy for musculoskeletal sarcomas: incidence, severity, and risk factors. *Journal of orthopaedic science: official journal of the Japanese Orthopaedic Association.* 2010; 15(1):104–111.
65. Adam K, Farid M, Sairi A, et al. Efficacy and safety of trabectedin versus gemcitabine/docetaxel in patients with sarcoma after failure of anthracycline and/or ifosfamide. *European journal of cancer.* 2012; 48:S7–S8.
66. Ahrens M, Hoiczky M, Grabellus F, et al. Angiosarcomas of the adulthood - A large single center analysis. *Onkologie.* 2011; 34(Suppl. 6):254.
67. Alam SM, Benson C, Jones RL, et al. Creatinine clearance and serum albumin as factors for encephalopathy with ambulatory 14-day infusional ifosfamide for advanced liposarcomas. *Journal of Clinical Oncology.* 2011; 29(15):
68. Antman KH, Montella D, Rosenbaum C, et al. Phase II trial of ifosfamide with mesna in previously treated metastatic sarcoma. *Cancer Treat.Rep.* 1985; 69(5):499–504.
69. Antman KH, Ryan L, Elias A, et al. Response to ifosfamide and mesna: 124 previously treated patients with metastatic or unresectable sarcoma. *J.Clin.Oncol.* 1989; 7(1):126–131.
70. Antman KH, Elias A. Dana-Farber Cancer Institute studies in advanced sarcoma. *Semin.Oncol.* 1990; 17(1 Suppl 2):7–15.
71. Antman KH, Elias A, Ryan L. Ifosfamide and mesna: response and toxicity at standard- and high-dose schedules. *Semin.Oncol.* 1990; 17(2 Suppl 4):68–73.
72. Antman K, Crowley J, Balcerzak SP, et al. An intergroup phase III randomized study of doxorubicin and dacarbazine with or without ifosfamide and mesna in advanced soft tissue and bone sarcomas. *J.Clin.Oncol.* 1993; 11(7):1276–1285.
73. Babovic N, Jelic S, Milanovic N, et al. Pilot study of daily ifosfamide 1 g/m² until grade III granulocytopenia as second-line chemotherapy for anthracycline-pretreated advanced soft tissue sarcoma. *Tumori.* 1998; 84(6):677–680.
74. Baker LH, Mace J, Demetri GD, et al. Crossover randomized comparison of IV versus IV/oral mesna in soft tissue sarcoma treated with high dose ifosfamide [abstract]. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology.* 2002; 21 (Pt 1):121a, Abstract.
75. Baranzelli MC, Pichon F, Gourmel B, et al. [High dose ifosfamide at 15 g/m²/cycle: a feasibility study in 10 patients]. *Bull.Cancer.* 1997; 84(2):141–146.
76. Bauer S, Hartung J, Gauler T, et al. Gemcitabine-containing chemotherapy in the treatment of patients with advanced soft tissue sarcoma. *Tumor Diagnostik und Therapie.* 2002; 23(6):219–224.
77. Becher R. Chemotherapy of advanced soft tissue sarcomas. *Munch Med Wochenschr.* 1985; 127(14):65–69.
78. Bellmunt J, Eres N, Ribas A, et al. Feasibility trial of high-dose 7-day continuous-infusion ifosfamide given on an outpatient basis. *Cancer Chemother.Pharmacol.* 1997; 40(3):273–276.

79. Bernstein-Molho R, Grisaro D, Soyfer V, et al. Metastatic uterine leiomyosarcomas: a single-institution experience. *International journal of gynecological cancer: official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2010; 20(2):255–260.
80. Brain EC, Mita A, Soulie P, et al. 6-Day continuous infusion of high-dose ifosfamide with bone marrow growth factors in advanced refractory malignancies. *J.Cancer Res.Clin.Oncol*. 1997; 123(4):227–231.
81. Discussion: the Satellite Symposium on „Ifosfamide in the treatment of sarcomas” of the 6th European Conference on Clinical Oncology and Cancer Nursing, Firenze, October 27, 1991. *Cancer Chemother.Pharmacol*. 1993; 31 Suppl 2(0344-5704 (Linking)):S244–S249.
82. Bramwell VH, Mouridsen HT, Santoro A, et al. Cyclophosphamide versus ifosfamide: preliminary report of a randomized phase II trial in adult soft tissue sarcomas. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 1986; 18 Suppl 2:S13–16.
83. Bramwell VH, Mouridsen HT, Santoro A, et al. Cyclophosphamide versus ifosfamide: final report of a randomized phase II trial in adult soft tissue sarcomas. *European Journal of Cancer and Clinical Oncology*. 1987; 23(3):311–321.
84. Bramwell V. Cyclophosphamide versus Ifosfamide in advanced soft tissue sarcoma (STS) - a study of the EORTC soft tissue & bone sarcoma group. [abstract no: 979]. *European journal of cancer*. 1991; 27:S163.
85. Bramwell VH, Mouridsen HT, Santoro A, et al. Cyclophosphamide versus ifosfamide: a randomized phase II trial in adult soft-tissue sarcomas. The European Organization for Research and Treatment of Cancer [EORTC], Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Cancer Chemother.Pharmacol*. 1993; 31 Suppl 2(0344-5704 (Linking)):S180–S184.
86. Bramwell VH. Pazopanib and the treatment palette for soft-tissue sarcoma. *The Lancet*. 2012; 379(9829):1854–1856.
87. Brühl P, Günther U, Hofer-Janker H, et al. Results obtained with fractionated ifosfamide massive-dose treatment in generalized malignant tumours. *International journal of clinical pharmacology and biopharmacy*. 1976; 14(1):29–39.
88. Buesa JM, Lopez-Pousa A, Martin J, et al. Phase II trial of first-line high-dose ifosfamide in advanced soft tissue sarcomas of the adult: a study of the Spanish Group for Research on Sarcomas (GEIS). *Ann.Oncol*. 1998; 9(8):871–876.
89. Bui-Nguyen B, Ray-Coquard I, Chevreau C, et al. High-dose chemotherapy consolidation for chemosensitive advanced soft tissue sarcoma patients: an open-label, randomized controlled trial. *Ann Oncol*. 2012; 23(1569-8041 (Electronic)):777–784.
90. Cany L, Bui NB, Stöckle E, et al. Chimiothérapie d'induction et traitement combiné conservateur des sarcomes des tissus mous de l'adulte. *Bulletin du cancer*. 79(11):1077–1085.
91. Cartei G, Clocchiatti L, Sacco C, et al. Dose finding of ifosfamide administered with a chronic two-week continuous infusion. *Oncology*. 2003; 65 Suppl 2(0030-2414 (Linking)):31–36.
92. Cerny T, Kupfer A, Zeugin T, et al. Bioavailability of subcutaneous ifosfamide and feasibility of continuous outpatient application in cancer patients. *Ann.Oncol*. 1990; 1(5):365–368.
93. Cerny T. High dose ifosfamide with mesna uroprotection. *Pathologie-biologie*. 1993; 41(1):102.
94. Chen Y, Yang Y, Wang C, et al. Adjuvant chemotherapy decreases and postpones distant metastasis in extremity stage IIB/III synovial sarcoma patients. *Journal of surgical oncology*. 2012; 106(2):162–168.
95. Clavel B, Mathé G, Hayat M. [Phase II therapeutic trial (screening) of ifosfamide in hematosarcomas and solid tumors]. *Semaine des hôpitaux. Therapeutique*. 1975; 51(1):7–10.
96. Comandone A, Leone L, Oliva C, et al. Pharmacokinetics of ifosfamide administered according to three different schedules in metastatic soft tissue and bone sarcomas. *Journal of chemotherapy (Florence, Italy)*. 1998; 10(5):385–393.
97. Conde-Herrero V, Gonzalez-Rivas CS, Soberino J, et al. Combination chemotherapy with gemcitabine and docetaxel in the treatment of metastatic soft tissue sarcomas - A single institution experience. *European journal of cancer*. 2011; 47:S670.
98. Coriat R, Mir O, Camps S, et al. Ambulatory administration of 5-day infusion ifosfamide+mesna: a pilot study in sarcoma patients. *Cancer Chemother.Pharmacol*. 2010; 65(3):491–495.

99. Cormier JN, Patel SR, Herzog CE, et al. Concurrent ifosfamide-based chemotherapy and irradiation. Analysis of treatment-related toxicity in 43 patients with sarcoma. *Cancer*. 2001; 92(6):1550–1555.
100. D'Adamo D. Is adjuvant chemotherapy useful for soft-tissue sarcomas? *The Lancet Oncology*. 2012; 13(10):968–970.
101. Demetri GD, Chawla SP, von Mehren M, et al. Efficacy and safety of trabectedin in patients with advanced or metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of prior anthracyclines and ifosfamide: results of a randomized phase II study of two different schedules. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009; 27(25):4188–4196.
102. Dileo P, George S. Potential benefit of gemcitabine and vinorelbine combination chemotherapy for patients with advanced soft tissue sarcomas. *American Journal of Hematology/ Oncology*. 2007; 6(11):647–649.
103. Dileo P, Morgan JA, Zahrieh D, et al. Gemcitabine and vinorelbine combination chemotherapy for patients with advanced soft tissue sarcomas: results of a phase II trial. *Cancer*. 2007; 109(9):1863–1869.
104. Dincullbas FO, Yetmen O, Colpan Oksuz D, et al. The prognostic factors and results of neoadjuvant treatment protocol in extremity soft tissue sarcomas: Single institution results. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2012; 84(3):S659.
105. Dreicer R, Manola J, Schneider DJ, et al. Phase II trial of gemcitabine and docetaxel in patients with advanced carcinoma of the urothelium: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Cancer*. 2003; 97(11):2743–2747.
106. Duffaud F, Bui BN, Penel N. A FNCLCC French Sarcoma Group--GETO multicenter randomized phase II study of gemcitabine (G) versus gemcitabine and docetaxel (G+D) in patients with metastatic or relapsed leiomyosarcoma (LMS). *J Clin Oncol*. 2008; 26:
107. Duffaud F, Pautier P, Bui Nguyen B, et al. A pooled analysis of the final results of the two randomized phase II studies comparing gemcitabine (G) vs gemcitabine 1 docetaxel (G1D) in patients (PTS) with metastatic/relapsed leiomyosarcoma (LMS). *Annals of Oncology*. 2010; 21:viii408.
108. Eilber FC, Eilber FR, Eckardt J, et al. The Impact of Chemotherapy on the Survival of Patients With High-grade Primary Extremity Liposarcoma. *Annals of Surgery*. 2004; 240(4):686–697.
109. Einstein MH, Klobocista M, Hou JY, et al. Phase II trial of adjuvant pelvic radiation „sandwiched” between ifosfamide or ifosfamide plus cisplatin in women with uterine carcinosarcoma. *Gynecol Oncol*. 2012; 124(1095-6859 (Electronic)):26–30.
110. Elias AD, Eder JP, Shea T, et al. High-dose ifosfamide with mesna uroprotection: a phase I study. *Journal of Clinical Oncology*. 1990; 8(1):170–178.
111. Fayette J, Boyle H, Chabaud S, et al. Efficacy of trabectedin for advanced sarcomas in clinical trials versus compassionate use programs: analysis of 92 patients treated in a single institution. *Anticancer Drugs*. 2010; 21(1):113–119.
112. Ferrari A, Gronchi A, Casanova M, et al. Synovial sarcoma: A retrospective analysis of 271 patients of all ages treated at a single institution. *Cancer*. 2004; 101(3):627–634.
113. Fury MG, Antonescu CR, Van Zee KJ, et al. A 14-year retrospective review of angiosarcoma: clinical characteristics, prognostic factors, and treatment outcomes with surgery and chemotherapy. *Cancer Journal*. 2005; 11(3):241–247.
114. Ghilezan N., Chiricuta. Observatii clinice preliminare asupra tratamentului cu ifosfamida. *Oncologia*. 1985; XXIV(3):235–240.
115. Gaj Levra M, Novello S, Scagliotti GV, et al. Primary pleuropulmonary sarcoma: A rare disease entity. *Clinical Lung Cancer*. 2012; 13(6):399–407.
116. Gronchi A, De Paoli A, Dani C, et al. Preoperative chemoradiation therapy for localized retroperitoneal soft tissue sarcoma (RSTS): A phase II study from the Italian Sarcoma Group. *Journal of Clinical Oncology*. 2011; 29(15):
117. Gronchi A, Frustaci S, Mercuri M, et al. Short, full-dose adjuvant chemotherapy in high-risk adult soft tissue sarcomas: a randomized clinical trial from the Italian Sarcoma Group and the Spanish Sarcoma Group. *J Clin Oncol*. 2012; 30(1527-7755 (Electronic)):850–856.
118. Güllü I, Yalçın S, Tekuzman G, et al. High-dose ifosfamide by infusion with Mesna in advanced refractory sarcomas. *Cancer investigation*. 1996; 14(3):239–242.

119. Gupta AA, Yao X, Verma S, et al. Systematic Chemotherapy for Inoperable, Locally Advanced, Recurrent, or Metastatic Uterine Leiomyosarcoma: A Systematic Review. *Clinical Oncology*. 2013;
120. Guseh SH, Bradford LS, Hariri LP, et al. Ovarian angiosarcoma: Extended survival following optimal cytoreductive surgery and adjuvant chemotherapy. *Gynecologic Oncology Case Reports*. 2013; 4:23–25.
121. Gwyther SJ, Nielsen OS, Judson IR, et al. Radiologist review versus group peer review of claimed responses in a phase II study on high-dose ifosfamide in advanced soft tissue sarcomas of the adult: a study of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Anticancer Drugs*. 2000; 11(6):433–437.
122. Hauteville D, Rizzo C, Marques LT, et al. Gemcitabine and docetaxel combination as rescue chemotherapy for sarcomas. A retrospective single-institution study of 14 patients. *Oncologie*. 2012; 14(1):57–64.
123. Hawkins RE, Wiltshaw E, Mansi JL. Ifosfamide with and without adriamycin in advanced uterine leiomyosarcoma. *Cancer Chemother. Pharmacol*. 1990; 26 Suppl(0344-5704 (Linking)):S26–S29.
124. Heath EI, Chiorean EG, Sweeney CJ, et al. A phase I study of the pharmacokinetic and safety profiles of oral pazopanib with a high-fat or low-fat meal in patients with advanced solid tumors. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2010; 88(6):818–823.
125. Hensley ML, Wathen JK, Maki RG, et al. Adjuvant therapy for high-grade, uterus-limited leiomyosarcoma: Results of a phase 2 trial (SARC 005). *Cancer*. 2013;
126. Hoefler H, Scheef W, Titscher R, et al. [Treatment of bronchogenic cancer and lung metastases of solid tumors with ifosfamid (author's transl)]. *Österreichische Zeitschrift für Onkologie. Austrian journal of oncology*. 1974; (1):3–7.
127. Hoffmann W, Weidmann B, Hansmann E. Remission of recurrent desmoid tumor under ifosfamide therapy. *Tumor Diagnostik und Therapie*. 1987; 8(3):126–128.
128. Hurwitz HI, Dowlati A, Saini S, et al. Phase I trial of pazopanib in patients with advanced cancer. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2009; 15(12):4220–4227.
129. Iwamoto Y, Tanaka K. The activity of the Bone and Soft Tissue Tumor Study Group of the Japan Clinical Oncology Group. *Jpn. J Clin Oncol*. 2012; 42(1465-3621 (Electronic)):467–470.
130. Jordan AH, Pappo A. Management of desmoplastic small round-cell tumors in children and young adults. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 2012; 34(SUPPL. 2):S73–S75.
131. Judson I. Systemic therapy of soft tissue sarcoma: an improvement in outcome. *Annals of Oncology*. 2004; 15(suppl 4):iv193–iv196.
132. Kane MJ. Chemotherapy of advanced soft tissue and osteosarcomas. *Seminars in oncology*. 1989; 16(4):297–304.
133. Karakousis CP, Perez RP. Soft tissue sarcomas in adults. *Ca-A Cancer Journal for Clinicians*. 1994; 44(4):200–210.
134. Karavasilis V, Seddon BM, Ashley S, et al. Significant clinical benefit of first-line palliative chemotherapy in advanced soft-tissue sarcoma: retrospective analysis and identification of prognostic factors in 488 patients. *Cancer*. 2008; 112(7):1585–1591.
135. Kaya AO, Buyukberber S, Ozkan M, et al. Efficacy and toxicity of gemcitabine plus docetaxel combination as a second line therapy for patients with advanced stage soft tissue sarcoma. *Asian Pac. J. Cancer Prev*. 2012; 13(2):463–467.
136. Kerbusch T, Mathjt RA, Keizer HJ, et al. Population pharmacokinetics and exploratory pharmacodynamics of ifosfamide and metabolites after a 72-h continuous infusion in patients with soft tissue sarcoma. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2001; 57(6-7):467–477.
137. Kiluk JV, Yeh KA. Primary Angiosarcoma of the Breast. *The Breast Journal*. 2005; 11(6):517–518.
138. Kitajima K, Hosokawa H, Nakano A. Ifosfamide therapy for pelvic angiosarcoma. *Nishinihon Journal of Urology*. 1986; 48(4):1261–1265.
139. Klein HO, Dias WP, Coerper C, et al. Treatment of advanced soft tissue and osteogenic sarcomas with continuous infusion of ifosfamide and mesna. *Cancer Chemother. Pharmacol*. 1986; 18 Suppl 2(0344-5704 (Linking)):S19.
140. Lauterburg BH, Nguyen T, Hartmann B, et al. Depletion of total cysteine, glutathione, and homocysteine in plasma by ifosfamide/mesna therapy. *Cancer Chemother. Pharmacol*. 1994; 35(2):132–136.

141. Leahy M, Del Muro X, Pisters P, et al. Chemotherapy treatment patterns in patients with metastatic soft tissue sarcoma - The sarcoma treatment and burden of illness in north america and europe (SABINE) study. *European journal of cancer*. 2011; 47:S663.
142. Leahy M, Garcia DM, Reichardt P, et al. Chemotherapy treatment patterns and clinical outcomes in patients with metastatic soft tissue sarcoma. The SARcoma treatment and Burden of Illness in North America and Europe (SABINE) study. *Ann Oncol*. 2012; 23(1569-8041 (Electronic)):2763–2770.
143. Lee SH, Chang MH, Baek KK, et al. High-dose ifosfamide as second- or third-line chemotherapy in refractory bone and soft tissue sarcoma patients. *Oncology*. 2011; 80(3-4):257–261.
144. Lee EM, Rha SY, Lee J, et al. Phase II study of weekly docetaxel and fixed dose rate gemcitabine in patients with previously treated advanced soft tissue and bone sarcoma. *Cancer Chemother. Pharmacol*. 2012; 69(3):635–642.
145. Lee HY, Shin SJ, Kim HS, et al. Weekly gemcitabine and docetaxel in refractory soft tissue sarcoma: a retrospective analysis. *Cancer Res. Treat*. 2012; 44(1):43–49.
146. Leitao J, Zivanovic O, Chi DS, et al. Surgical cytoreduction in patients with metastatic uterine leiomyosarcoma at the time of initial diagnosis. *Gynecologic Oncology*. 2012; 125(2):409–413.
147. Leitao M, Zivanovic O, Chi D, et al. Surgical cytoreduction as part of the initial management of patients diagnosed with metastatic uterine leiomyosarcoma. *Gynecologic Oncology*. 2012; 125:S153–S154.
148. Li GC, Brock N, Li JQ, et al. Treatment of advanced malignancies with ifosfamide under protection with mesna. *International Journal of Clinical Pharmacology Research*. 1988; 8(1):55–67.
149. Liao Z, Xing R, Zhao J, et al. Gemcitabine/docetaxel combination as second-line treatment for 11 advanced soft tissue sarcoma patients. *Chinese Journal of Clinical Oncology*. 2012; 39(12):853–856.
150. Lindner LH, Issels RD. [Soft-tissue sarcoma: recent developments]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2012; 137(1439-4413 (Electronic)):1556–1559.
151. Liu G, Bailey HH, Arzoomanian RZ, et al. Gemcitabine, Paclitaxel, and piritrexim: a phase I study. *American journal of clinical oncology*. 2003; 26(3):280–284.
152. Llombart-Cussac A, Pivot X, Contesso G, et al. Adjuvant chemotherapy for primary cardiac sarcomas: the IGR experience. *Br.J.Cancer*. 1998; 78(12):1624–1628.
153. Lopez M, Carpano S, Amodio A, et al. Single-agent ifosfamide in the treatment of anthracycline-refractory adult sarcomas. *Clinica Terapeutica*. 1998; 149(5):331–333.
154. Lorigan PC, Verweij J, Papai Z, et al. Randomized phase III trial of two investigational schedules of ifosfamide versus standard dose doxorubicin in patients with advanced or metastatic soft tissue sarcoma (ASTS) [abstract]. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology*. 2002; 21 (Pt 1):405a, Abstract.
155. Lorigan P, Verweij J, Papai Z, et al. Phase III trial of two investigational schedules of ifosfamide compared with standard-dose doxorubicin in advanced or metastatic soft tissue sarcoma: a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Study. *J. Clin. Oncol*. 2007; 25(21):3144–3150.
156. Mace JR, Keohan ML, Bernardy H, et al. Crossover randomized comparison of intravenous versus intravenous/oral mesna in soft tissue sarcoma treated with high-dose ifosfamide. *Clinical Cancer Research*. 2003; 9(16 Pt 1):5829–5834.
157. Magrath I, Sandlund J, Raynor A, et al. A phase II study of ifosfamide in the treatment of recurrent sarcomas in young people. *Cancer Chemother. Pharmacol*. 1986; 18 Suppl 2(0344-5704 (Linking)):S25–S28.
158. Minchom A, Jones RL, Fisher C, et al. Clinical benefit of second-line palliative chemotherapy in advanced soft-tissue sarcoma. *Sarcoma*. 2010; 2010:
159. Maki RG. Gemcitabine and Docetaxel in Metastatic Sarcoma: Past, Present, and Future. *The Oncologist*. 2007; 12(8):999–1006.
160. Maurel J, Zorrilla M, Puertolas T, et al. Phase I trial of weekly gemcitabine at 3-h infusion in refractory, heavily pretreated advanced solid tumors. *Anti-Cancer Drugs*. 2001; 12(9):713–717.
161. Meazza C, Bisogno G, Casanova M, et al. Full-dose ifosfamide can be safely administered to outpatients. *Pediatric blood & cancer*. 2008; 50(2):375–378.

162. Merimsky O, Meller I, Flusser G, et al. Gemcitabine in soft tissue or bone sarcoma resistant to standard chemotherapy: a phase II study. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2000; 45(2):177–181.
163. Merimsky O, Bernstein-Molho R, Soyfer V, et al. Metastatic uterine leiomyosarcomas: A single sarcoma center experience. *Journal of Clinical Oncology.* 2010; 28(15):
164. Miser JS, Kinsella TJ, Triche TJ, et al. Ifosfamide with mesna uroprotection and etoposide: an effective regimen in the treatment of recurrent sarcomas and other tumors of children and young adults. *J. Clin. Oncol.* 1987; 5(8):1191–1198.
165. Montalar J, Diaz R, Santaballa A, et al. Second-line chemotherapy with gemcitabine/docetaxel in patients with advanced soft-tissue sarcomas after treatment with high-dose ifosfamide and adriamycin: A single-centre experience. *Annals of Oncology.* 2008; 19(S8):viii270.
166. Mullen JT, Kobayashi W, Wang JJ, et al. Long-term follow-up of patients treated with neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy for large, extremity soft tissue sarcomas. *Cancer.* 2012; 118(1097-0142 (Electronic)):3758–3765.
167. Niederle N, Scheulen ME, Cremer M, et al. Ifosfamide in combination chemotherapy for sarcomas and testicular carcinomas. *Cancer Treatment Reviews.* 1983; 10 Suppl A(0305-7372 (Linking)):129–135.
168. Okuno S, Edmonson J, Mahoney M, et al. Phase II trial of gemcitabine in advanced sarcomas. *Cancer.* 2002; 94(12):3225–3229.
169. Oosten AW, Seynaeve C, Schmitz PIM, et al. Outcomes of First-Line Chemotherapy in Patients with Advanced or Metastatic Leiomyosarcoma of Uterine and Non-Uterine Origin. 2009; 2009:
170. Otaguro K, Ueda K, Nijima T, et al. Clinical evaluation of Z4942 (ifosfamide) for malignant urological tumors. *Acta Urologica Japan.* 1981; 27(4):459.
171. Palmerini E, Staals EL, Alberghini M, et al. Synovial sarcoma: retrospective analysis of 250 patients treated at a single institution. *Cancer.* 2009; 115(13):2988–2998.
172. Patel SM, Kadakia KC, Maleszewski JJ, et al. Straight to the heart: Pulmonary vein leiomyosarcoma. *American Journal of Medicine.* 2013; 126(2):117–119.
173. Pratt CB, Horowitz ME, Meyer WH, et al. Phase II trial of ifosfamide in children with malignant solid tumors. *Cancer Treat. Rep.* 1987; 71(2):131–135.
174. Pronk LC, Schrijvers D, Schellens JH, et al. Docetaxel and ifosfamide in patients with advanced solid tumors: results of a phase I study. *Semin. Oncol.* 1998; 25(1 Suppl 2):23–28.
175. Pronk LC, Schrijvers D, Schellens JH, et al. Phase I study on docetaxel and ifosfamide in patients with advanced solid tumours. *Br. J. Cancer.* 1998; 77(1):153–158.
176. Quesada J, Amato R. The molecular biology of soft-tissue sarcomas and current trends in therapy. *Sarcoma.* 2012; 2012:
177. Raney RB, Anderson JR, Andrassy RJ, et al. Soft-tissue sarcomas of the diaphragm: a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group from 1972 to 1997. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2000; 22(6):510–514.
178. Raney B, Huh W, Hawkins D, et al. Outcome of patients with localized orbital sarcoma who relapsed following treatment on Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group (IRSG) Protocols-III and -IV, 1984-1997: A report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer.* 2013; 60(1545-5017 (Electronic)):371–376.
179. Rao UNM, Hanan SH, Lotze MT, et al. Distant skin and soft tissue metastases from sarcomas. *Journal of Surgical Oncology.* 1998; 69(2):94–98.
180. Ravi V, Yang J, Araujo DM, et al. The role of E-cadherin expression in response and outcome in patients with leiomyosarcoma treated with chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology.* 2011; 29(15):
181. Reichardt P, Verweij J, Crowther D. Should high-dose chemotherapy be used in the treatment of soft tissue sarcoma? *European Journal of Cancer Part A.* 1997; 33(9):1351–1360.
182. Reichardt P, Lindner T, Pink D, et al. Chemotherapy in alveolar soft part sarcomas. What do we know? *European journal of cancer (Oxford, England: 1990).* 2003; 39(11):1511–1516.
183. Retsas S. Treatment of refractory malignant neoplasms with ifosfamide as single agent and in combination chemotherapy. *Cancer treatment reviews.* 1983; 10 Suppl A:151–157.
184. Richly H, Rubin SD, Madi A, et al. A phase I study of the safety, tolerability and pharmacokinetics of pazopanib (P) in combination with gemcitabine (G) for advanced solid tumors. *European Journal of Cancer, Supplement.* 2010; 8(7):25.

185. Riddle PJ, Echeta CB, Manek S, et al. Retrospective study of management of uterine sarcomas at Oxford 1990-1998: role of adjuvant treatment. *Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))*. 2002; 14(1):54–61.
186. Rieger C, Fiegl M, Tischer J, et al. Incidence and severity of ifosfamide-induced encephalopathy. *Anti-cancer drugs*. 2004; 15(4):347–350.
187. Ritter HJS. [Clinical experience with the cytostatic drug ifosfamide]. *Die Medizinische Welt*. 1977; 28(35):1395–1400.
188. Rosen G, Forscher C, Lowenbraun S, et al. Synovial sarcoma. Uniform response of metastases to high dose ifosfamide. *Cancer*. 1994; 73(10):2506–2511.
189. Sala N, Robert L, Lopez-Pousa A, et al. Neoadjuvant treatment evaluation in soft tissue sarcomas (STS): Looking for news in radiologic and pathologic response. *Journal of Clinical Oncology*. 2010; 28(15):
190. Sanfilippo R, Constantinidou A, Bertulli R, et al. Sensitivity of well-differentiated/dedifferentiated liposarcoma (WD/DD) and myxoid round cell/liposarcoma (MRCL) to high-dose ifosfamide: Combined analysis from two European referral institutions. *Journal of Clinical Oncology*. 2011; 29(15):
191. Savica R, Rabinstein AA, Josephs KA. Ifosfamide associated myoclonus-encephalopathy syndrome. *Journal of Neurology*. 2011; 258(9):1729–1731.
192. Scheulen ME, Niederle N, Bremer K, et al. Efficacy of ifosfamide in refractory malignant diseases and uroprotection by mesna: results of a clinical phase II-study with 151 patients. *Cancer treatment reviews*. 1983; 10 Suppl A:93–101.
193. Schnitker J, Brock N, Burkert H, et al. Evaluation of a cooperative clinical study of the cytostatic agent ifosfamide. *Arzneimittel-Forschung/Drug Research*. 1976; 26(10):1783–1793.
194. Seddon BM, Scurr MR, Jones RL, et al. Phase II study of gemcitabine and docetaxel as first-line chemotherapy in locally advanced/metastatic leiomyosarcoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2009; 27(15):10528.
195. Serrone L, Nardoni C, Gelibter A, et al. Salvage chemotherapy for advanced sarcoma patients: a single-institution experience survey. *Journal of experimental & clinical cancer research: CR*. 2002; 21(2):181–184.
196. Shetty AK, Yu LC, Gardner RV, et al. Role of chemotherapy in the treatment of infantile fibrosarcoma. *Med. Pediatr. Oncol*. 1999; 33(4):425–427.
197. Schutte J, Kellner R, Seeber S. Ifosfamide in the treatment of soft-tissue sarcomas: Experience at the West German Tumor Center, Essen. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 1993; 31(SUPPL. 2):S194–S198.
198. Singer JM, Hartley JM, Brennan C, et al. The pharmacokinetics and metabolism of ifosfamide during bolus and infusional administration: a randomized cross-over study. *Br.J.Cancer*. 1998; 77(6):978–984.
199. Sleijfer S, Van Glabbeke MM, Lamers C, et al. Soluble factors (SF) associated with efficacy and toxicity of pazopanib (PZB) in advanced soft tissue sarcoma (STS) patients (pts): An EORTC-STBSG study. *Journal of Clinical Oncology*. 2010; 28(15):
200. Sleijfer S, Gorlia T, Lamers C, et al. Cytokine and angiogenic factors associated with efficacy and toxicity of pazopanib in advanced soft-tissue sarcoma: an EORTC-STBSG study. *British journal of cancer*. 2012; 107(4):639–645.
201. Sleijfer S. Phase II studies in soft tissue sarcoma: Time for reappraisal. *Oncologist*. 2012; 17(2):154–156.
202. Spillane AJ, A'Hern R, Judson IR, et al. Synovial sarcoma: a clinicopathologic, staging, and prognostic assessment. *J.Clin.Oncol*. 2000; 18(22):3794–3803.
203. Spurrell EL, Fisher C, Thomas JM, et al. Prognostic factors in advanced synovial sarcoma: an analysis of 104 patients treated at the Royal Marsden Hospital. *Ann.Oncol*. 2005; 16(3):437–444.
204. Stacchiotti S, Palassini E, Negri T, et al. Clear cell sarcoma (CCR): Clinical behavior and response to chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2010; 28(15):
205. Stacchiotti S, Palassini E, Bertulli R, et al. Gemcitabine in angiosarcoma. *Annals of Oncology*. 2010; 21:viii413.

206. Stacchiotti S, Verderio P, Messina A, et al. Tumor response assessment by modified Choi criteria in localized high-risk soft tissue sarcoma treated with chemotherapy. *Cancer*. 2012; 118(1097-0142 (Electronic)):5857–5866.
207. Stacchiotti S, Palassini E, Sanfilippo R, et al. Gemcitabine in advanced angiosarcoma: a retrospective case series analysis from the Italian Rare Cancer Network. *Ann.Oncol.* 2012; 23(2):501–508.
208. Stuart Harris RC, Harper PG, Parsons CA. High-dose alkylation therapy using ifosfamide infusion with mesna in the treatment of adult advanced soft-tissue sarcoma. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 1983; 11(2):69–72.
209. Sutton GP, Blessing JA, Photopulos G, et al. Gynecologic Oncology Group experience with ifosfamide. *Seminars in oncology*. 1990; 17(2 Suppl 4):6–10.
210. Sutton GP, Blessing JA, Photopulos G, et al. Early phase II Gynecologic Oncology Group experience with ifosfamide/mesna in gynecologic malignancies. *Cancer chemotherapy and pharmacology*. 1990; 26 Suppl:S55–58.
211. Sutton GP, Blessing JA, Manetta A, et al. Gynecologic Oncology Group studies with ifosfamide. *Seminars in oncology*. 1992; 19(6 Suppl 12):31–34.
212. Sutton GP, Blessing JA, Barrett RJ, et al. Phase II trial of ifosfamide and mesna in leiomyosarcoma of the uterus: a Gynecologic Oncology Group study. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1992; 166(2):556–559.
213. Sutton GP, Blessing JA, Homesley HD, et al. A phase II trial of ifosfamide and mesna in patients with advanced or recurrent mixed mesodermal tumors of the ovary previously treated with platinum-based chemotherapy: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecologic oncology*. 1994; 53(1):24–26.
214. Sutton G, Blessing JA, Park R, et al. Ifosfamide treatment of recurrent or metastatic endometrial stromal sarcomas previously unexposed to chemotherapy: a study of the Gynecologic Oncology Group. *Obstetrics and Gynecology*. 1996; 87(5 Pt 1):747–750.
215. Thanopoulou E, Benson C, Al-Muderis O, et al. Chemotherapy in advanced pleomorphic sarcomas: The experience of the Royal Marsden Hospital (RMH). *Journal of Clinical Oncology*. 2011; 29(15):
216. Utracka-Hutka B, Czownicki Z. Preliminary evaluation of holoxan effectiveness in the treatment of malignant neoplasms of soft tissues and bones. *Nowotwory*. 1981; 31(2):147–153.
217. Verweij J. High-dose ifosfamide for soft tissue sarcomas: Set the scene, or senescence?: Editorial. *Annals of Oncology*. 1998; 9(8):807–809.
218. Von Burton G, Rankin C, Zalupski MM, et al. Phase II trial of gemcitabine as first line chemotherapy in patients with metastatic or unresectable soft tissue sarcoma. *American journal of clinical oncology*. 2006; 29(1):59–61.
219. Waddell JA, Solimando J. Cancer chemotherapy update: Mesna, doxorubicin, ifosfamide, and dacarbazine (MAID) regimen for sarcomas. *Hospital Pharmacy*. 2007; 42(10):901–909.
220. SEXTON WJ, LANCE RE, REYES AO, et al. ADULT PROSTATE SARCOMA: THE M. D. ANDERSON CANCER CENTER EXPERIENCE. *The Journal of Urology*. 2001; 166(2):521–525.
221. Wall N, Starkhammar H. Chemotherapy of soft tissue sarcoma—a clinical evaluation of treatment over ten years. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)*. 2003; 42(1):55–61.
222. Weh S. Ifosfamide in the treatment of sarcomas. *Zeitschrift fur Allgemeinmedizin*. 1992; 68(11):361–362.
223. Weiss RB, Vogelzang N, Samuels BL, et al. Ifosfamide vs cyclophosphamide in cancer therapy. *ONCOLOGY*. 1991; 5(5):67–86.
224. Whitmore MB, Worley KB, Waddell JA, et al. Gemcitabine and Docetaxel (GD) for advanced soft tissue sarcomas. *Hospital Pharmacy*. 2008; 43(3):187–191.
225. Wiltshaw E, Westbury G, Harmer C, et al. Ifosfamide plus mesna with and without adriamycin in soft tissue sarcoma. *Cancer Chemother.Pharmacol.* 1986; 18 Suppl 2(0344-5704 (Linking)):S10–S12.
226. Winkler K, Bielack S, Delling G, et al. Intensified chemotherapy with ifosfamide (IFO) and influence of intraarterial (i.a.) versus intravenous (i.v.) infusion of cisplatin (DDP). Preliminary results. *Chir Organi Mov*. 1990; 75(1 Suppl):54–56.

227. Woll PJ, Reichardt P, Le CA, et al. Adjuvant chemotherapy with doxorubicin, ifosfamide, and lenograstim for resected soft-tissue sarcoma (EORTC 62931): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13(1474-5488 (Electronic)):1045–1054.
228. Wong H, Yau T. Metronomic chemotherapy for advanced cutaneous angiosarcoma. *Clinical Advances in Hematology and Oncology.* 2011; 9(6):504–506.
229. Wrasidlo W, Niethammer A, Deger S, et al. Pilot study of hydrolytically activated paclitaxel prodrug therapy in patients with progressive malignancies. *Current Therapeutic Research - Clinical and Experimental.* 2002; 63(4):247–262.
230. Yalcin S. Treatment of soft-tissue sarcomas: high-dose ifosfamide or combination of ifosfamide and etoposide? *Ann. Oncol.* 1999; 10(1):123–124.
231. Yalcin B, Pamir A, Buyukcelik A, et al. High-dose ifosfamide with hematopoietic growth factor support in advanced bone and soft tissue sarcomas. *Experimental Oncology.* 2004; 26(4):320–325.
232. Yoshioka H, Tsubouchi K, Ishida T. Significant response to gemcitabine monotherapy in primary pleural epithelioid angiosarcoma. *Journal of Thoracic Oncology.* 2012; 7(5):942–943.
233. Zaidi SH, Iqbal Z, Mallick JA. Ifosfamide in soft tissue sarcoma. *Journal of the Pakistan Medical Association.* 1990; 40(9):222–224.
234. Zwitter M. Low-dose gemcitabine in long infusion: When less is more. *Indian Journal of Cancer.* 2012; 49(2):199–201.
235. Portal edukacyjny Katedry Onkologii w Olsztynie. Skale stosowane w onkologii: skala Karnofsky'ego oraz skala WHO. <http://www.uwm-onkologia.edu.pl/pl/skale-stosowane-w-onkologii/26-skala-sprawności-karnofskyego.html> (21.8.2012).
236. Buccheri G, Ferrigno D, Tamburini M. Karnofsky and ECOG performance status scoring in lung cancer: a prospective, longitudinal study of 536 patients from a single institution. *European journal of cancer (Oxford, England: 1990).* 1996; 32A(7):1135–1141.
237. Demetri GD, Chawla SP, von MM, et al. Efficacy and safety of trabectedin in patients with advanced or metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of prior anthracyclines and ifosfamide: results of a randomized phase II study of two different schedules. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27(25):4188–4196.
238. Van der Graaf WT, Blay JY, Chawla SP, et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet.* 2012; 379(9829):1879–1886.
239. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors. *Journal of the National Cancer Institute.* 2000; 92(3):205–216.
240. WHO Handbook for reporting results of cancer treatment. http://whqlibdoc.who.int/offset/WHO_OFFSET_48.pdf (24.8.2012).

15. SPIS TABEL

Tabela 1.	Klasyfikacja zróżnicowania histologicznego mięsaków tkanek miękkich wg WHO 2002.....	17
Tabela 2.	Stopnie zaawansowania klinicznego MTM wg systemu AJCC/UICC z 2010 r.	20
Tabela 3.	Charakterystyka populacji w badaniu rejestracyjnym III fazy dla pazopanibu (PALETTE)	22
Tabela 4.	Typy histologiczne wymienione w ChPL.....	24
Tabela 5.	Działania niepożądane występujące najczęściej po zastosowaniu pazopanibu [16].....	25
Tabela 6.	Najczęstsze działania niepożądane towarzyszące terapii gemcytabiną.....	26
Tabela 7.	Działania niepożądane, które najczęściej towarzyszą terapii docetakselem [12].....	28
Tabela 8.	Słowa kluczowe użyte w strategii wyszukiwania	35
Tabela 9.	Uzasadnienie dla włączenia badań do analizy do analizy klinicznej.....	40
Tabela 10.	Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania Maki 2007 i Pautier 2012 w aspekcie typów histologicznych MTM	44
Tabela 11.	Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania van Oosterom 2002 w aspekcie typów histologicznych MTM	46
Tabela 12.	Podsumowanie charakterystyk badań RCT.....	50
Tabela 13.	Podsumowanie charakterystyk badań nRCT.....	52
Tabela 14.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania GEM + DCL vs GEM w odniesieniu do PFS [mies.]	54
Tabela 15.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania GEM + DCL vs GEM w odniesieniu do PFR.....	55
Tabela 16.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania GEM + DCL vs GEM w odniesieniu do odsetka pacjentów z PD	55
Tabela 17.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania GEM + DCL vs GEM w odniesieniu do OS [mies.].....	56
Tabela 18.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania GEM + DCL vs GEM w odniesieniu do odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie – wyniki w populacji łącznej.....	57
Tabela 19.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania GEM + DCL vs GEM w odniesieniu do odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie – wyniki dla ocenianych podtypów	57
Tabela 20.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania GEM + DCL vs GEM w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych ogółem	58
Tabela 21.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania GEM + DCL vs GEM w odniesieniu do wpływu na układ krwiotwórczy – na podstawie badania Maki 2007.....	59
Tabela 22.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania GEM + DCL vs GEM w odniesieniu do wpływu na układ krwiotwórczy –na podstawie badania Pautier 2012	59
Tabela 23.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania GEM + DCL vs GEM w odniesieniu do pozostałych zdarzeń niepożądanych –na podstawie badania Maki 2007	60
Tabela 24.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania GEM + DCL vs GEM w odniesieniu do pozostałych zdarzeń niepożądanych –na podstawie badania Pautier 2012	60
Tabela 25.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania IFD-SD w różnych dawkach w odniesieniu do czasu do progresji choroby	61
Tabela 26.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania IFD-SD w różnych dawkach w odniesieniu do PD	61
Tabela 27.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania IFD-SD w różnych dawkach w odniesieniu do OS	62
Tabela 28.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania IFD-SD w różnych dawkach w odniesieniu do wczesnej śmiertelności związanej z PD	62
Tabela 29.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania IFD-SD w różnych dawkach w odniesieniu do odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie.....	63
Tabela 30.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania IFD-SD w różnych dawkach w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych ogółem.....	63
Tabela 31.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania IFD-SD w różnych dawkach w odniesieniu do wpływu na układ krwiotwórczy	64
Tabela 32.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania IFD-SD w różnych dawkach w odniesieniu do pozostałych AEs.....	65
Tabela 33.	Wyniki analizy klinicznej dla IFD-HD w odniesieniu do OS.....	66

Tabela 34.	Wyniki analizy klinicznej dla IFD-HD w odniesieniu do odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie.....	67
Tabela 35.	Wyniki analizy klinicznej dla IFD-HD w odniesieniu do odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie – pacjenci z LMS i SVS.....	68
Tabela 36.	Wyniki analizy klinicznej dla IFD-HD w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych ogółem.....	69
Tabela 37.	Wyniki analizy klinicznej dla IFD-HD w odniesieniu do wpływu na układ krwiotwórczy.....	69
Tabela 38.	Wyniki analizy klinicznej dla IFD-HD w odniesieniu do pozostałych zdarzeń niepożądanych.....	71
Tabela 39.	Porównawcze zestawienie wyników dotyczących skuteczności raportowanej dla PZB oraz komparatorów na podstawie badań RCT – populacja zróżnicowana w zakresie typu histologicznego.....	74
Tabela 40.	Porównawcze zestawienie wyników dotyczących skuteczności raportowanej dla PZB oraz komparatorów na podstawie badań RCT – populacja z mięsakiem gładkokomórkowym.....	75
Tabela 41.	Zestawienie wyników skuteczności dla PZB i IFD-HD raportowane w badaniach nRCT – populacja ogólna.....	77
Tabela 42.	Zestawienie wyników skuteczności poszczególnych interwencji w terapii MTM raportowane w badaniach nRCT – podgrupy wg typu histologicznego.....	77
Tabela 43.	Podsumowanie działań niepożądanych raportowanych w badaniach RCT dla PZB i komparatorów z podziałem na stopnie nasilenia.....	80
Tabela 44.	Zestawienie wyników dla działań niepożądanych ogółem raportowanych w badaniach nRCT.....	81
Tabela 45.	Zestawienie wyników dla szczegółowych działań niepożądanych raportowanych w badaniach nRCT.....	81
Tabela 46.	Charakterystyka populacji w badaniach oceniających występowanie encefalopatii podczas terapii IFD.....	83
Tabela 47.	Wyniki dotyczące częstości występowania encefalopatii.....	84
Tabela 48.	Najczęstsze objawy encefalopatii będącej następstwem terapii IFD.....	84
Tabela 49.	Nasilenie objawów encefalopatii wg kryteriów NCI.....	85
Tabela 50.	Wyniki wyszukiwania w bazie Medline / Biomed Central (przez PubMed).....	91
Tabela 51.	Wyniki wyszukiwania w bazie EMBASE.....	92
Tabela 52.	Wyniki wyszukiwania w The Cochrane Library.....	94
Tabela 53.	Charakterystyka badania van Oosterom 2002.....	95
Tabela 54.	Charakterystyka badania Maki 2007.....	98
Tabela 55.	Charakterystyka badania Pautier 2012.....	99
Tabela 56.	Charakterystyka badania Cerny 1999.....	102
Tabela 57.	Charakterystyka badania Le Cesne 1995.....	103
Tabela 58.	Charakterystyka badania Nielsen 2000.....	105
Tabela 59.	Charakterystyka badania Palumbo 1997.....	106
Tabela 60.	Charakterystyka badania Patel 1997.....	108
Tabela 61.	Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia.....	109
Tabela 62.	Badania w toku zidentyfikowane na stronie clinicaltrials.gov.....	116
Tabela 63.	Badania kliniczne w toku zidentyfikowane na stronie ISRCTN.....	117
Tabela 64.	Badania kliniczne w toku zidentyfikowane na stronie ClinicalTrialsRegister.eu.....	118
Tabela 65.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania GEM + DCL vs GEM w odniesieniu do odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie – wyniki dla ocenianych podtypów w zależności od umiejscowienia nowotworu.....	119
Tabela 66.	Szczegółowe zdarzenia niepożądane raportowane w badaniach II fazy z podziałem na stopnie nasilenia.....	119
Tabela 67.	Podsumowanie zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniu Patel 1997 z podziałem na stopnie nasilenia.....	124
Tabela 68.	Skala Karnofsky’ego i WHO/Zubroda/ECOG[236].....	130
Tabela 69.	Zależność pomiędzy skalą Karnofsky’ego a skalą WHO/Zubroda/ECOG[237].....	131
Tabela 70.	Definicje punktów końcowych ocenianych w analizie klinicznej.....	131
Tabela 71.	Formularz oceny wiarygodności badań w skali Jadad.....	133
Tabela 72.	Formularz oceny wiarygodności badań jednoramiennych wg NICE [46].....	133
Tabela 73.	Formularz ekstrakcji danych dotyczących charakterystyki badań.....	134

Tabela 74. Formularz ekstrakcji wyników z badań RCT dla punktów końcowych dychotomicznych.....	135
Tabela 75. Formularz ekstrakcji wyników z badań RCT dla punktów końcowych ciągłych	135