

Nexavar[®] (sorafenib)

*w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami,
zróżnicowanego raka tarczycy,
opornego na leczenie jodem radioaktywnym*

Analiza kliniczna

Wersja 1.0

Kraków 2014

Wykonawca:

[Redacted text block]

Autorzy:

[Redacted text block]

Konflikt interesów:

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę *Bayer Polska Sp. z o.o.*

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 26 września 2014 r.

Spis treści

| | |
|--|---|
| Streszczenie | 3 |
| Wykaz skrótów | 3 |
| 1. Analiza kliniczna | 3 |
| 1.1. Cel opracowania | 3 |
| 1.2. Metodyka | 3 |
| 1.2.1. Wyszukiwanie danych źródłowych..... | 3 |
| 1.2.2. Ocena bezpieczeństwa | 3 |
| 1.2.3. Analiza jakościowa i ilościowa wyników..... | 3 |
| 1.2.4. Ocena wiarygodności źródeł danych..... | 3 |
| 1.2.5. Analiza statystyczna..... | 3 |
| 1.3. Wyniki wyszukiwania badań wtórnych | 3 |
| 1.4. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych | 3 |
| 1.5. Badania z randomizacją..... | 3 |
| 1.5.1. Opis metodyki włączonych badań | 3 |
| 1.5.2. Charakterystyka włączonej populacji | 3 |
| 1.5.3. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji. 3 | |
| 1.5.4. Skuteczność kliniczna | 3 |
| 1.5.5. Bezpieczeństwo | 3 |
| 1.6. Badania bez grupy kontrolnej..... | 3 |
| 1.6.1. Opis metodyki włączonych badań | 3 |
| 1.6.2. Charakterystyka włączonej populacji | 3 |
| 1.6.3. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji. 3 | |
| 1.6.4. Skuteczność kliniczna | 3 |
| 1.6.5. Bezpieczeństwo | 3 |
| 1.7. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego..... | 3 |
| 1.8. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA..... | 3 |
| 1.9. Badania w bazie clinicaltrials.gov | 3 |
| 1.10. Wyniki..... | 3 |
| 1.11. Dyskusja..... | 3 |
| 1.12. Ograniczenia przeprowadzonej analizy..... | 3 |
| 1.13. Wnioski końcowe | 3 |

| | | |
|--------|--|---|
| 2. | Piśmiennictwo | 3 |
| 3. | Załączniki | 3 |
| 3.1. | Opis skal wykorzystanych w raporcie | 3 |
| 3.1.1. | Skala Jadad | 3 |
| 3.1.2. | Skala NICE | 3 |
| 3.1.3. | Ocena sprawności – skala ECOG/WHO/Zubroda | 3 |
| 3.1.4. | Kategorie odpowiedzi na leczenie według klasyfikacji RECIST | 3 |
| 3.1.5. | Kwestionariusz FACT-G | 3 |
| 3.1.6. | Kwestionariusz EQ-5D i EQ VAS | 3 |
| 3.2. | Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa | 3 |
| 3.3. | Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń | 3 |
| 3.4. | Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów | 3 |
| 3.5. | Liczba trafień dla poszczególnych kwerend | 3 |
| 3.6. | Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych włączonych do raportu | 3 |
| 3.6.1. | Badanie z randomizacją | 3 |
| 3.6.2. | Badania bez grupy kontrolnej | 3 |
| 3.7. | Wkład autorów w opracowanie raportu | 3 |
| 3.8. | Spis tabel | 3 |
| 3.9. | Spis wykresów | 3 |

Streszczenie

Cel

Celem opracowania jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa sorafenibu (Nexavar®) w leczeniu pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym (brodawkowatym / pęcherzykowym / z komórek Huerthle'a) rakiem tarczycy (DTC), odpornym na leczenie jodem radioaktywnym (RaI).

Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine* (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto na aktualnych wytycznych Oceny Technologii Medycznych wersja 2.1, a także Rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu oraz na wytycznych przeprowadzania przeglądów systematycznych *Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.1.0.

Szczegółową dyskusję dotyczącą definicji populacji docelowej i zakresu komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego.

Analizę rozpoczęto od wyszukiwania badań wtórnych (przeglądów systematycznych i metaanaliz) dotyczących oceny zastosowania sorafenibu w docelowej populacji.

Do analizy skuteczności klinicznej włączano poprawnie przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją, opublikowane w postaci pełnych tekstów. Celem poszerzenia analizy efektywności klinicznej, zwłaszcza w kontekście oceny efektywności praktycznej oraz dodatkowego wnioskowania na temat bezpieczeństwa, włączano również prospektywne badania kliniczne bez randomizacji (bez względu na obecność grupy kontrolnej) odnalezione w ramach przeglądu systematycznego. Wyko-

nano także przegląd doniesień konferencyjnych, z założeniem, że do przeglądu systematycznego włączone zostaną streszczenia, które opisują dodatkowe wyniki uzyskane z badań RCT włączonych na podstawie oceny pełnych tekstów.

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Celem poszerzenia tej oceny, analizowano także pozostałe włączone badania kliniczne. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

Wyniki

Zidentyfikowano 7 przeglądów systematycznych: *Anderson 2013, Bernet 2014, Funakoshi 2013, Kapiteijn 2012, Lerch 2012, Shen 2014 i Thomas 2014*, które potwierdziły czułość zastosowanej strategii wyszukiwania. Sorafenib w porównaniu z placebo istotnie wydłuża przeżycie wolne od progresji choroby, a także zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi obiektywnej na leczenie u chorych z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym DTC, odpornym na leczenie jodem radioaktywnym. Efekt kliniczny leku występuje także w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Stosowanie sorafenibu wiąże się z typowymi dla inhibitorów wielokinazowych działaniami niepożądanymi, spośród których najczęstsze to różne zaburzenia skórne, a także biegunka i zmęczenie.

Sorafenib vs placebo – badanie RCT

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono jedno badanie kliniczne z randomizacją, *DECISION*, w którym oceniano efektywność sorafenibu wobec placebo. Badanie to było wieloośrodkową (około 91 ośrodków, w tym ośrodek z Polski) próbą kliniczną III fazy, z podwójnym zaślepieniem, obejmującą 417 pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami zróżnicowanym

rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym. Badanie było bardzo dobrej jakości i uzyskało maksymalny wynik w skali Jadad (5 punktów).

W badaniu *DECISION* pierwszorzędowym punktem końcowym było przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), oceniane w sposób zaślepiiony co 8 tygodni przez niezależną zaślepioną komisję według kryteriów RECIST (w publikacji opisującej badanie przedstawiono również wyniki oceny lokalnej komisji). PFS zostało wybrane jako pierwszorzędowy punkt końcowy zamiast najczęściej przedstawianego OS, gdyż długi naturalny przebieg choroby (nawet w przypadku stadium przerzutowego), a w związku z tym długookresowa przeżywalność pacjentów z DTC uniemożliwiała ocenę tego punktu końcowego w racjonalnym okresie (oszacowano, że dla uzyskania 267 zgonów okres obserwacji musiałby wynosić około 10 lat, podczas gdy dla tej samej liczby zdarzeń PFS okres obserwacji musiałby wynosić jedynie 2,3 lat), ponadto umożliwienie (ze względów etycznych) przechodzenia chorych z grupy placebo po progresji na sorafenib utrudnia ocenę OS i tym samym również dyskwalifikuje go jako miarodajny pierwszorzędowy punkt końcowy u chorych z DTC (*GVD 2014*). W zasadzie w takiej sytuacji wiarygodna ocena OS u chorych z DTC nie będzie do końca możliwa, a korzyścią uzyskiwaną bezpośrednio przez pacjentów jest długotrwały brak progresji choroby.

Drugorzędowymi punktami końcowymi były: przeżycie całkowite (OS), obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR), wskaźnik kontroli choroby (DCR), a także czas trwania odpowiedzi (DOR) oraz czas do progresji choroby (TTP) i bezpieczeństwo leczenia.

Główną ocenę skuteczności wykonano z datą odcięcia danych 31 sierpnia 2012 roku, a wyniki przedstawiono w publikacji *Brose 2014*. Dodatkowo wykonano aktualizację analizy przeżycia całkowitego z datą odcięcia danych w dniu 31 maja 2013 roku, której wyniki zawiera doniesienie *Brose 2014a*. Natomiast w innym odnalezionym doniesieniu, *Schlumberger 2013*, opublikowano wyniki oceny jakości życia chorych.

Skuteczność kliniczna

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS): W ocenie niezależnej komisji mediana PFS była około dwukrotnie większa u chorych otrzymujących sorafenib, w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo: 10,8 vs 5,8 miesięcy, HR = 0,59 (95% CI: 0,45; 0,76), $p < 0,0001$, co oznacza że zastosowanie sorafenibu wiąże się z 41% redukcją ryzyka progresji choroby lub zgonu w porównaniu z placebo w danym czasie. Podobne wyniki odnotowano w przypadku dodatkowej oceny wykonanej przez badaczy (ocena lokalna): mediana PFS 10,8 vs 5,4 miesiąca, HR = 0,49 (95% CI: 0,39; 0,61), $p < 0,001$.

Przeżycie całkowite (OS): W badaniu *DECISION* wyniki przeżycia całkowitego mogą być mylące, gdyż po wystąpieniu progresji następowało zniesienie zaślepienia i 71% chorych z grupy placebo otrzymało sorafenib (tzw. *cross-over*). *Cross-over* został zastosowany ze względów etycznych i utrudnia wiarygodną ocenę wpływu leku na przeżycie całkowite. W momencie odcięcia danych dla planowanej w badaniu pośredniej analizy nie uzyskano mediany przeżycia całkowitego w żadnej z ocenianych grup, choć przeżycie było dłuższe w grupie sorafenibu, różnice nie osiągnęły znamienności statystycznej: HR = 0,80 (95% CI: 0,54; 1,19), $p = 0,14$ (wartość dla testu jednostronnego). W uaktualnionej analizie w obu grupach w dalszym ciągu nie uzyskano median OS, różnice w przeżyciu nie osiągnęły istotności statystycznej: HR = 0,88 (95% CI: 0,63; 1,24), $p = 0,24$. Ostateczna ocena przeżycia wymaga dalszej obserwacji ze względu na stosunkowo długą przeżywalność chorych z DTC opornych na leczenie RaI.

W analizie korygującej wpływ *cross-over* pacjentów z placebo na sorafenib metodą RPSFT – HR = 0,61 (95% CI: 0,40; 0,94) w momencie głównej analizy i HR = 0,69 (95% CI: 0,49; 0,99) w przypadku analizy uaktualnionej. Wykazano więc istotną różnicę między grupami, wskazującą na mniejsze ryzyko zgonu w danym czasie w przypadku sorafenibu.

Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR): Obiektywna odpowiedź na leczenie (na którą składały się tylko przypadki częściowej odpowiedzi) wystąpiła u 24 (12,2%) chorych otrzymujących sorafenib,

oraz u 1 (0,5%) chorego z grupy placebo, RB = 24,61 (95% CI: 4,31; 142,89), NNT = 9 (95% CI: 6; 14), $p < 0,0001$.

Czas do progresji choroby (TTP): Mediana czasu do wystąpienia progresji choroby wyniosła 11,1 (95% CI: 9,3; 14,8) miesiąca u chorych otrzymujących sorafenib i była około dwukrotnie większa niż ta odnotowana w grupie placebo, która wyniosła 5,7 (95% CI: 5,3; 7,8) miesiąca. Obserwowane różnice były znamienne statystycznie: HR = 0,56 (95% CI: 0,43; 0,72), $p < 0,0001$.

Odsetek kontroli choroby (DCR): Kontrolę choroby uzyskano u 106 (54,1%) chorych leczonych sorafenibem oraz u 68 (33,8%) chorych otrzymujących placebo: RB = 1,60 (95% CI: 1,27; 2,02), NNT = 5 (95% CI: 4; 10), $p < 0,0001$.

Jakość życia (QoL). Leczenie sorafenibem w porównaniu z placebo wiązało się z niewielkim, ale istotnym statystycznie, pogorszeniem jakości życia chorych, związanym najprawdopodobniej z wystąpieniem działań niepożądanych. Efekt ten wykazano w przypadku zarówno kwestionariusza FACT-G, jak i kwestionariusza EQ-5D.

Bezpieczeństwo

Sorafenib jest już od kilku lat powszechnie stosowany w leczeniu zaawansowanego raka nerki oraz raka wątrobowokomórkowego (np. badania z randomizacją SHARP [Llovet 2008] oraz Asian Pacific Trial [Cheng 2009] w populacji chorych z rakiem wątrobowokomórkowym, badanie TARGET [Escudier 2007] w populacji chorych z rakiem nerki) – podczas wielu lat obecności na rynku (pierwsze badanie RCT odnośnie tego leku zostało opublikowane w 2007 roku) lek został szczegółowo przebadany pod kątem bezpieczeństwa i nie zidentyfikowano żadnych nowych działań niepożądanych poza już opisanymi, związanymi z jego stosowaniem, a także nie zidentyfikowano działań niepożądanych związanych z konkretnym czynnikiem u pacjentów leczonych w kierunku różnych nowotworów.

Profil bezpieczeństwa sorafenibu u chorych z DTC na podstawie wyników badania DECISION nie odbiegał od ogólnego profilu bezpieczeństwa tego leku obserwowanego we wspomnianych populacjach.

W badaniu DECISION jakiegokolwiek działania niepożądanego występowały znamienne częściej podczas leczenia sorafenibem niż podczas stosowania placebo: 98,6% vs 87,6%, RR = 1,13 (95% CI: 1,07; 1,20), NNH = 10 (95% CI: 7; 16), podobnie jak ciężkie działania niepożądane: 37,2% vs 26,3%, RR = 1,41 (95% CI: 1,06; 1,89), NNH = 10 (95% CI: 6; 52) oraz przypadki zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych: 18,8% vs 3,8%, RR = 4,92 (95% CI: 2,41; 10,16), NNH = 7 (95% CI: 5; 11). Nie stwierdzono natomiast znamiennej różnicy pomiędzy ocenianymi grupami w ryzyku wystąpienia zgonów w trakcie leczenia: 5,8% vs 2,9%, RR = 2,02 (95% CI: 0,80; 5,12).

Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi były zdarzenia charakterystyczne dla sorafenibu: zespół ręka stopa (76,3% vs 9,6%, sorafenib vs placebo), którego ryzyko wystąpienia było niemal 8-krotnie większe niż w grupie kontrolnej, RR = 7,98 (95% CI: 5,29; 12,23), NNH = 2 (95% CI: 2; 2); biegunka (68,6% vs 15,3%) z ryzykiem jej wystąpienia ponad czterokrotnie większym wobec grupy placebo, RR = 4,48 (95% CI: 3,25; 6,28), NNH = 2 (95% CI: 2; 3) oraz łysienie (67,1% vs 7,7%) którego ryzyko wystąpienia w grupie sorafenibu niemal 9-krotnie przekraczało ryzyko jego pojawienia się podczas stosowania placebo, RR = 8,77 (95% CI: 5,50; 14,21), NNH = 2 (95% CI: 2; 2).

Często stwierdzano również wysypkę lub złuszczenie skóry (50,2% vs 11,5%, RR = 4,38 [95% CI: 2,96; 6,55], NNH = 3 [95% CI: 3; 4]), zmęczenie (49,8% vs 25,4%, RR = 1,96 [95% CI: 1,51; 2,58], NNH = 5 [95% CI: 4; 7]), utratę masy ciała (46,9% vs 13,9%, RR = 3,38 [95% CI: 2,36; 4,89], NNH = 4 [95% CI: 3; 5]), nadciśnienie tętnicze (40,6% vs 12,4%, RR = 3,26 [95% CI: 2,22; 4,86], NNH = 4 [95% CI: 3; 6]) oraz zmniejszenie łaknienia (31,9% vs 4,8%, RR = 6,66 [95% CI: 3,59; 12,54], NNH = 4 [95% CI: 3; 5]).

Spośród działań niepożądanych w 3. lub 4. stopniu ciężkości, najczęściej obserwowano zespół ręka stopa – wystąpił on u 20,3% chorych z grupy sorafenibu przy braku takich zdarzeń w grupie kontrolnej, RR = 85,82 (95% CI: 9,04; 828,08), NNH = 5 (95% CI: 4; 7). Ryzyko innych charakterystycznych działań niepożądanych 3. i 4. stopnia nasilenia było również istotnie wyższe w grupie

sorafenibu: wysypki lub złuszczenia skóry (RR = 21,20 [95% CI: 2,16; 210,47]; NNH = 21 [95% CI: 12; 38]); zmniejszenia łaknienia (RR = 11,11 [95% CI: 1,09; 113,97]; NNH = 42 [95% CI: 19; 172]); biegunki (RR = 6,06 [95% CI: 1,54; 24,01]; NNH = 21 [95% CI: 12; 63]); utrata masy ciała (RR = 6,06 [95% CI: 1,54; 24,01]; NNH = 21 [95% CI: 12; 63]); nadciśnienia tętniczego (RR = 4,04 [95% CI: 1,61; 10,25]; NNH = 14 [95% CI: 9; 35]) oraz zmęczenia (RR = 4,04 [95% CI: 1,25; 13,19]; NNH = 23 [95% CI: 12; 114]).

Wnioski

Sorafenib jest obiecującą opcją terapeutyczną w leczeniu chorych z progresującym, przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym zróżnicowanym rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym, czyli populacji o epidemiologii choroby sieroczej. W tej populacji chorych nie jest obecnie zarejestrowane i dostępne leczenie o udokumentowanym wpływie na przeżycie bez progresji choroby i przeżycie całkowite. W wiarygodnym badaniu klinicznym z randomizacją i podwójnym zaślepieniem wykazano, że sorafenib w porównaniu z placebo znamienne wydłuża przeżycie wolne od progresji choroby, a także zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi obiektywnej na leczenie i kontroli choroby. Obserwacja dotycząca przeżycia całkowitego nie została zakończona, ale modele z korektą uwzględniającą przechodzenie chorych z grupy placebo na sorafenib sugerują znamienne skutecznosc leku. Profil bezpieczeństwa sorafenibu wiąże się z ryzykiem występowania wielu działań niepożądanych, typowych dla leków z tej grupy i jest dobrze poznany, gdyż sorafenib od wielu lat jest stosowany w praktyce klinicznej w raku wątroby i w raku nerki. Skuteczność i bezpieczeństwo sorafenibu potwierdzają prospektywne badania bez grupy kontrolnej, przybliżające warunki rzeczywistej praktyki klinicznej.

Wykaz skrótów

| | |
|---------------|--|
| AES | działania niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>) |
| ALP | fosfataza alkaliczna, fosfataza zasadowa (z ang. <i>Alkaline phosphatase</i>) |
| ALT | aminotransferaza alaninowa (z ang. <i>Alanine transaminase</i>) |
| ANC | całkowita liczba neutrofilów (z ang. <i>Absolute Neutrofil Count</i>) |
| AOTM | Agencja Oceny Technologii Medycznych |
| AST | aminotransferaza asparaginianowa (z ang. <i>Aspartate Aminotransferase</i>) |
| ATC | anaplastyczny rak tarczycy (z ang. <i>Anaplastic Thyroid Cancer</i>) |
| bd. | brak danych |
| CB | korzyść kliniczna (z ang. <i>Clinical Benefit</i>) |
| CEA | antygen karcinoembrionalny (z ang. <i>Carcinoembryonic Antigen</i>) |
| ChPL | Charakterystyka Produktu Leczniczego |
| CI | przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>) |
| CR | całkowita odpowiedź (z ang. <i>Complete Response</i>) |
| CT | tomografia komputerowa (z ang. <i>Computed Tomography</i>) |
| CTCAE | <i>Common Terminology Criteria Adverse Events version</i> , skala oceny toksyczności leczenia przeciwnowotworowego |
| DCR | kontrola choroby (ang. <i>disease control rate</i>) |
| DTC | zróżnicowany rak tarczycy (z ang. <i>Differentiated thyroid cancer</i>) |
| EBM | Medycyna oparta na dowodach naukowych (z ang. <i>Evidence Based Medicine</i>) |
| ECOG | <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> , skala oceny sprawności chorego z nowotworem |
| EGFR | receptor czynnika wzrostu naskórka (z ang. <i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>) |
| EMA | Europejska Agencja Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>) |
| ERK | kinaza regulowana zewnątrzkomórkowo (z ang. <i>Extracellular Signal-Regulated Kinase</i>) |
| FDA | Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food and Drug Administration</i>) |
| FTC | pęcherzykowy rak tarczycy (z ang. <i>Follicular Thyroid Cancer</i>) |
| GGN | górną granicę normy |
| Hb | hemoglobina |
| HBV | wirus zapalenia wątroby typu B (z ang. <i>Hepatitis B Virus</i>) |
| HCV | wirus zapalenia wątroby typu C (z ang. <i>Hepatitis C Virus</i>) |
| HFSR | zespół ręka-stopa (z ang. <i>Hand-Foot Skin Reaction/Hand-Foot Syndrome</i>) |
| HIV | ludzki wirus niedoboru odporności (z ang. <i>Human Immunodeficiency Virus</i>) |
| HR | hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i>) |
| HTC | rak tarczycy z komórek Huertle'a (z ang. <i>Huerthle cell thyroid cancer</i>) |
| INR | międzynarodowy współczynnik znormalizowany (z ang. <i>International Normalized Ratio</i>) |
| IPE | <i>Iterative Parameter Estimation</i> , metoda korekcji wpływu <i>cross-over</i> pacjentów z placebo na sorafenib |
| ITT | analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention-To-Treat</i>) |
| MedDRA | <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> , klasyfikacja działań niepożądanych według układów i narządów |
| MRI | obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (z ang. <i>magnetic resonance imaging</i>) |
| MTC | rdzeniasty rak tarczycy (z ang. <i>Medullary Thyroid Cancer</i>) |

| | |
|----------------------|---|
| ND | nie dotyczy |
| NICE | <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> , skala oceny jakości jednoramiennych badań obserwacyjnych |
| NNH | Liczba pacjentów, których leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (z ang. <i>Number Needed To Harm</i>) |
| NNT | Liczba pacjentów, których leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (z ang. <i>Number Needed To Treat</i>) |
| NS | nieistotne statystycznie |
| ORR | odpowiedź obiektywna (z ang. <i>objective response rate</i>) |
| OS | przeżycie całkowite (z ang. <i>Overall Survival</i>) |
| PD | progresja choroby (z ang. <i>Progressive Disease</i>) |
| PFS | przeżycie wolne od progresji choroby (z ang. <i>Progression-Free Survival</i>) |
| PICO | schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, komparatora, punktów końcowych (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>) |
| PLT | płytki krwi (z ang. <i>Platelet</i>) |
| PR | odpowiedź częściowa (z ang. <i>Partial Response</i>) |
| PT | czas protrombinowy (z ang. <i>Prothrombin Time</i>) |
| PTC | brodawkowaty rak tarczycy (z ang. <i>Papillary Thyroid Cancer</i>) |
| QoL | jakość życia (z ang. <i>Quality of Life</i>) |
| RaI | jod radioaktywny (z ang. <i>Radioactive Iodine</i>) |
| RB | korzyść względna (z ang. <i>Relative Benefit</i>) |
| RCT | badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>) |
| RECIST | <i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumours</i> , kryteria odpowiedzi radiologicznej na leczenie w przypadku guzów litych |
| rFSH | rekombinowany hormon folikulotropowy (z ang. <i>recombinant follicle stimulating hormone</i>) |
| RPSFT | <i>Rank Preserving Structural Failure time</i> , metoda korekcji wpływu <i>cross-over</i> pacjentów z placebo na sorafenib |
| RR | ryzyko względne (z ang. <i>Relative Risk</i>) |
| SD | odchylenie standardowe (z ang. <i>Standard Deviation</i>) |
| StD | stabilna choroba (z ang. <i>Stable Disease</i>) |
| T₄ | tyroksyna (tetrajodotyronina) |
| TC | rak tarczycy (z ang. <i>Thyroid Cancer</i>) |
| Tg | tyreoglobulina (z ang. <i>Thyroglobulin</i>) |
| TRAEs | działania niepożądane związane z leczeniem (z ang. <i>treatment-related adverse events</i>) |
| TSH | hormon tyreotropowy (z ang. <i>Thyroid-stimulating hormone</i>) |
| TTP | czas do progresji choroby (z ang. <i>time to progression</i>) |
| WBS | scyntygrafia całego ciała (z ang. <i>Whole Body Scintigraphy</i>) |
| WHO | Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>) |
| WMD | średnia ważona różnica (z ang. <i>weighted mean difference</i>) |

Analiza kliniczna

Rozdział

I

1.1. Cel opracowania

Celem opracowania jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa sorafenibu (Nexavar®) w leczeniu pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym (brodawkowatym/pęcherzykowym/z komórek Huerthle'a) rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym.

1.2. Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine* (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto na aktualnych wytycznych Oceny Technologii Medycznych wersja 2.1, stanowiących załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa AOTM z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej (AOTM 2010), a także Rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 02/04/2012) oraz na wytycznych przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.1.0 (Higgins 2011).

Charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, przedstawiono nie tylko w poszczególnych rozdziałach, ale i w załączniku w postaci sumarycznej.

1.2.1. Wyszukiwanie danych źródłowych

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

1.2.1.1. Źródła danych pierwotnych

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

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

Korzystano także z bibliografii odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Nawiązano kontakt z producentem ocenianego leku celem identyfikacji nieopublikowanych badań, dokonano przeglądu rejestrów badań klinicznych (*National Institutes of Health – ClinicalTrials.gov; Food and Drug Administration – Center for Drug Evaluation and Research*).

Przeszukiwano także doniesienia konferencyjne następujących towarzystw naukowych (data wyszukiwania: 8 września 2014 roku):

- *American Society of Clinical Oncology* – z lat 2012-2014;
- *American Thyroid Association* – z lat 2012-2013;
- *European Thyroid Association* – z 2013 roku.

1.2.1.2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

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

Strategia objęła wyszukiwaniem wszystkie rodzaje badań dotyczących ocenianej technologii medycznej, tj. wtórne i pierwotne, w tym zarówno badania z randomizacją, jak i próby kliniczne obserwacyjne, w tym bez grupy kontrolnej, pragmatyczne i opisy rejestrów (celem poszerzenia oceny skuteczności i bezpieczeństwa). W strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych.

W tabelach poniżej przedstawiono strategię wyszukiwania implementowane w poszczególnych bazach informacji medycznych obejmujących pierwotne badania kliniczne oraz wtórne opracowania. Liczbę trafień w przypadku poszczególnej kwerendy przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu.

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

| Nr | Kwerenda |
|----|----------------|
| 1 | sorafenib[all] |
| 2 | nexavar[tw] |
| 3 | #1 OR #2 |

| Nr | Kwerenda |
|----|------------------|
| 4 | thyroid[all] |
| 5 | cancer[all] |
| 6 | carcinoma[all] |
| 7 | #5 OR #6 |
| 8 | #3 AND #4 AND #7 |

Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

| Nr | Kwerenda |
|----|---|
| 1 | 'sorafenib'/exp OR 'sorafenib' AND [embase]/lim |
| 2 | 'nexavar' AND [embase]/lim |
| 3 | #1 OR #2 |
| 4 | 'thyroid'/exp OR 'thyroid' AND [embase]/lim |
| 5 | 'cancer'/exp OR 'cancer' AND [embase]/lim |
| 6 | 'carcinoma'/exp OR 'carcinoma' AND [embase]/lim |
| 7 | #5 OR #6 |
| 8 | #3 AND #4 AND #7 |

Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych oraz opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

| Nr | Kwerenda |
|----|--|
| 1 | sorafenib in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments |
| 2 | nexavar in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments |
| 3 | #1 or #2 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments |
| 4 | thyroid in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments |
| 5 | cancer in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments |
| 6 | carcinoma in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments |
| 7 | #5 or #6 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments |
| 8 | #1 and #4 and #7 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments |

Przedział czasu objęty wyszukiwaniem: do dnia 03 września 2014 roku.

1.2.1.3. Kryteria włączania i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych wykonano przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICO:

- **Populacja (P, z ang. *population*)** – pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym (brodawkowatym/pęcherzykowym/z komórek Huerthle'a) rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym. Wykluczano badania, w których nie można było wyróżnić wyników w zakresie ocenianych punktów końcowych dla powyższej populacji chorych;
- **Interwencja (I, z ang. *intervention*)** – sorafenib w monoterapii podawany zgodnie z zarejestrowanym dawkowaniem. Wykluczano badania w których zastosowano niezgodne schematy dawkowania;
- **Komparatory (C, z ang. *comparison*)** – placebo/najlepsze leczenie objawowe (grupa kontrolna nie była wymagana w przypadku badań bez randomizacji i grupy kontrolnej);
- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. *outcome*)** – przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby, przeżycie wolne od niepowodzenia leczenia, czas do progresji choroby, kontrola choroby i odpowiedź radiologiczna na leczenie, odpowiedź biochemiczna na leczenie, ocena jakości życia i bezpieczeństwo.

Definicje poszczególnych punktów końcowych przedstawiono przy analizie wyników.

Do analizy skuteczności klinicznej włączano poprawnie przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją, opublikowane w postaci pełnych tekstów. Celem poszerzenia analizy efektywności klinicznej, zwłaszcza w kontekście oceny efektywności praktycznej oraz dodatkowego wnioskowania na temat bezpieczeństwa, włączano również prospektywne badania kliniczne bez randomizacji (bez względu na obecność grupy kontrolnej) odnalezione w ramach przeglądu systematycznego. Wykonano także przegląd doniesień konferencyjnych, z założeniem, że do przeglądu systematycznego włączone zostaną streszczenia, które opisują dodatkowe wyniki uzyskane z badań RCT włączonych na podstawie oceny pełnych tekstów.

Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim, angielskim, francuskim lub niemieckim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu QUOROM (Moher 1999).

1.2.1.4. Źródła danych wtórnych

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

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

1.2.1.5. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

Ponieważ w strategii wyszukiwania badań pierwotnych nie zastosowano słów kluczowych ograniczających wyszukiwanie pod względem rodzaju badania, objęła ona również opracowania wtórne, w związku z czym nie przygotowano osobnej strategii dla takich opracowań.

1.2.1.6. Kryteria włączania i wykluczania opracowań wtórnych

Do analizy włączano raporty HTA i przeglądy systematyczne dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa sorafenibu w leczeniu zaawansowanego, zróżnicowanego raka tarczycy, odpornego na leczenie jodem radioaktywnym, pod warunkiem, że ich autorzy określili metodykę wyszukiwania (określenie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz krytycznej oceny wyników oraz ich syntezy (*Cook 1997*). Celem włączenia tylko aktualnych przeglądów wprowadzono ograniczenie czasowe – uwzględniano tylko opracowania opublikowane w roku 2011 i później. Opracowania spełniające te kryteria analizowano następnie, stosując wytyczne oceny przeglądów systematycznych QUOROM (*Moher 1999*).

1.2.2. Ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

(URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Celem poszerzenia tej oceny, analizowano także pozostałe włączone badania kliniczne. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

1.2.3. Analiza jakościowa i ilościowa wyników

Ekstrakcję i analizę danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z badań klinicznych przeprowadzało niezależnie dwóch badaczy (M.R, K.P) za pomocą jednolitego formularza obejmującego informacje na temat populacji, interwencji i punktów końcowych. W przypadku niezgodności analityków starano się dojść do konsensusu z pomocą trzeciej osoby (M.K.). Wyniki prezentowano zgodnie z zaleceniami GRADE (*GRADE 2008*).

1.2.4. Ocena wiarygodności źródeł danych

Analizy jakości metodologicznej poszczególnych badań dokonywało dwóch niezależnie pracujących badaczy, wątpliwości dyskutowano z udziałem trzeciej osoby do uzyskania konsensusu. We wnioskowaniu uwzględniono to, czy zastosowano poprawnie randomizację, zaślepienie i maskowanie próby oraz czy opisano utratę pacjentów z badania. Oceny dokonywano za pomocą jednolitych formularzy opartych na klasycznej skali Jadad (*Jadad 1996*). Wiarygodność badań bez randomizacji bez grupy kontrolnej oceniano za pomocą skali NICE (*NICE 2012*), a badań z grupą kontrolną za pomocą skali NOS (*Wells 2012*). Obok oceny wiarygodności wewnętrznej analizowano także wiarygodność zewnętrzną. Wiarygodność danych następnie hierarchizowano zgodnie z wytycznymi AOTM (*AOTM 2010*).

1.2.5. Analiza statystyczna

W analizie cech dychotomicznych, metodą Mantela-Haenszela obliczano ryzyko względne (RR) lub korzyść względną (RB), a gdy otrzymany wynik był istotny statystycznie, także parametry bezwzględne: NNT/NNH. W przypadku punktów końcowych typu czas do zdarzenia posługiwano się wartością hazardu względnego (HR). Dane ciągłe oceniano jako różnice średnich wartości końcowych lub, gdy było to możliwe, jako średnie różnice zmian względem wartości wyjściowych. W przypadku agregacji wyników kilku badań obliczano średnią ważoną różnicę (WMD). Metaanalizę wyników wykonywano, gdy istniały podobieństwa dotyczące metodyki (ocenianych badań), zdefiniowanych w nich populacji, interwencji i punktów końcowych. Wyniki przedstawiano podając w każdym przypadku 95% przedział ufności (95% CI) oraz poziom istotności statystycznej. W miarę możliwości, metaanalizę wykonywano metodą efektów stałych, z użyciem testu dokładnego. Heterogeniczność wyników badań włączonych

do analizy oceniano za pomocą testu Q Cochrane'a i statystyką I. W przypadku stwierdzenia heterogeniczności ($p < 0,1$) wykonywano obliczenia metodą efektów zmiennych oraz analizę wrażliwości w podgrupach. Wyniki, gdy było możliwe, analizowano zgodnie z zasadą zgodności z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*) (Higgins 2011). Wszystkie obliczenia oraz wykresy leśne metaanaliz wykonano za pomocą pakietu statystycznego StatsDirect Statistical Software v. 2.8.0 (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK).

Jeżeli oceniane zdarzenia w jednej z grup nie występowały, do wszystkich wprowadzanych wartości dodawano liczbę „0,5” – korekta Haldane'a. Metoda Peto w takiej sytuacji była stosowana, gdy ogólnie częstość zdarzeń była mała, co stanowiło o braku dużych różnic w wielkości efektu w grupach eksperymentalnych versus grupy kontrolne (Bradburn 2007).

W celu skorygowania wpływu przejścia z placebo na sorafenib, w badaniu *DECISION* (doniesienie Brose 2014a) rozważono dwie metody statystyczne: RPSFT (z ang. *Rank Preserving Structural Failure Time*) oraz IPE (z ang. *Iterative Parameter Estimation*). Poniżej przedstawiono krótką charakterystykę ww. modeli. Szczegółowe omówienie i formalne porównanie alternatywnych metod korygujących OS o efekt *cross-over* znajduje się w badaniu Morden 2011.

- **RPSFT (z ang. *Rank Preserving Structural Failure Time*)**

Metoda RPSFT należy do szerszej klasy technik wykorzystujących tzw. modele z przeskalowanym czasem przeżycia (modele AFT, z ang. *Accelerated Failure Time Models*). Modele ATF zakładają, że zmienne towarzyszące (np. rodzaj leczenia) zmieniają przewidywany czas wystąpienia zdarzenia o stałą krotność, zwaną współczynnikiem przyspieszenia (AF, z ang. *Acceleration Factor*). Zaletą metod opartych na AFT jest zachowanie randomizacji pomiędzy grupami, co prowadzi do zmniejszenia ryzyka błędnych wyników. Z drugiej strony należy mieć na uwadze, że poziom istotności testu na efekt interwencji w analizie RPSFT jest taki sam jak w analizie ITT, zatem zastosowanie metody RPSFT nie zmienia istotności uzyskanych wyników nie skorygowanych o *cross-over*.

Metoda RPSFT polega na podziale obserwowanego czasu przeżycia na dwa rozłączne okresy – przebywania chorego na leczeniu kontrolnym oraz podczas leczenia eksperymentalnego (w przypadku, gdy u pacjenta nie następuje zmiana terapii, jeden z tych okresów jest równy zero). Następnie dla pacjentów z grupy kontrolnej obliczany jest hipotetyczny czas wystąpienia zdarzenia w sytuacji gdyby nie występowało przechodzenie na leczenie eksperymentalne. Innymi słowy, metoda RPSFT symuluje hipotetyczne ramię kontrolne, w którym nie występuje obserwowane w badaniu zjawisko przechodzenia na terapię eksperymentalną. W modelu RPSFT czas spędzony przez pacjentów na eksperymentalnym leczeniu (po przejściu z leczenia

kontrolnego) jest odpowiednio „przyspieszony” o stały czynnik (AF). Czynnik przyspieszenia można zatem interpretować jako wielkość o którą oczekiwany czas przeżycia jest zwiększany wskutek zastosowania interwencji.

Dla skorygowanych w ten sposób czasów przeżycia w grupie kontrolnej wyznaczany jest rozkład przeżycia całkowitego w hipotetycznej sytuacji braku przechodzenia na leczenie eksperymentalne. Rozkład ten (nieobciążony efektem *cross-over*) jest następnie porównywany z obserwowanym rozkładem OS dla ramienia interwencji, czego wynikiem jest oszacowanie hazardu względnego zgonu dla ramienia interwencji w porównaniu z ramieniem kontrolnym, w którym nie występuje przechodzenie na leczenie eksperymentalne.

Modele RPSFT zakładają, że jeśli u dwóch pacjentów otrzymujących leczenie kontrolne występuje ten sam czas zdarzenia, to czas zdarzenia u tych chorych będzie jednakowy także na leczeniu eksperymentalnym. Z tego względu RPSFT określany jest jako model zachowujący rangi (ang. *rank preserving*). Założenie to może nie być realistyczne w przypadku, gdy niektórzy pacjenci mogą odnosić większą korzyść z różnych rodzajów leczenia z powodu czynników biologicznych. W praktyce jednak testowanie ww. założeń danych rzeczywistych nie jest zazwyczaj możliwe.

- **IPE (z ang. *Iterative Parameter Estimation*)**

Algorytm IPE został opracowany przez Bransona i Whiteheada jako rozszerzenie metody RPSFT (*Branson 2002*). Metoda IPE polega na dopasowaniu parametrycznego modelu przeżycia (z klasy modeli AFT – np. Weibulla, logarytmiczno-normalny, log-logistyczny, gamma) do oryginalnych danych OS z populacji ITT i obliczeniu współczynnika przyspieszenia za pomocą algorytmu iteracyjnego (IPE). Pozostałe założenia modelu oraz kolejne kroki postępowania celem obliczenia skorygowanego HR są analogiczne jak w opisanej metodzie RPSFT.

1.3. Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

W wyniku zastosowanej strategii wyszukiwania (do 3 września 2014 roku) uzyskano 1184 trafień (PubMed 178, Embase 994, Cochrane 12), w tym 167 duplikatów. Na podstawie analizy tytułów i streszczeń do analizy w pełnym tekście włączono 22 publikacje. Zgodnie z przyjętymi kryteriami włączano przeglądy systematyczne, opublikowane w 2011 roku lub później, oceniające skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania sorafenibu u chorych z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym zróżnicowanym rakiem tarczycy (DTC), opornym na terapię radioaktywnym jodem (RaI).

Ostatecznie włączono 7 przeglądów systematycznych: *Anderson 2013*, *Bernet 2014*, *Funakoshi 2013*, *Kapiteijn 2012*, *Lerch 2012*, *Shen 2014* i *Thomas 2014*. Jedynie przegląd *Shen 2014* spełnia wszystkie kryteria włączenia raportu odnośnie ocenianej interwencji i populacji – autorzy pozostałych przeglądów włączali również publikacje opisujące sorafenib stosowany w niezróżnicowanym raku tarczycy (lub w leczeniu innych nowotworów), oraz inne leki stosowane w terapii raka tarczycy (dane z tych publikacji nie były uwzględniane). Ponadto nie prezentowano danych z badań retrospektywnych (zgodnie z przyjętymi kryteriami w analizie uwzględniano badania RCT i prospektywne próby kohortowe, z grupą kontrolną lub bez). Nie przedstawiano również wyników metaanaliz uwzględniających próby, które nie spełniały założonych wymogów. Charakterystykę włączonych opracowań wtórnych przedstawia poniższa tabela. Natomiast szczegółowe przyczyny wykluczenia pozostałych rozpatrywanych publikacji opisano w załączniku.

Tabela 4. Charakterystyka badań wtórnych włączonych do oceny efektywności klinicznej sorafenibu.

| Nazwa badania | Cel badania | Metodyka badania | Włączone badania | Najważniejsze wyniki | Wnioski | Źródło finansowania |
|---------------|--|---|---|---|---|--|
| Anderson 2013 | Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa oraz analiza ekonomiczna różnych opcji terapeutycznych u chorych z DTC opornym na terapię Ral | <ul style="list-style-type: none"> • Przegląd systematyczny (EMBASE, MEDLINE, Cochrane Library, <i>clinicaltrials.gov</i>, najnowsze doniesienia konferencyjne; przeszukiwano również referencje odnalezionych publikacji); wyszukiwanie do lipca 2012; włączano publikacje w języku angielskim; • Interwencja: dostępne i potencjalnie nowe leki w terapii chorych z DTC, opornym na leczenie Ral (w tym sorafenib); • Populacja: chorzy z DTC, opornym na leczenie Ral, w wieku ≥ 18 lat; • Rodzaj badania: badania kliniczne z randomizacją i badania co najmniej II fazy bez grupy kontrolnej, mające na celu ocenę efektu leczenia (z ang. <i>interventional studies</i>) (wykluczano badania typowo obserwacyjne [z ang. <i>observational studies</i>], z okresem obserwacji ≥ 2 tygodnie i liczbą > 10 chorych (w każdym z ramion w przypadku badań RCT), w których oceniano istotne kliniczne punkty końcowe. | <p>Włączono 20 badań klinicznych, w tym 5 badań II fazy bez grupy kontrolnej spełniających kryteria włączenia w raporcie[#]: Ahmed 2011, doniesienie Duntas 2011^{###}, Gupta-Abramson 2008 (publikacja Gupta-Abramson 2008, doniesienia Brose 2009^{###}, Keefe 2011^{###}), Hoftijzer 2009 i Kloos 2009.</p> <p>Pozostałe badania oceniały nieodpowiednią interwencję.</p> | <p>Ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w żadnym badaniu nie odnotowano CR; • częstość występowania PR: od 13% (u chorych z PTC leczonych wcześniej chemioterapią w Kloos 2009) do 38% (u chorych z DTC/niskoźródnicowanym TC w Gupta-Abramson 2008); • częstość występowania StD: od 34% (u chorych z DTC po 26 tyg. terapii w Hoftijzer 2009) do 75% (u chorych z PTC leczonych wcześniej chemioterapią w Kloos 2009); • częstość występowania PD: od 3% (4 mies. po rozpoczęciu leczenia przez ostatniego pacjenta w Gupta-Abramson 2008) do 22% (u chorych z DTC po 26 tyg. terapii w Hoftijzer 2009); • mediana PFS (Gupta-Abramson 2008): ≤ 96 (95% CI: 75,1; 135,4) tyg.; • mediana OS (Kloos 2009): chorzy z PTC nieleczeni chemioterapią: 23 (95% CI: 18; 34) mies.; chorzy z PTC leczeni chemioterapią: 37,5 (95% CI: 4; 42,5) mies. <p>Ocena bezpieczeństwa (na podstawie 4 badań):</p> <ul style="list-style-type: none"> • przerwanie leczenia z powodu AEs: 6% i 25%, odpowiednio w Ahmed 2011 i Kloos 2009; • najczęstsze AEs (3-5 stopnia) występujące u $\geq 5\%$ chorych: HFSR (5-44%), zmęczenie (9-19%), nadciśnienie tętnicze krwi (6-16%), ból dłoni lub stóp i hiponatremia (po 16% w Kloos 2009). | <p>Leki celowane molekularne, takie jak inhibitory kinaz tyrozynowych (w tym często oceniany sorafenib), są obiecującą opcją leczenia chorych z DTC opornym na terapię Ral. Profil bezpieczeństwa nowych leków stosowanych w terapii tych chorych nie odbiega od toksyczności opcji terapeutycznych stosowanych w innych chorobach nowotworach.</p> | <p>Bayer Healthcare Pharmaceuticals; konflikt interesów: bd.</p> |

| Nazwa badania | Cel badania | Metodyka badania | Włączone badania | Najważniejsze wyniki | Wnioski | Źródło finansowania |
|-----------------------|--|---|---|---|--|---|
| Bernet 2014 | Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa opcji terapeutycznych u chorych z zaawansowanym rakiem tarczycy | <ul style="list-style-type: none"> • Przegląd systematyczny (PubMed, NCI Clinical Trials); od 2003 roku do października 2013 roku; • Interwencja: leki stosowane w terapii TC (w tym sorafenib); • Populacja: chorzy z zaawansowanym rakiem tarczycy (DTC, MTC, ATC); • Rodzaj badania: badania kliniczne II i III fazy. | Włączono 6 prospektywnych badań klinicznych oceniających sorafenib u chorych z DTC, w tym 1 próbę RCT: <i>DECISION (Brose 2011, doniesienie Brose 2013⁸)</i> i 5 badań II fazy bez grupy kontrolnej: <i>Ahmed 2011, Gupta-Abramson 2008, Kloos 2009, Hoftijzer 2009</i> (publikacje <i>Hoftijzer 2009, Schneider 2012</i>). | <p><u>Badanie RCT sorafenib vs placebo:</u></p> <p>Ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • mediana PFS [mies.] = 10,8 vs 5,8, HR = 0,58, p < 0,0001; • ORR: 12,2% vs 0,5%, p < 0,0001 • StD (≥ 6 mies.): 42% vs 33%; <p>Ocena bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • redukcja dawki lub wstrzymanie leczenia z powodu AEs: 66%; • przerwanie leczenia z powodu AEs: 14%; <p><u>Badania kohortowe II fazy:</u></p> <p>Ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • mediana PFS: 14,5-19,7 mies.; • częstość występowania PR: 15-31%; • częstość występowania StD: 34-74%; • zmniejszenie stężenia Tg o ≥ 25%: u 75-95%; <p>Ocena bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • najczęstsze AEs (1.-2. stopnia): utrata masy ciała, HFSR, biegunka; • najczęstsze AEs (3.-4. stopnia): HFSR, zmęczenie, wysypka. | Najlepszą odpowiedźą obiektywną na leczenie sorafenibem jest PR lub StD. Leczenie powinno się kontynuować do momentu wystąpienia progresji choroby, tak aby potencjalne korzyści przewyższyły działania niepożądane i ich wpływ na jakość życia. Sorafenib w porównaniu do placebo istotnie wydłuża przeżycie wolne od progresji oraz zwiększa częstość występowania obiektywnej odpowiedzi. | Badanie nie było finansowane ze środków zewnętrznych; autorzy nie zgłosili konfliktu interesów. |
| Funakoshi 2013 | Ocena ryzyka wystąpienia nadciśnienia tętniczego krwi u chorych na raka leczonych sorafenibem | <ul style="list-style-type: none"> • Przegląd systematyczny, z metaanalizą (MEDLINE, Web of Science, EMBASE, Cochrane, doniesienia konferencyjne); wyszukiwanie do sierpnia 2012; włączano publikacje w języku angielskim; • Interwencja: sorafenib; • Populacja: chorzy z różnymi nowotworami (w tym rak tarczycy); • Rodzaj badania: badania klinicz- | Włączono 64 badania II i III fazy, w tym 4 próby spełniały kryteria włączenia w raporcie: <i>Ahmed 2011, Gupta-Abramson 2008, Hoftijzer 2009</i> i <i>Kloos 2009</i> . Pozostałe badania oceniały nieodpowiednią interwencję lub populację, lub były próbami retrospektyw- | <p><u>Ocena bezpieczeństwa</u> (na podstawie 4 badań):</p> <ul style="list-style-type: none"> • liczba przypadków nadciśnienia tętniczego krwi: ogółem: od 7 do 24; 3. stopnia: od 2 do 5. | Stosowanie sorafenibu w u chorych z różnymi nowotworami (w tym zróżnicowany rak tarczycy) zwiększa częstość występowania nadciśnienia tętniczego krwi 3. lub 4. stopnia ciężkości. | Brak finansowania ze źródeł zewnętrznych; jeden z autorów zgłosił konflikt interesów |

| Nazwa badania | Cel badania | Metodyka badania | Włączone badania | Najważniejsze wyniki | Wnioski | Źródło finansowania |
|----------------|--|---|--|---|--|---|
| Kapiteijn 2012 | Przeгляд nowych możliwości leczenia zaawansowanego raka tarczycy | <ul style="list-style-type: none"> • Przeгляд systematyczny (MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, <i>clinicaltrials.gov</i>, doniesienia konferencyjne); • Interwencja: nowe leki stosowane w terapii TC (w tym sorafenib); • Populacja: chorzy na raka tarczycy (DTC, MTC, ATC). | <p>nymi.</p> <p>Włączono 3 badania bez grupy kontrolnej spełniające kryteriów włączenia w raporcie: <i>Gupta-Abramson 2008, Hoftijzer 2009 i Kloos 2009</i>.</p> <p>Pozostałe badania uwzględnione w przeglądzie oceniały nieodpowiednią interwencję lub populację chorych.</p> | <p>Ocena skuteczności (na podstawie 3 badań):</p> <ul style="list-style-type: none"> • częstość występowania ORR: 15-25%; • częstość występowania StD: 34% i 56% odpowiednio w <i>Gupta-Abramson 2008</i> i <i>Kloos 2009</i>; • mediana PFS: od 58 tyg. do 15 mies.; <p>Ocena bezpieczeństwa (na podstawie 3 badań):</p> <ul style="list-style-type: none"> • najczęstsze AEs: HFSR (63-93%), zmęczenie (63-82%), utrata masy ciała (56-82%), biegunka (50-75%), wysypka (47-80%). | Stosowanie sorafenibu prowadzi do wydłużenia czasu wolnego od progresji choroby u pacjentów z DTC opornym na terapię Ral. Terapia tym lekiem charakteryzuje się wysoką częstością występowania AEs. | Brak danych odnośnie źródeła finansowania; autorzy nie zgłosili konfliktu interesów. |
| | Lerch 2012 | Przeгляд systematyczny opcji terapeutycznych w zaawansowanym raku tarczycy | <ul style="list-style-type: none"> • Przeгляд systematyczny (MEDLINE, EMBASE; przeszukiwano również referencje odnalezionych badań); wyszukiwanie do końca września 2011 r.; wykluczano abstrakty doniesień konferencyjnych; • Interwencja: leki stosowane w terapii TC (w tym sorafenib); • Populacja: chorzy z zaawansowanym rakiem tarczycy (w tym DTC); • Rodzaj badania: prospektywne badania kliniczne . | <p>Włączono 24, w tym 4 badania kohortowe bez grupy kontrolnej: <i>Ahmed 2011, Gupta-Abramson 2008, Hoftijzer 2009 i Kloos 2009</i>⁵.</p> <p>Pozostałe badania oceniały nieodpowiednie interwencje lub były próbami retrospektywnymi.</p> | <p>Ocena skuteczności (na podstawie 4 badań):</p> <ul style="list-style-type: none"> • mediana OS: chorzy z PTC nieleczeni chemioterapią: 23 (95% CI: 18; 34) mies., z PTC leczeni chemioterapią: 37,5 (95% CI: 4; 42,5) mies. w <i>Kloos 2009</i>; nie osiągnięto mediany OS w <i>Ahman 2011</i>; • mediana PFS: 58 (95% CI: 47; 68) i 79 tyg. odpowiednio w <i>Hoftijzer 2009</i> i <i>Gupta-Abramson 2008</i>; chorzy z PTC nieleczeni chemioterapią: 16 (95% CI: 8; 27,5) mies., z PTC leczeni chemioterapią: 10 (95% CI: 4; 28); nie osiągnięto mediany PFS w <i>Ahmed 2011</i>; • w żadnym badaniu nie odnotowano CR • częstość występowania PR: 15-25% (wyjątek podgrupa z HTC lub FTC w <i>Kloos 2009</i>: 0%); • częstość występowania StD: 34-73%; | Chorzy z DTC opornym na terapię Ral stosujący sorafenib mogą uzyskać częściową odpowiedź na leczenie lub stabilną chorobę. Najczęstszymi AEs 3. stopnia ciężkości występującymi w przypadku terapii tym lekiem są HFSR, zmęczenie i nadciśnienie tętnicze krwi. |

| Nazwa badania | Cel badania | Metodyka badania | Włączone badania | Najważniejsze wyniki | Wnioski | Źródło finansowania |
|------------------|---|--|---|---|---|---|
| Shen 2014 | Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania sorafenibu u chorych z DTC, opornym na terapię RaI | <ul style="list-style-type: none"> • <u>Przegląd systematyczny, z metaanalizą</u> (PubMed, MEDLINE, EMBASE); brak ograniczeń językowych; nie uwzględniano nieopublikowanych danych i abstrakty doniesień konferencyjnych; • <u>Interwencja</u>: sorafenib w monoterapii; • <u>Populacja</u>: chorzy z DTC, opornym na leczenie RaI. | <p>Włączono 7 badań bez grupy kontrolnej, z czego 4 spełniały kryteria włączenia w raporcie: <i>Ahmed 2011</i>, <i>Gupta-Abramson 2008</i>, <i>Kloos 2009</i>, <i>Hoftijzer 2009</i>⁵ (publikacja <i>Schneider 2012</i>);</p> <p>Pozostałe badania dotyczyły nieodpowiedniej dawki sorafenibu lub były próbami retrospektywnymi.</p> | <ul style="list-style-type: none"> • częstość występowania PD: 3-22%; <p><u>Ocena bezpieczeństwa</u> (na podstawie 4 badań):</p> <ul style="list-style-type: none"> • najczęstsze AEs (3. stopnia): <i>Ahmed 2011</i>: HFSR (44%), <i>Gupta-Abramson 2008</i>: nadciśnienie tętnicze krwi (13%); <i>Hoftijzer 2009</i>: HFSR (22%); <i>Kloos 2009</i>: zmęczenie (11-19%); • przerwanie leczenia z powodu AEs: 6-25%; • redukcja dawki w powodu AEs: 47-79%; • wstrzymanie leczenia w powodu AEs (<i>Ahmed 2011</i>): 82%; • zgony (<i>Ahmed 2011</i>): 6%. <p><u>Ocena skuteczności</u> (na podstawie 4 badań):</p> <ul style="list-style-type: none"> • w żadnym badaniu nie odnotowano CR; • częstość występowania PR: 13-31% (wyjątek podgrupa HTC lub FTC z badania <i>Kloos 2009</i>: 0%); • częstość występowania StD: 42-68%; • częstość występowania CB: 73-84%; • zakres median PFS: 19,6 i 18 mies., odpowiednio w <i>Gupta-Abramson 2008</i> i <i>Hoftijzer 2009</i>; badanie <i>Kloos 2009</i>: chorzy z PTC: 15 mies.; chorzy z HTC lub FTC: 4,5 mies.; • mediana OS: 34,5 mies. (<i>Hoftijzer 2009</i>); chorzy z PTC nieleczeni chemioterapią: 23 mies., z PTC leczeni chemioterapią: 37,5 mies.; z HTC lub FTC: 24,2 mies. (<i>Kloos 2009</i>); <p><u>Ocena bezpieczeństwa</u> (na podstawie 4 badań):</p> <ul style="list-style-type: none"> • najczęstsze AEs: HFRS, biegunka, wysypka; • redukcja dawki z powodu AEs: 47-82%; • przerwanie leczenia z powodu AEs: 6-25%. | <p>Sorafenib wykazuje umiarkowaną skuteczność u chorych z DTC, z opornością na terapię RaI. Mimo to zastosowanie inhibitorów kinaz tyrozynowych uznawane jest przez wielu lekarzy za obiecujące. Leczenie sorafenibem wiąże się z wysoką częstością występowania AEs.</p> | <p>Badanie nie było finansowane ze środków zewnętrznych; autorzy nie zgłosili konfliktu interesów</p> |

| Nazwa badania | Cel badania | Metodyka badania | Włączone badania | Najważniejsze wyniki | Wnioski | Źródło finansowania |
|--------------------|---|---|---|--|---|--|
| Thomas 2014 | Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania sorafenibu w leczeniu przerzutowego raka tarczycy | <ul style="list-style-type: none"> • <u>Przegląd systematyczny, z metaanalizą</u> (PubMed, MEDLINE, EMBASE); wyszukiwanie do grudnia 2012; włączano publikacje w języku angielskim; • <u>Interwencja</u>: sorafenib w dawce 400 mg 2 × dziennie, w monoterapii; • <u>Populacja</u>: chorzy z DTC opornym na leczenie RaI, lub z MTC. | <p>Włączono 7 badań bez grupy kontrolnej, z czego 4 spełniały kryteria włączenia w raporcie: <i>Ahmed 2011, Gupta-Abramson 2008, Kloos 2009</i> i <i>Hoftijzer 2009</i> (publikacje <i>Hoftijzer 2009, Schneider 2012</i>).</p> <p>Pozostałe badania dotyczyły nieodpowiedniej populacji lub były próbami retrospektywnymi.</p> | <p><u>Ocena skuteczności</u> (na podstawie 4 badań):</p> <ul style="list-style-type: none"> • w żadnym badaniu nie odnotowano CR; • częstość występowania PR: 13,0-30,8%; • częstość występowania StD: 11,5-81,2%; • częstość występowania PD: 0-57,7%; • mediana OS (<i>Kloos 2009</i>): ≥ 23,6 mies., w tym 37,5 mies. u chorych z PTC leczonych chemioterapią; • 24-mies. OS (<i>Ahmed 2011</i>): 100% chorych; <p><u>Ocena bezpieczeństwa</u> (podstawie 4 badań):</p> <ul style="list-style-type: none"> • AEs: ogółem: HFSR (62,5-93,3%), biegunka (51,6-80%), wysypka (54,8-88,2%), zmęczenie (58,8-82,1%), ból stawów lub mięśni (35,3-82,1%), utrata masy ciała (29,4-82,1%), nadciśnienie tętnicze krwi (20,6-43,3%), zapalenie błon śluzowych (16,1-48,4%), chrypka (5,9-20%), suchość w ustach (5,4-16,7%); • Ciężkie AEs: HFSR (7,1-44,1%), biegunka (2,9-6,7%), wysypka (3,6-16,1%), zmęczenie (3,3-16,1%), ból stawów lub mięśni (≤ 10,7%), utrata masy ciała (5,4-10%), nadciśnienie tętnicze krwi (3,6-13,3%), zapalenie błon śluzowych (≤ 8,8%); • zgony: 3,2-7,1% (niezwiązane z leczeniem). | Większość chorych z DTC uzyskało korzyść kliniczną z leczenia sorafenibem. Stosowanie terapii celowanych molekularnie związane jest z dużą częstością występowania AEs; najczęściej obserwuje się zaburzenia dermatologiczne i ze strony układu pokarmowego, a także zmęczenie, utratę masy ciała i nadciśnienie tętnicze krwi. | Roche, Eisai, GlaxoSmithKline; konflikt interesów: bd. |

[§] w badaniu *Kloos 2009* dane dotyczące częstości występowania odpowiedzi obiektywnej przedstawiono dla podgrup pacjentów z PTC nieleczonych i leczonych chemioterapią, pacjentów z HTC lub FTC i chorych z ATC; w niniejszym raporcie przedstawiono dane łącznie dla 3 pierwszych podgrup, wyróżniając 52 chorych z DTC;

[#] dodatkowo w wyniku wyszukiwania w bazie *clinicaltrials.gov* zidentyfikowano badanie RCT *DECISION* (włączone w raporcie), które w momencie publikacji przeglądu nie miało końcowych wyników;

^{##} nie uwzględniono w niniejszym raporcie; włączano wyłącznie doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe dane do badania RCT *DECISION*;

[&] w niniejszym raporcie włączono publikację pełnotekstową *Brose 2014*;

[^] w przeglądzie przedstawiono rozbieżne informacje odnośnie badań dotyczących leku sorafenib; po analizie tekstu stwierdzono, że w jednej z tabel przedstawiono błędne referencje publikacji; za poprawne uznano dane przedstawione w tekście.

Powyższe przeglądy systematyczne potwierdziły czułość strategii wyszukiwania zastosowanej w niniejszym opracowaniu. W przeglądzie *Bernet 2014* włączono jedyne dostępne badanie z randomizacją *DECISION* oceniające sorafenib w porównaniu z placebo w docelowej populacji chorych, którego protokół opisano w publikacji *Brose 2011* a wstępne wyniki w doniesieniu *Brose 2013* (w raporcie włączono publikację pełnotekstową prezentującą końcowe wyniki: *Brose 2014*); badanie to jest nową próbą kliniczną i nie zostało włączone w pozostałych przeglądach, prawdopodobnie ze względu na zakres czasowy wyszukiwania i fakt, iż w niektórych opracowaniach włączano wyłącznie publikacje pełnotekstowe (choć warto zaznaczyć, że autorzy przeglądu *Anderson 2013* badanie *DECISION* zostało odnalezione w bazie badań w toku *clinicaltrials.gov*). W analizowanych przeglądach systematycznych włączano również badania kohortowe II fazy, bez randomizacji i grupy kontrolnej: *Ahmed 2011*, *Gupta-Abramson 2008*, *Kloos 2009* i *Hoftijzer 2009* (opisane w publikacjach *Hoftijzer 2009*, a także *Schneider 2012* prezentującej wyniki uaktualnionej analizy dodatkowo w opracowaniach *Shen 2014*, *Thomas 2014*, *Bernet 2014*, *Wells 2014*). Ponadto w przeglądzie *Anderson* włączono dwa doniesienia opisujące wyniki z dłuższego okresu obserwacji badania *Gupta-Abramson 2008*: *Brose 2009* i *Keefe 2011*, i doniesienie prezentujące wstępne wyniki badania kohortowego bez grupy kontrolnej: *Duntas 2011* (nieuwzględnione w niniejszej analizie; uwzględniano wyłącznie doniesienia prezentujące dodatkowe wyniki do badania *DECISION*).

Na podstawie wyników badania RCT wykazano, że stosowanie sorafenibu w porównaniu z placebo skutkuje istotnym wydłużeniem czasu przeżycia wolnego od progresji, odpowiednio mediany PFS 10,8 vs 5,8 miesiąca i zmniejszeniem ryzyka wystąpienia progresji w danym okresie czasu (HR = 0,58, $p < 0,0001$), oraz istotnie zwiększa częstość występowania obiektywnej odpowiedzi, odpowiednio 12,2% vs 0,5%, $p < 0,0001$. W badaniach kohortowych bez grupy kontrolnej efekt leczenia sorafenibem był nieco większy niż w próbie RCT – mediany PFS wynosiły około 15-20 miesięcy; przy czym w próbie *Kloos 2009*, w której wykonano analizę w zależności od typu TC i wcześniejszego leczenia, odnotowano mniejszą medianę PFS wynoszącą 4,5 miesiąca u pacjentów z HTC lub FTC. Ponadto chorzy we wspomnianych badaniach uzyskiwali przeżycie całkowite o medianie wynoszącej od 23 do 37,5 miesiąca; wyjątek stanowi badanie *Ahmed 2011*, w którym okres obserwacji był zbyt krótki do osiągnięcia median PFS i OS. Natomiast częstość występowania ORR wynosiła 15-25%; u żadnego chorego otrzymującego sorafenib nie odnotowano całkowitej odpowiedzi na leczenie, podczas gdy częściowa odpowiedź wystąpiła u 13% do około 31% pacjentów; z wyjątkiem podgrupy chorych z HTC lub FTC z badania *Kloos 2009*, w której nie odnotowano żadnego przypadku PR. Stabilna choroba wystąpiła u 11,5% do 81,2% pacjentów. W większości badań kohortowych raportowano również progresję choroby, która wystąpiła u 3-57,7% pacjentów; jedynie w próbie *Ahmed 2011* nie odnotowano żadnego przypadku progresji.

W przypadku oceny bezpieczeństwa w badaniu RCT *DECISION* wiadomo jedynie, że u 66% chorych stosujących sorafenib konieczna była redukcja dawki lub czasowe wstrzymanie leczenia w celu zmniejszenia toksyczności oraz 14% pacjentów przerwało leczenie z powodu działań niepożądanych. Natomiast bardziej szczegółowe dane na ten temat przedstawiono w badaniach kohortowych bez grupy kontrolnej. W większości przeglądów wnioskowano o przedstawiono podobnym profilu bezpieczeństwa sorafenibu, w którym większość działań niepożądanych występowała w 1. lub 2. stopniu ciężkości, natomiast AEs 3-4. stopnia obserwowane były rzadko. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi w badaniach kohortowych były zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (w tym zespół rękostopa i wysypka), biegunka, zmęczenie oraz utrata masy ciała. Z powodu działań niepożądanych 6-25% chorych przerwało leczenie. Ponadto u 47-82% pacjentów konieczne było zmniejszenie dawki leku z powodu toksyczności, a u 82% czasowo wstrzymano leczenie (dane z jednego badania, *Ahmed 2011*). Podano również informacje o zgonach, których częstość występowania wynosiła od 3,2 do 7,1% (w przeglądzie *Thomas 2014* zaznaczono, że były to przypadki niezwiązane z leczeniem).

1.4. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku zastosowania strategii wyszukiwania (do 3 września 2014 roku) w zalecanych bazach informacji medycznej uzyskano łącznie 1184 trafień (Pubmed 178, Embase 994, Cochrane 12). Wśród tych rekordów zidentyfikowano 167 duplikatów. Pozostałe 1017 publikacji analizowano w postaci tytułów oraz streszczeń.

Analiza tytułów i streszczeń odnalezionych rekordów umożliwiła wykluczenie 987 publikacji, 21 wykluczono z powodu uwzględnienia nieodpowiedniej populacji, 29 z powodu zastosowania nieodpowiedniej interwencji oraz 81 publikacji prezentujących badania o nieodpowiedniej metodyce. Ponadto wykluczono 759 opracowań wtórnych (przeglądy, monografie, notki wydawnicze, doniesienia prasowe), 91 abstraktów z doniesień konferencyjnych oraz 6 publikacji wydanych w innym języku niż uwzględniane w analizie (polski, angielski, francuski, niemiecki). Wykres 1 prezentuje szczegółowy proces wyszukiwania badań klinicznych.

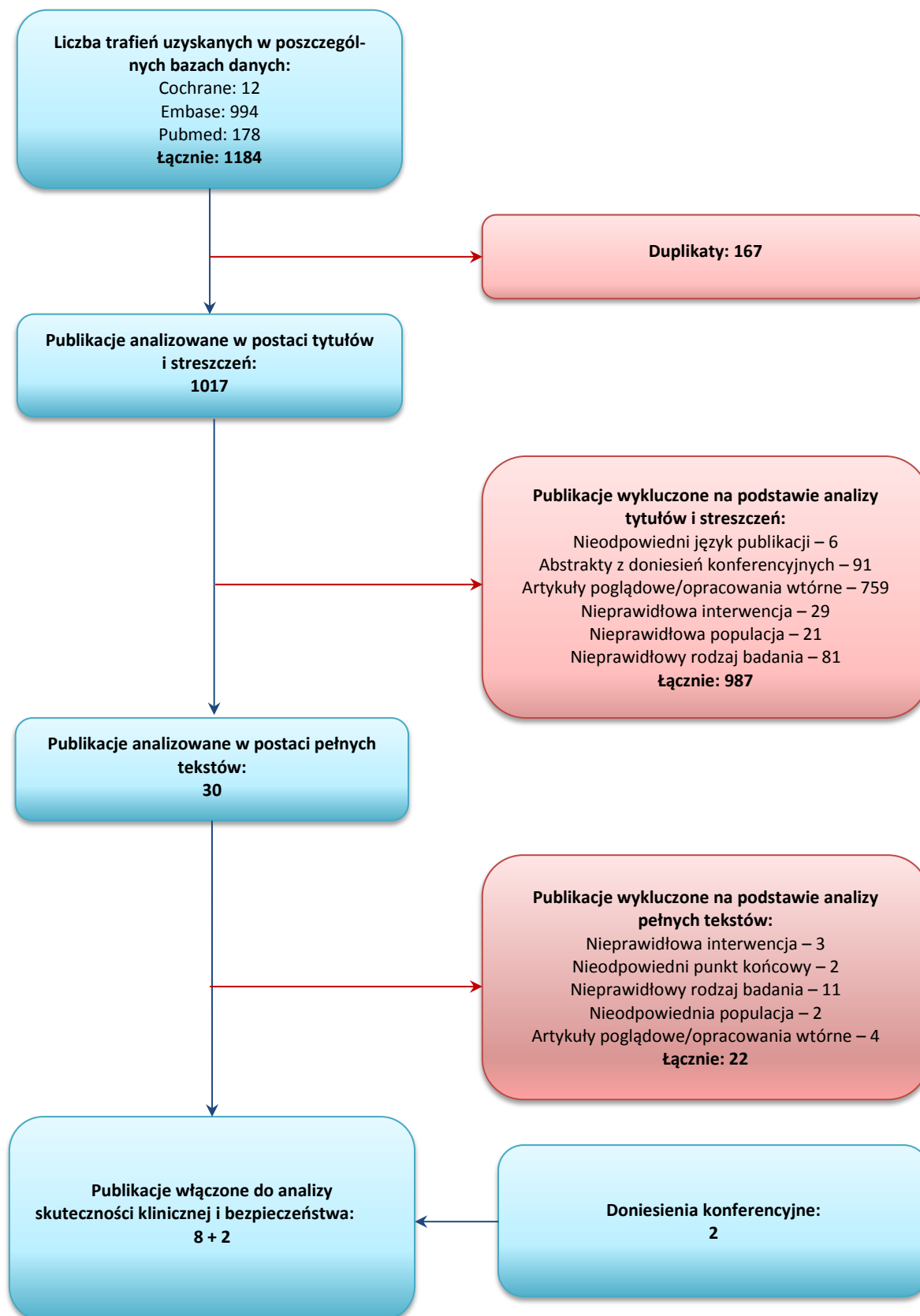
Do analizy w postaci pełnych tekstów zakwalifikowano 30 publikacji, spośród których w dalszej kolejności wykluczono 22 pozycje: 3 z nieodpowiednią interwencją, 11 publikacji opisujących badanie o nieodpowiedniej metodyce, 2 z nieprawidłową populacją oraz 2, w których nie opisywano poszukiwanych punktów końcowych. Ponadto wykluczono 4 opracowania wtórne. Dokładne przyczyny wykluczeń poszczególnych publikacji analizowanych w pełnym tekście zamieszczono w rozdziale 3.3.

Ostatecznie do niniejszego raportu włączono 6 badań opisanych w 8 publikacjach, w tym 1 badanie z randomizacją: *DECISION* (publikacje *Brose 2011* i *Brose 2014*), a także 5 prospektywnych badań kohortowych: *Ahmed 2011*, *Gupta-Abramson 2008*, *Hoftijzer 2009* (publikacja *Hoftijzer 2009* i *Schneider 2012*), *Kloos 2009* i *Pitoia 2014*, w których oceniano stosowanie sorafenibu w populacji chorych z progresywnym, przerzutowym lub zróżnicowanym rakiem tarczycy, opornym na wcześniejsze leczenie radioaktywnym jodem.

W wyniku przeszukiwania abstraktów doniesień konferencyjnych odnaleziono dwa abstrakty do badania RCT włączonego w wyniku analizy pełnych tekstów, w których przedstawiono aktualizację analizy przeżycia całkowitego (*Brose 2014a*) i ocenę jakości życia pacjentów (*Schlumberger 2013*).

Współczynnik zgodności między analitykami kappa wyniósł 0,93.

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.



1.5. Badania z randomizacją

1.5.1. Opis metodyki włączonych badań

W analizie oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania sorafenibu w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, opornego na leczenie jodem radioaktywnym zróżnicowanego raka tarczycy (DTC), uwzględniono jedno badanie kliniczne z randomizacją, *DECISION*, w którym oceniano efektywność leku wobec placebo. Badanie to było wieloośrodkową (około 91 ośrodków, w tym ośrodki z Polski) próbą kliniczną III fazy, z podwójnym zaślepieniem, w której rozpatrywano hipotezę „superiority” odnośnie wydłużania przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, z ang. *progression-free survival*). Protokół badania opisano w publikacji *Brose 2011*, a wyniki głównej analizy (z odcięciem danych 31 sierpnia 2012 r.) zamieszczono w publikacji *Brose 2014*. Dodatkowo włączono dwa doniesienia konferencyjne – *Brose 2014a* prezentujące wyniki uaktualnionej analizy przeżycia całkowitego (data odcięcia: 31 maja 2013 r.) i *Schlumberger 2013*, w którym przedstawiono ocenę jakości życia pacjentów. Szczegóły dotyczące metodyki tego badania zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 5. Charakterystyka metodyki badania RCT (*DECISION*) włączonego do oceny efektywności sorafenibu.

| Hipoteza badawcza | Klasyfikacja AOTM/ punktacja Jadad | Mediana (zakres) okresu obserwacji [mies.] | Ocena mocy badania | Liczba uczestników grup | Typ analizy | Liczba ośrodków | Sponsor |
|--|------------------------------------|---|--------------------|-------------------------|---|-----------------|--|
| ocena wyższości (<i>superiority</i>) | IIA/5 (R2;B2;W1) | analiza główna: 16,2 (0,03-33,2); aktualizacja analizy OS po 9 mies.* | Tak | 207 vs 210 | Ocena skuteczności: ITT Ocena bezpieczeństwa: populacja bezpieczeństwa | Około 91 | Bayer HealthCare Pharmaceuticals, Onyx Pharmaceuticals |

* data odcięcia danych dla analizy głównej 31 sierpnia 2012 roku, dla uaktualnionej analizy OS do 31 maja 2013 roku.

Ponieważ w badaniu oceniano takie punkty końcowe jak przeżycie całkowite lub wolne od progresji choroby, nie założono z góry okresu obserwacji i prowadzono ją do momentu uzyskania założonej liczby zdarzeń – w związku z tym przedstawiono jedynie medianę okresu obserwacji (od randomizacji do ostatniej odnotowanej wizyty kontrolnej), która wyniosła 16,2 (zakres: 0,03-33,2) miesiąca w momencie głównej analizy (31 sierpnia 2012); w przypadku aktualizacji analizy przeżycia wiadomo jedynie, że wykonano ją 9 miesięcy później; nie podano mediany okresu obserwacji. Badanie oceniano stosunkowo dużą grupę chorych (N = 417), przydzieloną losowo w stosunku 1:1 do obu analizowanych grup (207 vs 210 chorych, sorafenib vs placebo). Próba była sponsorowana przez firmy: Bayer HealthCare Pharmaceuticals oraz Onyx Pharmaceuticals.

Autorzy badania przeprowadzili ocenę wielkości próby i oszacowali, że powinno wystąpić 267 zdarzeń progresji choroby lub zgonu u około 420 chorych poddanych randomizacji, by wykazać 55,5% zwiększenia

szanie mediany PFS pomiędzy grupą sorafenibu oraz placebo, z mocą statystyczną 90%, przy założeniu poziomu istotności $p = 0,01$ (test jednostronny). W badaniu *DECISION* dla oceny PFS przyjęto poziom istotności (test jednostronny) $p = 0,01$ oraz $p = 0,025$ (test jednostronny) dla przeżycia całkowitego oraz czasu do wystąpienia progresji, a także dla oceny odpowiedzi na leczenie. Ocenę PFS oraz OS wykonano dla populacji ITT, natomiast ocenę odpowiedzi na leczenie wykonano w populacji chorych, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę leku oraz mieli wyjściowy wynik oceny odpowiedzi oraz przynajmniej 1 wynik oceny poza wyjściowym.

Badanie *DECISION* było próbą bardzo dobrej jakości, o czym świadczy uzyskany maksymalny wynik oceny w skali Jadad (5 punktów). Szczegóły odnośnie oceny w tej skali zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Wynik oceny jakości badania *DECISION* według skali Jadad.

| Poprawny sposób randomizacji | Opis randomizacji | Zaślepienie | Opis zaślepienia | Informacje o utracie pacjentów z badania |
|------------------------------|---|-------------|---|--|
| Tak | randomizacja w stosunku 1:1 (sorafenib vs placebo) za pomocą interaktywnego systemu głosowego ze stratyfikacją pod względem wieku (< 60 vs ≥ 60) oraz kraju (Ameryka Północna vs Europa vs Azja) | Podwójne | Placebo dopasowane do leku, brak informacji o stosowanej interwencji wśród pacjentów, badaczy i sponsorów | Tak |

W próbie *DECISION* zastosowano poprawną metodę randomizacji, wykorzystując komputerowy interaktywny system głosowy. Randomizację wykonano w stosunku 1:1 wykorzystując stratyfikację ze względu na wiek (< 60 vs ≥ 60) oraz kraj pochodzenia chorych (Ameryka Północna vs Europa vs Azja). W badaniu zastosowano podwójne zaślepienie (pacjenci, badacze, dodatkowo także personel po stronie sponsorów nie był świadomy przypisanej interwencji), utrzymywane przez zastosowanie jednakowych pojemników z identyczną pod względem wyglądu zawartością, z nadrukowanym numerem przypisanym przez interaktywny system do danego pacjenta. Podwójne zaślepienie utrzymywano do momentu wystąpienia zdefiniowanej w protokole badania progresji choroby (w ocenie badacza), w przypadku której interwencja mogła zostać odślepiona i pacjenci z obu grup mogli otrzymać sorafenib bez zaślepienia (*open-label*) do momentu gdy badacz uznał, że leczenie nie przynosi żadnych korzyści. W badaniu przedstawiono też informacje o utracie chorych na poszczególnych etapach badania - zebrano je w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przeptyw chorych w badaniu *DECISION*.

| Etap badania | Sorafenib | Placebo |
|-----------------------------|-----------|---------|
| Skryning | | 556 |
| Chorzy poddani randomizacji | | 419 |

| Etap badania | Sorafenib | Placebo |
|--|-------------------------|-------------|
| | 209 | 210 |
| Populacja ITT | 207 [^] (99%*) | 210 (100%) |
| Chorzy poddani randomizacji otrzymujący ≥ 1 dawkę leku (populacja oceny bezpieczeństwa) | 207 (99%*) | 209 (99%*) |
| Chorzy przerywający leczenie: | 75 (36%*) | 22 (10%*) |
| • działania niepożądane | 31 (15%*) | 5 (2%*) |
| • progresja choroby | 21 (10%*) | 3 (1%*) |
| • wycofanie zgody na udział w badaniu | 12 (6%) | 10 (5%*) |
| • zgon | 6 (3%*) | 2 (1%*) |
| • utrata z obserwacji (<i>lost to follow-up</i>) | 3 (1%*) | 1 (<1%*) |
| • decyzja badaczy | 1 (<1%*) | 1 (<1%*) |
| • złamanie warunków protokołu badania | 1 (<1%*) | – |
| Chorzy otrzymujący w momencie odcięcia danych (31.08.2012) sorafenib/placebo z utrzymaniem zaślepienia | 43 (21%*) | 23 (11%*) |
| Sorafenib stosowany bez zaślepienia | | |
| Chorzy przypisani do sorafenibu bez zaślepienia (odcięcie danych: 31.08.2012), | 89 (43%*) | 164 (78%*) |
| Chorzy, którzy nie otrzymali sorafenibu bez zaślepienia | 34 (16%*) | 14 (7%*) |
| ▪ progresja choroby | ▪ 29 (14%*) | ▪ 4 (2%*) |
| ▪ działania niepożądane | ▪ 3 (1%*) | ▪ 4 (2%*) |
| ▪ wycofanie zgody | ▪ 1 (<1%*) | ▪ 2 (1%*) |
| ▪ zgon | ▪ 1 (<1%*) | ▪ 3 (1%*) |
| ▪ inne przyczyny | ▪ – | ▪ 1 (<1%*) |
| Chorzy, którzy otrzymali sorafenib bez zaślepienia (odcięcie danych: 31.08.2012), | 55 (26%*) | 150 (71%*) |
| Chorzy, którzy otrzymali sorafenib bez zaślepienia (odcięcie danych: 31.05.2013), | – | 75% |
| Zakończenie stosowania sorafenibu bez zaślepienia | 43 (21%*) | 97 (46%*) |
| ▪ progresja choroby | ▪ 32 (15%*) | ▪ 49 (23%*) |
| ▪ działania niepożądane | ▪ 5 (2%*) | ▪ 24 (11%*) |
| ▪ wycofanie zgody | ▪ 4 (2%*) | ▪ 13 (6%*) |
| ▪ zgon | ▪ 2 (1%*) | ▪ 10 (5%*) |
| ▪ utrata z obserwacji (<i>lost to follow-up</i>) | ▪ 0 (0%) | ▪ 1 (<1%) |
| Chorzy otrzymujący w momencie odcięcia danych sorafenib bez zaślepienia (odcięcie danych: 31.08.2012) | 12 (6%*) | 53 (25%*) |

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] dwóch chorych w grupie sorafenibu zostało poddanych randomizacji dwukrotnie w wyniku błędu, w związku z czym populację ITT w tej grupie stanowiło 207 chorych.

W badaniu *DECISION* rozpatrywano 556 chorych, spośród których 419 zostało poddanych randomizacji: 209 w grupie sorafenibu oraz 210 w grupie kontrolnej. W wyniku błędu, 2 pacjentów w grupie

sorafenibu zostało poddanych randomizacji dwukrotnie, w związku z czym zostali oni tylko raz uwzględnieni w populacji ITT i ostatecznie populacja ta (w której wykonano ocenę skuteczności sorafenibu) liczyła 417 chorych: 207 w grupie sorafenibu oraz 210 w grupie placebo. Z kolei bezpieczeństwo oceniono w populacji, która otrzymała przynajmniej 1 dawkę leku – liczyła ona łącznie 416 chorych, 207 vs 209 (jeden chory z grupy placebo nie otrzymał przepisanej dawki leku).

Podczas okresu obserwacji (do pierwszej daty odcięcia danych, 31 sierpnia 2012 r.) leczenie zakończyło 75 (36%) chorych z grupy sorafenibu oraz 22 (10%). Najczęstszymi przyczynami zakończenia leczenia były działania niepożądane (15% vs 2%, sorafenib vs placebo), progresja choroby (10% vs 1%), wycofanie zgody na udział w badaniu (6% vs 5%). Przypadki utraty chorych z obserwacji (*lost to follow up*) były rzadkie i ogółem utracono 4 chorych: 3 w grupie sorafenibu oraz 1 w grupie placebo (około 1% chorych w obu grupach). W momencie odcięcia danych (31.08.2012), 43 (21%) chorych z grupy sorafenibu oraz 23 (11%) z grupy placebo wciąż otrzymywało przypisane leczenie z utrzymaniem zaślepienia.

W czasie badania przypisano ogółem 253 chorych do leczenia sorafenibem bez zaślepienia: 89 z grupy sorafenibu oraz 164 z grupy placebo. Wśród tych chorych, 55 (26% całej populacji) z grupy sorafenibu oraz 150 (71%) z grupy placebo otrzymało sorafenib bez zaślepienia. W momencie odcięcia danych (31.08.2012), 12 (6%) chorych z grupy sorafenibu oraz 55 (25%) z grupy placebo nadal otrzymywało sorafenib bez zaślepienia. W przypadku drugiego odcięcia danych dla uaktualnionej analizy przeżycia (31.05.2013) wiadomo jedynie, że 156 (75%) pacjentów z grupy placebo przeszło na leczenie sorafenibem bez zaślepienia.

1.5.2. Charakterystyka włączonej populacji

1.5.2.1. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do badania *DECISION* włączano dorosłych chorych (≥ 18 r.ż.) z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym, zróżnicowanym (brodawkowaty, pęcherzykowy [w tym z komórek Huerthle'a]) lub nisko zróżnicowanym rakiem tarczycy, opornych na leczenie jodem radioaktywnym.

Z pozostałych ważniejszych kryteriów włączenia wymienić należy progresję choroby (według kryteriów RECIST) w ciągu ostatnich 14 miesięcy poprzedzających badanie, chorobę mierzalną według kryteriów RECIST oraz dobry stan sprawności (ECOG 0-2). Włączeni chorzy nie kwalifikowali się do radykalnego zabiegu operacyjnego, lub do radioterapii. W badaniu wykluczono chorych otrzymujących wcześniej terapię celowaną molekularnie, talidomid lub chemioterapię, z wyjątkiem przypadku gdy ta ostatnia stosowana była w celu poprawy odpowiedzi na leczenie jodem radioaktywnym.

Szczegółowe kryteria włączenia oraz wykluczenia chorych stosowane w badaniu *DECISION* zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 8. Kryteria selekcji chorych w badaniach włączonych do oceny efektywności porównania sorafenib vs placebo.

| Kryteria selekcji | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia |
|-------------------------------------|--|--|
| Jednostka chorobowa | <ul style="list-style-type: none"> • miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak tarczycy oporny na leczenie jodem radioaktywnym[^] • nowotwór zróżnicowany (brodawkowaty, pęcherzykowy, w tym z komórek Hurthle'a) lub nowotwór nisko zróżnicowany • progresja choroby w ciągu ostatnich 14 miesięcy • ≥ 1 mierzalna zmiana nowotworowa widoczna w obrazie CT lub MRI | <ul style="list-style-type: none"> • wcześniejszy lub współistniejący nowotwór o histologii lub pierwotnym ognisku innym niż nowotwór tarczycy, z wyjątkiem raka szyjki macicy <i>in situ</i>, leczonego raka podstawnomórkowego oraz powierzchniowych (Ta, Tis, lub T1) nowotworach pęcherza • ogniska niezróżnicowanego raka tarczycy |
| Wcześniejsze leczenie | <ul style="list-style-type: none"> • oporność na leczenie jodem radioaktywnym[^] • brak możliwości wykonania radykalnej operacji lub radioterapii | <ul style="list-style-type: none"> • terapia celowana molekularnie • talidomid • chemioterapia raka tarczycy (dozwolono chemioterapię w niskich dawkach stosowaną w celu zwiększenia czułości na jod radioaktywny) • terapia skojarzona z RAI, chemioterapią, lekami w fazie badań klinicznych lub z substancjami mogącymi indukować aktywność izoenzymu CYP3A4, w czasie 7 dni od randomizacji |
| Pozostałe kryteria włączenia | <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 lat • przewidywana dalsza długość życia przynajmniej 12 tygodni • ECOG 0-2 • odpowiednia czynność szpiku kostnego, wątroby oraz nerek • TSH $< 0,5$ mIU/l w surowicy | <ul style="list-style-type: none"> • poważny zabieg chirurgiczny, otwarta biopsja lub istotny uraz ≤ 30 dni przed randomizacją • obecność niegojących się ran, wrzodów, złamań kości lub zakażeń w ≥ 2. stopniu ciężkości • krwotok ≥ 3. stopnia ciężkości w okresie ≤ 3 miesięcy przed randomizacją • skaza krwotoczna lub zaburzenia krzepliwości krwi, lub obecność nacieków w tchawicy, oskrzelach lub przełyku z istotnym ryzykiem krwawienia (ale bez miejscowego leczenia przed włączeniem do badania) • klinicznie istotna choroba serca lub niekontrolowane nadciśnienie tętnicze ($> 150/90$ mmHg) pomimo optymalnego leczenia • zakażenie wirusem HIV, HBV, HCV • ciąża lub karmienie piersią • stwierdzona lub podejrzewana nadwrażliwość na sorafenib lub inne środki stosowane podczas badania |

[^] oporność na terapię jodem radioaktywnym definiowano jako obecność ≥ 1 docelowych zmian nowotworowych nie wykazujących pochłaniania jodu, lub w przypadku nowotworu pochłaniającego jod jako progresję po takim leczeniu w ciągu ostatnich 16 miesięcy, lub po 2 kolejnych terapiach jodem radioaktywnym w odstępie 16 miesięcy (przy czym ostatnie leczenie musiało być zakończone przynajmniej 16 miesięcy przed rozpoczęciem badania; oporność stwierdzano również gdy chorzy otrzymali skumulowaną dawkę jodu radioaktywnego o aktywności $\geq 22,3$ GBq (≥ 600 mCi).

1.5.2.2. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Ogółem w badaniu *DECISION* uczestniczyło 417 chorych. Autorzy próby zaznaczyli, że charakterystyki wyjściowe były dobrze zbalansowane pomiędzy grupą sorafenibu oraz placebo. W tabeli poniżej zamieszczono informacje odnośnie charakterystyk wyjściowych chorych ocenianych w ramach badania.

Tabela 9. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniu DECISION

| Charakterystyka wyjściowa | | Sorafenib (N = 207) | Placebo (N = 210) |
|---------------------------------------|--|------------------------|----------------------|
| | Odsetek kobiet | 103 (49,8%) | 115 (54,8%) |
| | Mediana wieku (zakres) [lata] | 63 (24-82) | 63 (30-87) |
| | Wiek ≥ 60 lat, n (%) | 127 (61,4%) | 129 (61,4%) |
| Rasa | biała | 123 (59,4%) | 128 (61,0%) |
| | azjatycka | 47 (22,7%) | 52 (24,8%) |
| | czarna | 6 (2,9%) | 5 (2,4%) |
| | latynoamerykańska | 2 (1,0%) | 2 (1,0%) |
| | nie zgłaszana | 29 (14,0%) | 23 (11,0%) |
| Region | Europa | 124 (59,9%) | 125 (59,5%) |
| | Północna Ameryka | 36 (17,4%) | 36 (17,1%) |
| | Azja | 47 (22,7%) | 49 (23,3%) |
| Rak | Miejscowo zaawansowany | 7 (3,4%) | 8 (3,8%) |
| | Przerzutowy | 200 (96,6%) | 202 (96,2%) |
| | Mediana czasu od rozpoznania (zakres) [miesiące] | 66,2 (3,9-362,4) | 66,9 (6,6-401,8) |
| ECOG | 0 | 130 (62,8%) | 129 (61,4%) |
| | 1 | 69 (33,3%) | 74 (35,2%) |
| | 2 | 7 (3,4%) | 6 (2,9%) |
| Histologia guza* (ocena centralna) | Brodawkowaty | 118 (57,0%) | 119 (56,7%) |
| | Pęcherzykowy (z komórek Hurthle'a) | 37 (17,9%) | 37 (17,6%) |
| | Pęcherzykowy (bez komórek Hurthle'a) | 13 (6,3%) | 19 (9,0%) |
| | Nisko zróżnicowany | 24 (11,6%) | 16 (7,6%) |
| | Wysoko zróżnicowany | 2 (1,0%) | 1 (0,5%) |
| | Rak nie pochodzący z komórek tarczycy | 0 (0,0%) | 1 (0,5%) |
| | Rak rdzeniasty tarczycy | 0 (0,0%) | 1 (0,5%) |
| | Rak onkocytarny | 2 (1,0%) | 0 (0,0%) |
| | Rak inaczej nie sprecyzowany | 0 (0,0%) | 3 (1,4%) |
| | Brak lub próbki nie diagnozowane | 13 (6,3%) | 14 (6,7%) |
| Najczęstsze miejsca przerzutów | Płuca | 178 (86,0%) | 181 (86,2%) |
| | Węzły chłonne | 113 (54,6%) | 101 (48,1%) |
| | Kości | 57 (27,5%) | 56 (26,7%) |
| | Opłucna | 40 (19,3%) | 24 (11,4%) |
| | Głowa i szyja | 33 (15,9%) | 34 (16,2%) |
| | Wątroba | 28 (13,5%) | 30 (14,3%) |

| Charakterystyka wyjściowa | | Sorafenib (N = 207) | Placebo (N = 210) |
|--|---|------------------------|----------------------|
| Wyjściowe pochłanianie FDG (flu-deoksyglukozy) w obrazie PET | Wynik dodatni | 161 (77,8%) | 159 (75,7%) |
| | Wynik ujemny | 14 (6,8%) | 15 (7,1%) |
| | Brak danych | 32 (15,5%) | 36 (17,1%) |
| Wcześniejsze leczenie | Mediana skumulowanej aktywności jodu radioaktywnego (mCi) | 400 | 376 |
| | Wcześniejsze leczenie systemowe | 7 (3,4%) | 6 (2,9%) |
| | Wcześniejsza radioterapia | 83 (40,1%) | 91 (43,3%) |

* autorzy badania zaznaczyli, że dwóch pacjentów z grupy sorafenibu oraz jeden w grupie placebo mieli przypisane dwie różne oceny histologii guza na podstawie wielokrotnych próbek.

W badaniu *DECISION* około połowę pacjentów stanowiły kobiety, a mediana wieku wszystkich chorych wyniosła 63 lat, około 60% chorych miało 60 lat lub więcej. W badaniu uwzględniono chorych z miejscowo zaawansowaną lub przerzutową chorobą; odsetek chorych wyłącznie z miejscowo zaawansowanym nowotworem był niski (około 4%) i u większości chorych obecne były odległe przerzuty (96%). Stopień sprawności ocenianych chorych był na dobrym poziomie, o czym świadczył wynik oceny według skali ECOG – około 96% chorych otrzymało ocenę 0 lub 1.

W histopatologicznej ocenie lokalnej u wszystkich uwzględnionych chorych stwierdzono zróżnicowanego raka tarczycy, zgodnie z kryteriami włączenia. W ocenie niezależnej komisji stwierdzono jednak kilka przypadków innego typu nowotworu charakteryzującego się obecnością komórek niezróżnicowanych. Pod względem histologii leczonego guza, największą grupę chorych stanowili pacjenci z rakiem wysoko zróżnicowanym: brodawkowatym (57% chorych), w dalszej kolejności pacjenci z rakiem pęcherzykowym z komórkami Huerthle’a (około 18% chorych) oraz pęcherzykowym bez takich komórek (8% chorych). Ogółem, wysoko zróżnicowany rak tarczycy (populacja zgodna z wnioskowanym programem leczniczym) występował u 83% analizowanych chorych. Nisko zróżnicowany nowotwór tarczycy występował u około 10% chorych. W ocenie niezależnej komisji, w badaniu znalazło się 3 chorych (0,7%; 2 w grupie sorafenibu oraz 1 w grupie placebo) z ogólnym rozpoznaniem wysoko zróżnicowanego raka tarczycy; dodatkowo w grupie sorafenibu odnotowano 2 (1%) chorych z rakiem onkocytarnym (odpowiadającym rakom z komórek Huerthle’a). Ponadto w grupie placebo stwierdzono po jednym przypadku (0,5%) raka nie pochodzącego z komórek tarczycy oraz raka rdzeniastego tarczycy, a także 3 (1,4%) przypadki raka nie sprecyzowanego inaczej. U 13 (6,3%) chorych z grupy sorafenibu oraz 14 (6,7%) z grupy placebo nie udało się określić histologii guza lub dane na ten temat nie były dostępne. Autorzy badania zaznaczyli ponadto, że dwóch pacjentów z grupy sorafenibu oraz jeden w grupie placebo mieli przypisane dwie różne oceny histologii guza na podstawie wielokrotnych próbek.

Wcześniejsze leczenie systemowe otrzymywał niewielki (około 3%) odsetek chorych, natomiast wcześniejsza radioterapia była stosowana częściej i dotyczyła około 42% pacjentów ocenianych w próbie *DECISION*.

1.5.3. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

W próbie *DECISION* chorzy zostali przydzieleni losowo do dwóch grup (w stosunku 1:1), z których jedna otrzymywała sorafenib w dawce 800 mg dziennie (dwie 200-mg tabletki, dwa razy dziennie), natomiast w drugiej, w celu utrzymania zaślepienia, chorym podawano placebo dopasowane pod względem wyglądu oraz dawkowania do sorafenibu.

Leczenie kontynuowano do momentu wystąpienia progresji, nadmiernej toksyczności, braku współpracy ze strony pacjenta lub wycofania zgody na udział w badaniu. W przypadku wystąpienia zdefiniowanej w protokole progresji choroby stwierdzonej przez badacza, możliwe było zniesienie zaślepienia i chorzy z obu grup mogli otrzymać sorafenib (*open-label*), kontynuując go do momentu stwierdzenia przez badaczy braku dalszych korzyści ze stosowania sorafenibu.

Szczegóły dawkowania zastosowanego w badaniu *DECISION* przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Opis interwencji stosowanej w badaniu *DECISION*.

| Interwencja | Kontrola | Dodatkowe leczenie |
|---|---|---|
| Sorafenib 800 mg dziennie (2 × 200 mg dwa razy dziennie, w odstępie 12 godzin podawane na czczo na godzinę przed lub 2 godziny po posiłku) | Placebo dopasowane pod względem wyglądu i dawkowania do stosowanej interwencji | aktywne monitorowanie pacjentów stosujących dodatkowo leki o wąskim indeksie terapeutycznym (np. warfaryna); monitorowanie chorych stosujących leki metabolizowane w wątrobie pod kątem AEs związanych z tymi lekami (sorafenib hamuje wiele enzymów wątrobowych) |

Dawka sorafenibu mogła być dostosowywana (lub przerwana) w zależności od obserwowanych działań niepożądanych. Redukcję przeprowadzono sekwencyjnie, najpierw zmniejszając dzienną dawkę do 600 mg (dwie dawki dziennie: 400 mg oraz 200 mg), a następnie do 400 mg (dwa razy po 200 mg) i do 200 mg dziennie. Ponowne zwiększenie dawki dozwolono gdy chory otrzymał przynajmniej jeden cykl leczenia obniżoną dawką i gdy nie stwierdzono u niego toksyczności ≥ 1 . stopnia nasilenia.

Mediana czasu trwania leczenia w badaniu *DECISION* wynosiła 10,6 (IQR: 5,3-15,7) miesiąca w grupie sorafenibu oraz 6,5 (IQR: 3,3-12,9) miesiąca w grupie placebo. Średnia dzienna dawka podawanej substancji wyniosła 651 (SD: 159) mg oraz 793 (SD: 26) mg, odpowiednio w grupie sorafenibu oraz placebo.

Autorzy próby *DECISION* nie przedstawili szczegółowo informacji o dozwolonym lub zabronionym dodatkowym leczeniu, zaznaczono jednak, że szczególnym monitoringiem objęto chorych otrzymujących leki o wąskim indeksie terapeutycznym (np. warfarynę). Ponadto, ponieważ wiadomo iż sorafenib hamuje aktywność szeregu enzymów wątrobowych, szczególny nacisk położono na monitorowanie działań niepożądanych związanych z dodatkowym leczeniem substancjami metabolizowanymi głównie w wątrobie.

1.5.4. Skuteczność kliniczna

W badaniu *DECISION* I-rzędowym punktem końcowym było przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, z ang. *Progression Free Survival*), oceniane co 8 tygodni przez niezależną komisję (zaślepioną pod względem stosowanych interwencji) według kryteriów RECIST (w publikacji opisującej badanie przedstawiono również wyniki oceny lokalnej komisji). Zostało ono wybrane jako pierwszorzędowy punkt końcowy zamiast najczęściej przedstawianego OS, gdyż długi naturalny przebieg choroby (nawet w przypadku stadium przerzutowego), a w związku z tym długookresowa przeżywalność pacjentów z DTC uniemożliwiała ocenę tego punktu końcowego w racjonalnym okresie obserwacji (oszacowano, że dla uzyskania 267 zgonów okres obserwacji musiałby wynosić około 10 lat, podczas gdy dla tej samej liczby zdarzeń PFS okres obserwacji musiałby wynosić jedynie 2,3 lat), ponadto umożliwienie (ze względów etycznych) przechodzenia chorych z grupy placebo na sorafenib utrudnia ocenę OS i tym samym również dyskwalifikuje je jako miarodajny pierwszorzędowy punkt końcowy u chorych z DTC (*GVD 2014*). W zasadzie w takiej sytuacji wiarygodna ocena OS u chorych z DTC nie będzie do końca możliwa, a korzyścią uzyskiwaną bezpośrednio przez pacjentów jest długotrwały brak progresji choroby.

Drugorzędowymi punktami końcowymi były: przeżycie całkowite (OS, z ang. *Overall Survival*), odsetek odpowiedzi obiektywnych (ORR, z ang. *Objective Response Rate*), odsetek kontroli choroby (DCR, z ang. *Disease Control Rate*), a także czas trwania odpowiedzi (DOR, z ang. *Duration Of Response*) oraz czas do progresji choroby (TTP, z ang. *Time To Progression*). Wystąpienie progresji choroby lub odpowiedzi na leczenie było potwierdzane kolejnym badaniem w odstępie co najmniej 4 tygodni. Definicje tych punktów końcowych przedstawiono przy okazji prezentacji wyników dla każdego z nich w rozdziałach poniżej.

Główną ocenę skuteczności przeprowadzono po okresie obserwacji o medianie 16,2 (zakres: 0,03-33,2) miesiąca, z odcięciem danych w dniu 31 sierpnia 2012 roku (publikacja *Brose 2014*). W przypadku OS wykonano drugą analizę po upływie 9 miesięcy i odcięciu danych 31 maja 2013 roku (doniesienie *Brose 2014a*).

1.5.4.1. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Przeżycie wolne od progresji choroby w próbie *DECISION* zostało zdefiniowane jako czas od randomizacji do progresji w obrazie radiologicznym lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. PFS było głównym punktem końcowym opisywanego badania. Autorzy przedstawili wyniki oceny niezależnej komisji oraz badaczy. Dane odnośnie mediany przeżycia wolnego od progresji choroby, a także prawdopodobieństwa progresji choroby lub zgonu w danym czasie w grupie sorafenibu w porównaniu do placebo (hazard względny), zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Przeżycie wolne od progresji choroby; sorafenib vs placebo; badanie *DECISION*.

| Ocena | sorafenib | | placebo | | HR (95% CI) |
|--------------------|-----------|-----------------|---------|-----------------|---|
| | N | mediana [mies.] | N | mediana [mies.] | |
| Niezależna komisja | 207 | 10,8 | 210 | 5,8 | 0,59 (0,45; 0,76); p < 0,0001 |
| Badacze | 207 | 10,8 | 210 | 5,4 | 0,49 (0,39; 0,61); p < 0,001 |

W głównej ocenie, przeprowadzonej przez niezależną komisję (ocena centralna), mediana przeżycia wolnego od progresji choroby była około dwukrotnie większa u chorych otrzymujących sorafenib, w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo i wyniosła 10,8 vs 5,8 miesięcy. Prawdopodobieństwo progresji lub zgonu w danym czasie było o około 40% mniejsze podczas stosowania sorafenibu w odniesieniu do placebo: HR = 0,59 (95% CI: 0,45; 0,76), p < 0,0001. Podobne wyniki odnotowano w przypadku dodatkowej oceny wykonanej przez lekarzy prowadzących badanie (ocena lokalna): mediany PFS w grupach sorafenibu oraz placebo wyniosły odpowiednio 10,8 oraz 5,4 miesięcy, natomiast hazard względny wyniósł 0,49 (95% CI: 0,39; 0,61) i był znamieny statystycznie (p < 0,001), potwierdzając wynik głównej oceny. Dodatkowa analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie wybranych charakterystyk wyjściowych wykazała poprawę PFS w stosunku do grupy placebo, w tym większą skuteczność (np. w odniesieniu do raka nisko zróżnicowanego) obserwowano w podgrupach z rakiem brodawkowym oraz pęcherzykowym z komórek Huerthle'a, stanowiących większość populacji chorych z wysoko zróżnicowanym rakiem tarczycy. Nie wykazano również, by mutacje genów BRAF lub RAS wpływały na skuteczność sorafenibu (p = 0,653 oraz p = 0,422 w teście interakcji pomiędzy mutacjami BRAF oraz RAS, a przeżyciem wolnym od progresji choroby).

1.5.4.2. Przeżycie całkowite (OS)

Przeżycie całkowite zdefiniowano w badaniu *DECISION* jako czas od randomizacji do zgonu chorego z jakiegokolwiek przyczyny. Informacje na temat mediany przeżycia całkowitego oraz prawdopodobieństwa zgonu pacjenta w danym czasie w grupie sorafenibu w porównaniu do grupy placebo przedstawiono w tabeli poniżej. Ponieważ protokół badania, w momencie wystąpienia zdefiniowanej

progresji choroby, przewidywał możliwość zniesienia zaślepienia w obu grupach i rozpoczęcia stosowania sorafenibu w grupie kontrolnej, co miało wpływ zakłócający na wiarygodną ocenę przeżycia całkowitego, autorzy wykonali trzy analizy przeżycia – jedną bez dopasowania *cross-over* pacjentów z placebo na sorafenib, a także dwie korygujące wpływ *cross-over* chorych między grupami z zastosowaniem metod RPSFT i IPE (szczegółowy opis tych metod zamieszczono w rozdziale poświęconym analizie statystycznej w niniejszym raporcie, patrz rozdział 1.2.5. W momencie pierwszego odcięcia danych dla analizy przeżycia 150 (71%) chorych z grupy placebo przeszło na sorafenib podawany bez zaślepienia po wystąpieniu progresji choroby. W przypadku uaktualnionej analizy było to 6 chorych więcej (156 [75%]). Dane dotyczące analizy przeżycia całkowitego w opisywanym badaniu zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Przeżycie całkowite; sorafenib vs placebo; badanie DECISION.

| Przeprowadzona analiza | sorafenib | | placebo | | HR (95% CI) |
|--|-----------|-----------------|---------|-----------------|---|
| | N | mediana [mies.] | N | mediana [mies.] | |
| Analiza główna (odcięcie danych: 31 sierpnia 2012) | 207 | NR | 210 | NR | 0,80 (0,54; 1,19); p = 0,14 [^] |
| Analiza główna (odcięcie danych: 31 sierpnia 2012) z korektą pod względem <i>cross-over</i> , metoda RPSFT | 207 | NR | 210 | NR | 0,61 (0,40; 0,94); IS |
| Analiza główna (odcięcie danych: 31 sierpnia 2012) z korektą pod względem <i>cross-over</i> , metoda IPE | 207 | NR | 210 | NR | 0,70 (0,47; 1,04); NS |
| Analiza uaktualniona (odcięcie danych: 31 maja 2013) | 207 | NR | 210 | NR | 0,88 (0,633; 1,236); p = 0,2359 |
| Analiza uaktualniona (odcięcie danych: 31 maja 2013) z korektą pod względem <i>cross-over</i> , metoda RPSFT | 207 | NR | 210 | NR | 0,69 (0,49; 0,99); IS |
| Analiza główna (odcięcie danych: 31 maja 2013) z korektą pod względem <i>cross-over</i> , metoda IPE | 207 | NR | 210 | NR | 0,79 (0,56; 1,11); NS |

[^] wartość p dla testu jednostronnego;
 NR nie osiągnięto;
 NS nieistotne statystycznie;
 IS istotne statystycznie;
 RPSFT ang. *Rank Preserving Structural Failure Time*;
 IPE ang. *Iterative Parameter Estimation*.

W momencie odcięcia danych dla głównej analizy (31 sierpnia 2012 r.) nie uzyskano mediany przeżycia w żadnej z ocenianych grup, i nie wykazano istotnych różnic w przeżyciu całkowitym pomiędzy sorafenibem, a placebo: HR = 0,80 (95% CI: 0,54; 1,19), p = 0,14. W trakcie leczenia, 150 (71,4%) chorych z grupy placebo przeszło na sorafenib podawany bez zaślepienia po wystąpieniu progresji choroby. Autorzy podali także, że 42/207 (20,3%) chorych z grupy sorafenibu oraz 18/210 (8,6%) z grupy placebo otrzymało kolejną linię leczenia przeciwnowotworowego po zakończeniu badania. Analiza z korektą pod względem przechodzenia chorych z placebo na sorafenib (*cross-over*, doniesienie Brose

2014a) zalecaną metodą RPSFT wykazała istotne różnice wobec grupy placebo (mniejsze ryzyko zgonu w grupie sorafenibu): HR = 0,61 (95% CI: 0,40; 0,94), natomiast w przypadku analizy metodą IPE nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między ocenianymi grupami, HR = 0,70 (95% CI: 0,47; 1,04).

W doniesieniu konferencyjnym *Brose 2014a* przedstawiono również wyniki uaktualnionej analizy przeżycia całkowitego, wykonanej z datą odcięcia danych 31 maja 2013 roku. W momencie wykonania tej analizy, 75% chorych z grupy placebo przeszło na terapię sorafenibem. Odnotowano łącznie 138 przypadków zgonów (66 sorafenib, 72 placebo), jednak mediana przeżycia całkowitego również nie została osiągnięta w żadnej z analizowanych grup i w głównej ocenie nie stwierdzono różnic pomiędzy sorafenibem a placebo w przeżyciu całkowitym: HR = 0,88 (95% CI: 0,633; 1,236), $p = 0,2359$. Podobnie jak w głównej analizie, wprowadzenie korekty względem chorych przechodzących z placebo na sorafenib w metodzie RPSFT pozwoliło uzyskać istotny wynik na korzyść sorafenibu: HR = 0,69 (95% CI: 0,49; 0,99), natomiast w metodzie IPE wynik był nieznamienny statystycznie: HR = 0,79 (95% CI: 0,56; 1,11). Autorzy podkreślili, że ocena przeżycia całkowitego nie została zakończona i wymaga dalszej obserwacji.

1.5.4.3. Odpowiedź na leczenie

Autorzy badania *DECISION* przedstawili informacje odnośnie chorych uzyskujących obiektywną (ogólną) odpowiedź na leczenie, którą definiowano jako sumę odpowiedzi całkowitej (CR) oraz częściowej (PR), zaznaczyć należy, że w badaniu odnotowano jedynie częściową odpowiedź na leczenie. Przedstawiono również odsetek chorych uzyskujących kontrolę choroby (DCR), którą rozumiano jako sumę częściowej odpowiedzi na leczenie oraz choroby stabilnej utrzymującej się przynajmniej przez 6 miesięcy. W badaniu oceniono również częstość występowania choroby stabilnej, utrzymującej się przez 4 miesiące (analiza zdefiniowana w protokole) oraz przez 6 miesięcy (analiza *post-hoc*). Ocenę odpowiedzi wykonano w populacji chorych, u których dokonano wyjściowej oceny wielkości guza oraz co najmniej jednej oceny w okresie obserwacji (stąd różnice w liczebności chorych w stosunku do populacji ITT). Dane odnośnie tych punktów końcowych zebrano w tabeli poniżej, wyróżniając pogrubioną czcionką znamienne statystycznie wyniki.

Tabela 13. Liczba i odsetek chorych z obiektywną odpowiedzią na leczenie (ORR) oraz kontrolą choroby (DCR); sorafenib vs placebo; badanie *DECISION*.

| Parametr | sorafenib | | | placebo | | | RB (95% CI) |
|----------|-----------|----|-------|---------|---|------|--|
| | N | n | % | N | n | % | |
| ORR | 196 | 24 | 12,2% | 201 | 1 | 0,5% | 24,61 (4,31; 142,89); NNT = 9 (6; 14)*; p < 0,0001 |

| Parametr | sorafenib | | | placebo | | | RB (95% CI) |
|----------|-----------|-----|-------|---------|----|-------|---|
| | N | n | % | N | n | % | |
| DCR | 196 | 106 | 54,1% | 201 | 68 | 33,8% | 1,60 (1,27; 2,02); NNT = 5 (4; 10)*; p < 0,0001 |

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Obiektywna odpowiedź na leczenie (na którą składały się tylko przypadki częściowej odpowiedzi, gdyż nie odnotowano przypadku odpowiedzi całkowitej) wystąpiła u 24 (12,2%) chorych otrzymujących sorafenib, podczas gdy w grupie kontrolnej taką odpowiedź uzyskał tylko 1 (0,5%) chory – prawdopodobieństwo wystąpienia ORR u chorych otrzymujących sorafenib było więc około 24-krotnie większe niż w grupie placebo, RB = 24,61 (95% CI: 4,31; 142,89), p < 0,0001. Lecząc 9 chorych sorafenibem zamiast placebo w danym czasie, uzyskamy jeden dodatkowy przypadek obiektywnej odpowiedzi na leczenie, NNT = 9 (95% CI: 6; 14).

Kontrolę choroby uzyskało 106 (54,1%) chorych leczonych sorafenibem oraz 68 (33,8%) chorych otrzymujących placebo: RB = 1,60 (95% CI: 1,27; 2,02), p < 0,0001. Wskaźnik NNT dla tego porównania wyniósł 5 (95% CI: 4; 10) co oznacza, że lecząc 4 chorych sorafenibem zamiast placebo w danym czasie, zyskamy jeden dodatkowy przypadek kontroli choroby.

Autorzy badania podali, że ogółem stabilizację choroby utrzymującą się przez przynajmniej 4 tygodnie odnotowano u 74% chorych (294/397). Stabilizacja choroby utrzymująca się przez przynajmniej 6 miesięcy została stwierdzona u 41,8% (82/196) chorych w grupie sorafenibu oraz u 33,2% (67/202) w grupie placebo. Mediana czasu trwania odpowiedzi u chorych z częściową odpowiedzią na sorafenib wyniosła 10,2 (95% CI: 7,4; 16,6) miesiąca.

1.5.4.4. Czas do progresji choroby (TTP)

Czas do progresji choroby w badaniu *DECISION* był punktem końcowym definiowanym jako czas od randomizacji do pierwszego stwierdzenia progresji w obrazie radiologicznym. Informacje odnośnie tego punktu końcowego zebrano w tabeli poniżej, znamienne statystycznie wyniki wyróżniono pogrubioną czcionką.

Tabela 14. Czas do progresji choroby; sorafenib vs placebo; badanie *DECISION*.

| N | sorafenib | N | placebo | HR (95% CI) |
|-----|--------------------------|-----|--------------------------|---|
| | mediana (95% CI) [mies.] | | mediana (95% CI) [mies.] | |
| 207 | 11,1 (9,3; 14,8) | 210 | 5,7 (5,3; 7,8) | 0,56 (0,43; 0,72); p < 0,0001 |

Mediana czasu do wystąpienia progresji choroby wyniosła 11,1 (95% CI: 9,3; 14,8) miesięcy u chorych otrzymujących sorafenib i była około dwukrotnie większa niż ta odnotowana w grupie placebo, która wyniosła 5,7 (95% CI: 5,3; 7,8) miesięcy. Obserwowane różnice były znamienne statystycznie: HR = 0,56 (95% CI: 0,43; 0,72), $p < 0,0001$, co oznaczało mniejsze o około 40% prawdopodobieństwo progresji choroby w danym czasie u chorych otrzymujących sorafenib, w porównaniu do chorych otrzymujących placebo.

1.5.4.5. Ocena jakości życia

Ocenę jakości życia wśród pacjentów z badania *DECISION* przedstawiono w doniesieniu konferencyjnym *Schlumberg 2013*. W ocenie jakości życia wykorzystano kwestionariusz FACT-G, a także kwestionariusz EQ-5D. Odpowiedzi na pytania zawarte w danym kwestionariuszu były udzielane samodzielnie przez pacjenta, wyjściowo oraz 1. dnia każdego 28-dniowego cyklu. Szczegółowe informacje dotyczące tych kwestionariuszy zamieszczono w załączniku do niniejszej analizy.

Ogółem, odsetek całkowicie wypełnionych kwestionariuszy wyniósł 96%. Wyjściowe wyniki oceny FACT-G były porównywalne z wynikami w populacji ogólnej chorych z nowotworami i wyniosły średnio 82 (SD: 14) w grupie placebo oraz 81 (SD: 15) w grupie sorafenibu (maksymalny wynik oceny wynosił 108 punktów). Podczas pierwszej oceny u chorych z grupy sorafenibu uzyskano mniejszy wynik (76, SD: 15), prawdopodobnie spowodowane to było działaniami niepożądanymi leczenia, ale w dalszych ocenach wynik ten pozostawał względnie stały, podczas gdy w grupie placebo w całym okresie wyniki pozostawały zbliżone do wyjściowych. Analiza liniowym modelem mieszanym (ang. *Mixed Linear Model*) wykazała zmniejszenie wyniku kwestionariusza FACT-G o 3,45 punktów w porównaniu do grupy placebo ($p = 0,0006$). Dla kwestionariusza EQ-5D (zarówno wskaźnik, jak i ocena w skali VAS) obserwowano podobny trend, jak w przypadku kwestionariusza FACT-G. Chociaż zmiany dla obu elementów EQ-5D (wskaźnik oraz skala VAS) były znamienne statystycznie ($p < 0,0001$), obserwowany efekt nie był duży (odpowiednio -0,07 oraz -6,75,). W porównaniu do placebo, chorzy z grupy sorafenibu uzyskiwali mniejsze wyniki FACT-G oraz EQ-5D (wskaźnik oraz VAS). Różnice były niewielkie, ale wskazywały na wpływ sorafenibu (w kontekście zwiększenia częstości działań niepożądanych) na obniżenie jakości życia leczonych chorych, w porównaniu do placebo. Wyniki oceny jakości życia zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Ocena jakości życia chorych w badaniu DECISION.

| Sorafenib | | | Placebo | | | Różnica między grupami; p |
|------------------|-------------------|-------------------|---------|-------------------|-------------------|-----------------------------|
| N | średnia (SD) w.p. | średnia (SD) w.k. | N | średnia (SD) w.p. | średnia (SD) w.k. | |
| FACT-G | | | | | | |
| bd. | 81 (15) pkt. | bd. [^] | bd. | 82 (14) pkt. | bd. | -3,45; p = 0,0006 |
| EQ-5D | | | | | | |
| bd. | bd. | bd. | bd. | bd. | bd. | -0,07; p < 0,0001 |
| EQ-5D VAS | | | | | | |
| bd. | bd. | bd. | bd. | bd. | bd. | -6,75; p < 0,0001 |

[^] najniższy średni wynik wynosił 76 (SD: 15) punktów i został odnotowany w 1. dniu 2. cyklu oceny QoL; autorzy zaznaczyli, że mogło to mieć związek z działaniami niepożądanymi występującymi u chorych otrzymujących sorafenib; w grupie placebo w tym samym punkcie czasowym średni wynik był zbliżony do wyjściowego; w obu grupach średnie wyniki kwestionariusza FACT-G nie ulegały zmianom.

1.5.5. Bezpieczeństwo

Sorafenib jest już od kilku lat powszechnie stosowany w leczeniu zaawansowanego raka nerki oraz raka wątrobowokomórkowego (np. badania z randomizacją *SHARP* [Llovet 2008] oraz Asian Pacific Trial [Cheng 2009] w populacji chorych z rakiem wątrobowokomórkowym, badanie *TARGET* [Escudier 2007] w populacji chorych z rakiem nerki) – podczas wielu lat obecności na rynku (pierwsze badanie RCT odnośnie tego leku zostało opublikowane w 2007 roku) lek został szczegółowo przebadany pod kątem bezpieczeństwa i nie zidentyfikowano żadnych nowych działań niepożądanych poza już opisanymi, związanych z jego stosowaniem, a także nie zidentyfikowano działań niepożądanych związanych z konkretnym czynnikiem u pacjentów leczonych w kierunku różnych nowotworów.

Informacje na temat bezpieczeństwa tego leku u chorych z DTC (na podstawie badania *DECISION*) przedstawiono w rozdziałach poniżej. Profil bezpieczeństwa wynikający z tych danych nie odbiegał od ogólnego profilu bezpieczeństwa sorafenibu obserwowanego we wspomnianych badaniach prowadzonych w populacji chorych z rakiem nerki oraz rakiem wątrobowokomórkowym.

1.5.5.1. Działania niepożądane ogółem oraz zgony

W tabeli poniżej zamieszczono informacje o liczbie oraz odsetku chorych, u których wystąpiły jakiegokolwiek działania niepożądane lub ciężkie (ang. *serious*) działania niepożądane, a także odsetek chorych u których konieczne było zakończenie leczenia, jego czasowe wstrzymanie bądź zmniejszenie dawki leku z powodu występujących działań niepożądanych. W tabeli przedstawiono również informacje na temat zgonów odnotowanych podczas trwania leczenia.

Tabela 16. Liczba i odsetek chorych, u których odnotowano działania niepożądane ogółem, ciężkie działania niepożądane, działania niepożądane prowadzące do zmian leczenia oraz zgony; badanie DECISION.

| Działanie niepożądane | Sorafenib | | | Placebo | | | RR (95% CI)* |
|---|-----------|-----|-------|---------|-----|-------|--|
| | N | n | % | N | n | % | |
| Jakiegokolwiek AEs | 207 | 204 | 98,6% | 209 | 183 | 87,6% | 1,13 (1,07; 1,20); NNH = 10 (7; 16) |
| Ciężkie AEs | 207 | 77 | 37,2% | 209 | 55 | 26,3% | 1,41 (1,06; 1,89); NNH = 10 (6; 52) |
| Wstrzymanie leczenia z powodu AEs | 207 | 137 | 66,2% | 209 | 54 | 25,8% | 2,56 (2,01; 3,31); NNH = 3 (3; 4) |
| Zmniejszenie dawki z powodu AEs | 207 | 133 | 64,3% | 209 | 19 | 9,1% | 7,07 (4,61; 11,02); NNH = 2 (2; 3) |
| Zakończenie leczenia z powodu AEs | 207 | 39 | 18,8% | 209 | 8 | 3,8% | 4,92 (2,41; 10,16); NNH = 7 (5; 11) |
| Zgon (opisany jako pojawiający się podczas leczenia, ang. <i>treatment-emergent</i>) | 207 | 12 | 5,8% | 209 | 6 | 2,9% | 2,02 (0,80; 5,12); NS |

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Działania niepożądane wystąpiły u 99% chorych otrzymujących sorafenib, oraz u 88% chorych, którym podawano placebo, co stanowiło znamienne statystycznie różnice: ryzyko względne wystąpienia jakiegokolwiek działań niepożądanych w grupie sorafenibu wobec grupy placebo wyniosło 1,13 (95% CI: 1,07; 1,20). Wskaźnik NNH dla tego porównania wyniósł 10 (95% CI: 7; 16), co oznacza że lecząc 10 chorych sorafenibem zamiast placebo w danym czasie, ryzykujemy wystąpienie jednego dodatkowego przypadku działań niepożądanych.

Ciężkie działania niepożądane raportowano rzadziej, odnotowano je u 37% chorych z grupy sorafenibu oraz u 26% z grupy placebo – ryzyko wystąpienia takich działań niepożądanych było o 41% wyższe u chorych otrzymujących sorafenib, w porównaniu do placebo: RR = 1,41 (95% CI: 1,06; 1,89). Lecząc 10 chorych sorafenibem zamiast placebo w danym czasie, ryzykujemy wystąpienie jednego dodatkowego przypadku ciężkich działań niepożądanych, NNH = 10 (95% CI: 6; 52). W tabeli poniżej przedstawiono poszczególne ciężkie działania niepożądane.

Tabela 17. Liczba i odsetek chorych, u których odnotowano poszczególne ciężkie działania niepożądane; badanie DECISION.

| Ciężkie (z ang. <i>serious</i>) działanie niepożądane | Sorafenib | | | Placebo | | | RR (95% CI)* |
|--|-----------|---|------|---------|---|------|-----------------------|
| | N | n | % | N | n | % | |
| Inny nowotwór | 207 | 9 | 4,3% | 209 | 4 | 1,9% | 2,27 (0,75; 6,87); NS |
| Duszność | 207 | 7 | 3,4% | 209 | 6 | 2,9% | 1,18 (0,42; 3,29); NS |
| Płyn w jamie opłucnej | 207 | 6 | 2,9% | 209 | 4 | 1,9 | 1,51 (0,47; 4,94); NS |

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych było znamienne częstsze u chorych otrzymujących sorafenib – wystąpiło u 19% chorych w tej grupie, podczas gdy w grupie placebo zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych odnotowano jedynie u około 4% chorych. Ryzyko zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych było niemal pięciokrotnie wyższe u chorych otrzymujących sorafenib niż w grupie kontrolnej, RR = 4,92 (95% CI: 2,41; 10,16), a leczenie 7 chorych sorafenibem zamiast placebo w danym czasie wiązało się z dodatkowym przypadkiem zakończenia leczenia, NNH = 7 (95% CI: 5; 11). Podobnie, czasowe wstrzymanie podawania leku oraz redukcja dawki z powodu działań niepożądanych występowały znamienne częściej u chorych otrzymujących sorafenib, niż u chorych z grupy placebo, odpowiednio RR = 2,56 (95% CI: 2,01; 3,31), NNH = 3 (95% CI: 3; 4) oraz RR = 7,07 (95% CI: 4,61; 11,02), NNH = 2 (95% CI: 2; 3). Zespół ręka-stopą był najczęstszą przyczyną wstrzymania podawania sorafenibu (55/207 [26,6%] chorych), redukcji jego dawki (70/207 [33,8%] chorych) oraz całkowitego wycofania leczenia (11/207 [5,3%]).

Podczas stosowania ocenianych terapii odsetek zgonów (pojawiających się podczas leczenia, ale niekoniecznie z nim związanych, ang. *treatment-emergent*) wyniósł 5,8% (12 przypadków) w grupie sorafenibu oraz 2,9% (6 przypadków), nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy tymi grupami w ryzyku wystąpienia zgonu: RR = 2,02 (95% CI: 0,80; 5,12). W grupie sorafenibu, spośród 12 zgonów w przypadku 7 przyczyną była choroba nowotworowa, w 2 nie ustalono przyczyny, natomiast pozostałe trzy przypadki to zgon w wyniku zapalenia płuc, przewlekłej obturacyjnej choroby płuc oraz zawału serca. W grupie placebo 4 zgony wynikały z choroby nowotworowej, natomiast w przypadku pozostałych dwóch zgonów przyczyną był odpowiednio obrzęk płuc oraz krwiatek podtwardówkowy. W obu grupach leczenia po jednym przypadku zgonu uznano za związany z leczeniem – był to zgon z powodu zawału serca w grupie sorafenibu oraz zgon z powodu krwiatka podtwardówkowego w grupie placebo.

1.5.5.2. Poszczególne działania niepożądane

Poszczególne działania niepożądane odnotowane podczas badania *DECISION* zestawiono w tabeli poniżej. Autorzy badania przedstawili tylko działania niepożądane występujące u 10% lub więcej chorych w jednej z ocenianych grup.

Tabela 18. Liczba i odsetek chorych, u których odnotowano określone działanie niepożądane; badanie DECISION).

| Działanie niepożądane | Sorafenib | | | Placebo | | | RR (95% CI)* |
|--------------------------------------|-----------|-----|-------|---------|----|-------|---|
| | N | n | % | N | n | % | |
| Zespół ręka-stopa | 207 | 158 | 76,3% | 209 | 20 | 9,6% | 7,98 (5,29; 12,23); NNH = 2 (2; 2) |
| Biegunka | 207 | 142 | 68,6% | 209 | 32 | 15,3% | 4,48 (3,25; 6,28); NNH = 2 (2; 3) |
| Łysienie | 207 | 139 | 67,1% | 209 | 16 | 7,7% | 8,77 (5,50; 14,21); NNH = 2 (2; 2) |
| Wysypka lub złuszczenie skóry | 207 | 104 | 50,2% | 209 | 24 | 11,5% | 4,38 (2,96; 6,55); NNH = 3 (3; 4) |
| Zmęczenie | 207 | 103 | 49,8% | 209 | 53 | 25,4% | 1,96 (1,51; 2,58); NNH = 5 (4; 7) |
| Utrata masy ciała | 207 | 97 | 46,9% | 209 | 29 | 13,9% | 3,38 (2,36; 4,89); NNH = 4 (3; 5) |
| Nadciśnienie tętnicze | 207 | 84 | 40,6% | 209 | 26 | 12,4% | 3,26 (2,22; 4,86); NNH = 4 (3; 6) |
| Zmniejszenie łaknienia | 207 | 66 | 31,9% | 209 | 10 | 4,8% | 6,66 (3,59; 12,54); NNH = 4 (3; 5) |
| Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej | 207 | 48 | 23,2% | 209 | 7 | 3,3% | 6,92 (3,29; 14,75); NNH = 6 (4; 8) |
| Świąd | 207 | 44 | 21,3% | 209 | 22 | 10,5% | 2,02 (1,27; 3,24); NNH = 10 (6; 27) |
| Nudności | 207 | 43 | 20,8% | 209 | 24 | 11,5% | 1,81 (1,15; 2,87); NNH = 11 (7; 45) |
| Ból głowy | 207 | 37 | 17,9% | 209 | 15 | 7,2% | 2,49 (1,43; 4,38); NNH = 10 (6; 23) |
| Kaszel | 207 | 32 | 15,5% | 209 | 32 | 15,3% | 1,01 (0,65; 1,58); NS |
| Zaparcia | 207 | 31 | 15,0% | 209 | 17 | 8,1% | 1,84 (1,06; 3,21); NNH = 15 (8; 141) |
| Duszność | 207 | 30 | 14,5% | 209 | 28 | 13,4% | 1,08 (0,67; 1,74); NS |
| Neuropatia czuciowa | 207 | 30 | 14,5% | 209 | 13 | 6,2% | 2,33 (1,27; 4,31); NNH = 13 (7; 41) |
| Ból brzucha inaczej nie określony | 207 | 29 | 14,0% | 209 | 8 | 3,8% | 3,66 (1,75; 7,71); NNH = 10 (7; 21) |
| Ból kończyn | 207 | 28 | 13,5% | 209 | 18 | 8,6% | 1,57 (0,91; 2,74); NS |
| Inne zdarzenia dermatologiczne | 207 | 27 | 13,0% | 209 | 5 | 2,4% | 5,45 (2,23; 13,52); NNH = 10 (7; 18) |
| Zmiana głosu | 207 | 25 | 12,1% | 209 | 6 | 2,9% | 4,21 (1,82; 9,83); NNH = 11 (7; 23) |
| Gorączka | 207 | 23 | 11,1% | 209 | 10 | 4,8% | 2,32 (1,15; 4,70); NNH = 16 (9; 85) |
| Wymioty | 207 | 23 | 11,1% | 209 | 12 | 5,7% | 1,94 (1,004; 3,750); NNH = 19 (10; 3425) |

| Działanie niepożądane | Sorafenib | | | Placebo | | | RR (95% CI)* |
|---|-----------|----|-------|---------|----|-------|---|
| | N | n | % | N | n | % | |
| Ból pleców | 207 | 22 | 10,6% | 209 | 22 | 10,5% | 1,01 (0,58; 1,75); NS |
| Ból (nie sprecyzowany inaczej) | 207 | 22 | 10,6% | 209 | 16 | 7,7% | 1,39 (0,76; 2,55); NS |
| Ból gardła oraz krtani | 207 | 21 | 10,1% | 209 | 8 | 3,8% | 2,65 (1,23; 5,75); NNH = 16 (9; 67) |
| Inne zdarzenia metaboliczne lub zmiany parametrów laboratoryjnych | 207 | 74 | 35,7% | 209 | 35 | 16,7% | 2,13 (1,51; 3,05); NNH = 6 (4; 10) |
| Wzrost stężenia TSH w surowicy | 207 | 69 | 33,3% | 209 | 28 | 13,4% | 2,49 (1,69; 3,70); NNH = 6 (4; 9) |
| Hipokalcemia | 207 | 39 | 18,8% | 209 | 10 | 4,8% | 3,94 (2,06; 7,62); NNH = 8 (5; 13) |
| Wzrost aktywności ALT | 207 | 26 | 12,6% | 209 | 9 | 4,3% | 2,92 (1,43; 6,00); NNH = 13 (8; 33) |
| Wzrost aktywności AST | 207 | 23 | 11,1% | 209 | 5 | 2,4% | 4,64 (1,87; 11,65); NNH = 12 (8; 25) |

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotnie statystycznie.

Przeważnie większość odnotowanych przypadków, działania niepożądane występowały częściej u chorych otrzymujących sorafenib i w większości obserwowane różnice były znamienne statystycznie. Jedynie takie działania niepożądane jak kaszel, duszność, ból kończyn, ból pleców oraz ból nie sprecyzowany inaczej występowały z podobną częstością w obu analizowanych grupach.

Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi były zdarzenia charakterystyczne dla sorafenibu: zespół ręka stopa (76,3% vs 9,6%, sorafenib vs placebo), którego ryzyko wystąpienia było niemal 8-krotnie większe niż w grupie kontrolnej, RR = 7,98 (95% CI: 5,29; 12,23), NNH = 2 (95% CI: 2; 2); biegunka (68,6% vs 15,3%) z ryzykiem jej wystąpienia ponad czterokrotnie większym wobec grupy placebo, RR = 4,48 (95% CI: 3,25; 6,28), NNH = 2 (95% CI: 2; 3) oraz łysienie (67,1% vs 7,7%), którego ryzyko wystąpienia w grupie sorafenibu niemal 9-krotnie przekraczało to prawdopodobieństwo podczas stosowania placebo, RR = 8,77 (95% CI: 5,50; 14,21), NNH = 2 (95% CI: 2; 2).

W trakcie obserwacji często stwierdzano również wysypkę lub złuszczenie skóry (50,2% vs 11,5%), zmęczenie (49,8% vs 25,4%), utratę masy ciała (46,9% vs 13,9%), nadciśnienie tętnicze (40,6% vs 12,4%) oraz zmniejszenie łaknienia (31,9% vs 4,8%). Wszystkie raportowane istotnie częściej w grupie sorafenibu.

W tabeli poniżej zamieszczono dodatkowo częstości występowania działań niepożądanych w 3. lub 4. stopniu ciężkości.

Tabela 19. Liczba i odsetek chorych, u których odnotowano określone działanie niepożądane w 3. lub 4. stopniu nasilenia; badanie DECISION.

| Działanie niepożądane | Sorafenib | | | Placebo | | | RR (95% CI)* |
|---|-----------|----|-------|---------|---|-------|---|
| | N | n | % | N | n | % | |
| Zespół ręka-stopa | 207 | 42 | 20,3% | 209 | 0 | 0,0% | 85,82 (9,04; 828,08); NNH = 5 (4; 7) |
| Biegunka | 207 | 12 | 5,8%* | 209 | 2 | 1,0% | 6,06 (1,54; 24,01); NNH = 21 (12; 63) |
| Wysypka lub złuszczenie skóry | 207 | 10 | 4,8% | 209 | 0 | 0,0% | 21,20 (2,16; 210,47); NNH = 21 (12; 38) |
| Zmęczenie | 207 | 12 | 5,8%* | 209 | 3 | 1,4% | 4,04 (1,25; 13,19); NNH = 23 (12; 114) |
| Utrata masy ciała | 207 | 12 | 5,8% | 209 | 2 | 1,0% | 6,06 (1,54; 24,01); NNH = 21 (12; 63) |
| Nadciśnienie tętnicze | 207 | 20 | 9,7% | 209 | 5 | 2,4% | 4,04 (1,61; 10,25); NNH = 14 (9; 35) |
| Zmniejszenie łaknienia | 207 | 5 | 2,4% | 209 | 0 | 0,0% | 11,11 (1,09; 113,97); NNH = 42 (19; 172) |
| Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej | 207 | 2 | 1,0%* | 209 | 0 | 0,0% | 5,05 (0,46; 56,06); NS |
| Świąd | 207 | 2 | 1,0% | 209 | 0 | 0,0% | 5,05 (0,46; 56,06); NS |
| Nudności | 207 | 0 | 0,0% | 209 | 0 | 0,0% | NS |
| Ból głowy | 207 | 0 | 0,0% | 209 | 0 | 0,0% | NS |
| Kaszel 3. stopnia | 207 | 0 | 0,0% | 209 | 0 | 0,0% | NS |
| Zaparcia | 207 | 0 | 0,0% | 209 | 1 | 0,5% | 0,34 (0,03; 4,07); NS |
| Duszność | 207 | 10 | 4,8% | 209 | 6 | 2,9%* | 1,68 (0,65; 4,39); NS |
| Neuropatia czuciowa | 207 | 2 | 1,0% | 209 | 0 | 0,0% | 5,05 (0,46; 56,06); NS |
| Ból brzucha (nie sprecyzowany inaczej) | 207 | 3 | 1,4% | 209 | 1 | 0,5% | 3,03 (0,44; 21,06); NS |
| Ból kończyn | 207 | 1 | 0,5% | 209 | 1 | 0,5% | 1,01 (0,11; 9,63); NS |
| Inne zdarzenia dermatologiczne | 207 | 2 | 1,0% | 209 | 0 | 0,0% | 5,05 (0,46; 56,06); NS |
| Zmiana głosu | 207 | 1 | 0,5% | 209 | 0 | 0,0% | 3,03 (0,25; 36,76); NS |
| Gorączka | 207 | 3 | 1,4%* | 209 | 0 | 0,0% | 7,07 (0,67; 75,37); NS |
| Wymioty | 207 | 1 | 0,5% | 209 | 0 | 0,0% | 3,03 (0,25; 36,76); NS |
| Ból pleców | 207 | 2 | 1,0% | 209 | 3 | 1,4%* | 0,67 (0,14; 3,34); NS |
| Ból (nie sprecyzowany inaczej) | 207 | 1 | 0,5% | 209 | 1 | 0,5% | 1,01 (0,11; 9,63); NS |
| Ból gardła oraz krtani | 207 | 0 | 0,0% | 209 | 0 | 0,0% | NS |
| Inne zdarzenia metaboliczne lub zmiany parametrów laboratoryjnych | 207 | 0 | 0,0% | 209 | 0 | 0,0% | NS |

| Działanie niepożądane | Sorafenib | | | Placebo | | | RR (95% CI)* |
|--------------------------------|-----------|----|-------|---------|---|-------|--|
| | N | n | % | N | n | % | |
| Wzrost stężenia TSH w surowicy | 207 | 0 | 0,0% | 209 | 0 | 0,0% | NS |
| Hipokalcemia | 207 | 19 | 9,2%* | 209 | 3 | 1,4%* | 6,39 (2,06; 20,06); NNH = 13 (8; 27) |
| Wzrost aktywności ALT | 207 | 6 | 2,9%* | 209 | 0 | 0,0% | 13,13 (1,31; 133,27); NNH = 35 (17; 95) |
| Wzrost aktywności AST | 207 | 2 | 1,0% | 209 | 0 | 0,0% | 5,05 (0,46; 56,06); NS |

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

W większości obserwowanych przypadków nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w częstości występowania AEs 3. lub 4. stopnia nasilenia. W przypadku działań niepożądanych, dla których odnotowano istotne różnice, częstość ich występowania była znamienne większa u chorych leczonych sorafenibem niż w grupie kontrolnej. Działaniami tymi były zespół ręka-stopa, biegunka, wysypka lub złuszczenie skóry, zmęczenie, utrata masy ciała, nadciśnienie tętnicze, zmniejszenie łaknienia, hipokalcemia oraz wzrost aktywności ALT. Spośród tych działań niepożądanych, najczęściej obserwowano zespół ręka-stopa – wystąpił on u 20,3% chorych z grupy sorafenibu przy braku takich zdarzeń w grupie kontrolnej, RR = 85,82 (95% CI: 9,04; 828,08). Wskaźnik NNH dla tego porównania wyniósł 5 (95% CI: 4; 7), co oznacza że lecząc 5 chorych sorafenibem zamiast placebo w danym czasie, ryzykujemy wystąpienie jednego dodatkowego przypadku zespołu ręka-stopa.

1.6. Badania bez grupy kontrolnej

1.6.1. Opis metodyki włączonych badań

W wyniku zastosowanej strategii wyszukiwania odnaleziono 5 badań kohortowych bez grupy kontrolnej oceniających sorafenib u chorych z progresującym, przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym rakiem tarczycy (TC): *Ahmed 2011*, *Gupta-Abramson 2008*, *Hoftijzer 2009* (opisane w publikacjach *Hoftijzer 2009* i *Schneider 2012*), *Kloos 2009* i *Pitoia 2014*. Włączone badania charakteryzowały się umiarkowaną jakością, uzyskując 5-6 punktów na 8 możliwych w skali oceny jakości badań kohortowych bez grupy kontrolnej NICE; punktację obniżano ze względu na jednoośrodkowy charakter badania, lub brak danych na ten temat (w *Ahmed 2011*), brak informacji o ciągłości rekrutacji chorych, a w niektórych przypadkach również z powodu braku analizy w podgrupach pacjentów.

W przypadku pozostałych kryteriów włączenia w niniejszym raporcie najbardziej zgodne populacje oceniano w badaniach *Hoftijzer 2009* i *Pitoia 2014*, gdzie włączano chorych (100%) z wysokozróżnicowanym rakiem tarczycy (DTC), z opornością na leczenie radioaktywnym jodem (RaI) (100%). W pozostałych próbach oceniano od 56% do 93% pacjentów z DTC (u pozostałych stwierdzano nie-zróżnicowanego raka tarczycy). Natomiast oporność na leczenie RaI dotyczyła 89-93% pacjentów. Łącznie w 5 badaniach włączono 163 chorych, z czego populację docelową raportu stanowiło 138 (85%) pacjentów z DTC.

Tabela 20. Opis metodyki badań bez grupy kontrolnej włączonych do oceny skuteczności klinicznej sorafenibu.

| Badanie | Metodyka | Mediana (zakres) okresu obserwacji [mies.] | Liczba włączonych chorych | Ocena jakości NICE | Klasyfikacja AOTM | Liczba ośrodków | Sponsor |
|---|---|--|---------------------------|--------------------|-------------------|-----------------------|---|
| <i>Ahmed 2011</i> | badanie kohortowe II fazy, bez grupy kontrolnej | 19 (bd.) | ogółem: 34 DTC: 19 | 6/8 | IVA | bd. (Wielka Bryt.) | Bayer Schering Pharma, Institute of Cancer Research, NHS |
| <i>Gupta-Abramson 2008</i> | badanie kohortowe II fazy, bez grupy kontrolnej | bd; odcięcie danych dla odp. radiologicznej: 19.01.2008 r. | ogółem: 31 DTC: 27 | 6/8 | IVA | 1 (USA) | Templeton Family Cancer Research Fund, the Damon Runyon Cancer Research Foundation; grant National Institutes of Health/National Cancer Institute |
| <i>Hoftijzer 2009</i> (<i>Hoftijzer 2009</i> , <i>Schneider 2012</i>) | badanie kohortowe II fazy, bez grupy kontrolnej | 15,8 (7-20)* [§] ; 25 (3,5-39) ^{§§} | DTC: 32 | 6/8 | IVA | 1 (Holandia) | grant Bayer BV Mijdrecht, the Netherlands |

| Badanie | Metodyka | Mediana (zakres) okresu obserwacji [mies.] | Liczba włączonych chorych | Ocena jakości NICE | Klasyfikacja AOTM | Liczba ośrodków | Sponsor |
|--------------------|---|--|------------------------------------|--------------------|-------------------|-----------------|--|
| <i>Kloos 2009</i> | badanie kohortowe II fazy, bez grupy kontrolnej | bd. | ogółem: 58 [#] DTC: 52 | 6/8 | IVA | 1 (USA) | granty National Cancer Institute, Bethesda, MD |
| <i>Pitoia 2014</i> | badanie kohortowe bez grupy kontrolnej | bd. | DTC: 8 | 5/8 | IVA | 1 (Argentyna) | bd. |

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^s dane dotyczą wstępnej analizy (publikacja *Hoftijzer 2009*);

^{ss} dane dotyczą uaktualnionej analizy z datą odcięcia danych 1 marca 2011 r. (publikacja *Schneider 2012*);

[#] włączono 58 chorych, z czego 56 rozpoczęło leczenie i zostało uwzględnionych w analizie, w tym: 19 pacjentów z PTC w „kohorcie A” (docelowej) i 37 pacjentów (33 z DTC i 4 z ATC) w kohorcie „B” (eksploracyjnej).

Analizowane badania były w większości jednoośrodkowymi próbami kohortowymi II fazy (*Ahmed 2011, Gupta-Abramson 2008, Hoftijzer 2009, Kloos 2009*), w których pierwszorzędowym punktem końcowym była częstość występowania obiektywnych odpowiedzi według kryteriów RECIST. Oceniano również inne punkty końcowe (drugorzędowe punkty końcowe), takie jak przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), odpowiedź biochemiczną na podstawie zmian stężenia tyreoglobuliny i bezpieczeństwo. Autorzy wspomnianych prób przeprowadzili oszacowanie wielkości populacji metodą Simona, która zakłada rekrutację i leczenie chorych w dwóch etapach (przy czym rozpoczęcie drugiego jest uzależnione od częstości występowania efektu klinicznego, w tym przypadku odpowiedzi radiologicznej, w poprzednim etapie). Ostatecznie w badaniach tych włączono od 31 do 58 chorych. Jedynie w próbie *Pitoia 2014* nie przedstawiono opisu oszacowania populacji – włączono w niej znacznie mniej pacjentów (N = 8) otrzymujących sorafenib w ramach programu terapeutycznego w ośrodku klinicznym w Argentynie.

Należy zaznaczyć, że w próbie *Kloos 2009* oszacowanie populacji dotyczyło tylko kohorty docelowej (ang. *main statistical arm*) liczącej ostatecznie 19 pacjentów; celem poszerzenia oceny skuteczności sorafenibu w różnych typach histologicznych raka tarczycy wyróżniono także kohortę eksploracyjną (ang. *exploratory arm*), w której nie sprecyzowano docelowej liczby chorych (rekrutację przerwano w momencie uzyskania wymaganej liczebności kohorty docelowej, w efekcie stanowiło ją 37 pacjentów). Obie kohorty różniły się także pod względem kryteriów włączenia – docelową stanowili pacjenci z brodawkowatym rakiem tarczycy (PTC, z ang. *papillary thyroid cancer*) nieleczeni chemioterapią, a eksploracyjną chorzy z DTC (w tym z PTC leczeni chemioterapią, z pęcherzykowym rakiem tarczycy [FTC, z ang. *follicular thyroid cancer*], z rakiem z komórek Huerthle’a [HTC, z ang. *Huerthle cell thyroid cancer*] lub z mieszanym rakiem tarczycy) lub z anaplastycznym rakiem tarczycy (ATC, z ang. *anaplastic thyroid cancer*). Wyniki przedstawiono z podziałem na pacjentów z PTC nieleczonych (n = 33) i leczonych chemioterapią cytotoksyczną (n = 8), chorych z HTC lub FTC (n = 11) i chorych z anapla-

stycznym TC (n = 4). W niniejszym raporcie dane z tego badania prezentowano łącznie dla pierwszych trzech podgrup, wyróżniając 52 pacjentów z DTC.

Autorzy nie definiowali bezpośrednio okresu obserwacji. Po włączeniu pacjenci rozpoczynali leczenie, które kontynuowali do momentu wystąpienia określonego zdarzenia lub punktu końcowego, albo do daty odcięcia danych (szczegółowy opis przepływu chorych przedstawiono w większości prób, z wyjątkiem *Pitoia 2014*, patrz Tabela 21). Jedynie w próbie *Ahmed 2011* podano, że mediana okresu obserwacji wynosiła 19 miesięcy, natomiast w badaniu *Hoftijzer 2009* była równa 15,8 miesiąca w momencie wstępnej analizy oraz 25 miesięcy w przypadku uaktualnionej analizy (z odcięciem danych 1 marca 2011 r.), której wyniki przedstawiono w dodatkowej publikacji *Schneider 2012*. W próbie *Gupta-Abramson 2008* przedstawiono wyniki analizy zaplanowanej po włączeniu pierwszych 30 chorych (data odcięcia danych dla odpowiedzi obiektywnej: 19 stycznia 2008 r.).

Tabela 21. Przepływ chorych w badaniach bez grupy kontrolnej włączonych do oceny efektywności klinicznej sorafenibu.

| Badanie | Włączenie (N) | Rozpoczęcie leczenia | Analiza | Całkowite przerwanie leczenia, n (%) | | | | |
|----------------------------|---------------|----------------------|---|---|------------------------|----------------------|----------------------|-------------------|
| | | | | ogółem | AEs | PD | utrata z obserwacji | inne [§] |
| <i>Ahmed 2011</i> | 34 | 34 (100%) | 34 (100%) | 9 (26%*) | 2 (6%*) | 5 (15%*) | 0 (0%) ^{§§} | 2 (6%*) |
| <i>Gupta-Abramson 2008</i> | 31 | 30 (97%*) | 30 (97%*) | 10 (32%*) | 6 (20%) | 1 (3%*) [§] | 0 (0%) ^{§§} | 4 (13%*) |
| <i>Hoftijzer 2009</i> | 32 | 31 (97%*) | <i>Wstępna analiza</i> | | | | | |
| | | | 32 (100%) | 20 (63%) ^{§§} | 6 (19%*) [^] | 13 (41%*) | 0 (0%) [§] | 1 (3%*) |
| | | | <i>Uaktualniona analiza (odcięcie danych: 1 marzec 2011 r.)</i> | | | | | |
| | | | 31 (97%*) | 27 (84%*) | 10 (31%*) [#] | 16 (50%*) | 0 (0%) [§] | 1 (3%*) |
| <i>Kloos 2009</i> | 58 | 56 (97%*) | 56 (97%*) | 54 (93%*) | 14 (24%*) | 35 (60%*) | 0 (0%) [§] | 5 (9%*) |
| <i>Pitoia 2014</i> | 8 | 8 (100%) | 8 (100%) | nie przedstawiono szczegółowego opisu przepływu chorych ^{##} | | | | |

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[§] w tym: badanie *Ahmed 2011*: zgon (n = 2); badanie *Gupta-Abramson 2008*: nieprzestrzeganie zasad leczenia (n = 2), powikłania radioterapii zmian innych niż docelowe, pogorszenie stanu sprawności z powodu zapalenia płuc i zmęczenia (n = 1); badanie *Hoftijzer 2009*: rezygnacja pacjenta (n = 1); badanie *Kloos 2009*: inne przyczyny (n = 5);

^{§§} nie podano bezpośrednio takich danych, ale na podstawie opisu przepływu chorych wiadomo, że żadnego nie utracono z obserwacji;

[§] 1 (3%) pacjentka przerwała leczenie z powodu powikłań klinicznych i gwałtownej progresji choroby w okresie 4 pierwszych dni stosowania leku;

^{§§} 9 chorych przerwało terapię przed 26 tygodniem (pozostałych 22 kontynuowało leczenie i spośród nich 11 przerwało terapię po 26 tygodniu);

[^] w tym AEs związane z leczeniem (n = 2), niezwiązane z leczeniem (n = 2) i AEs, w przypadku których nie podano takiej informacji (n = 2);

[#] w tym AEs związane z leczeniem (n = 7);

^{##} podano jedynie, że 1 (12,5%) pacjentka przerwała leczenie z powodu niewydolności serca prawdopodobnie związanej z sorafenibem (zmarła po 5 miesiącach od ostatniej dawki leku); dodatkowo 2 (25%) innych pacjentów miało StD przez 8 i 12 miesięcy, po czym wystąpiła u nich progresja choroby i zgon.

W opisywanych badaniach prawie wszyscy włączeni chorzy ($\geq 97\%$) rozpoczęli leczenie sorafenibem i zostali włączeni do analizy. Należy w tym miejscu zaznaczyć, że w badaniu *Hoftijzer 2009* wstępną analizę wykonano w obrębie włączonych chorych ($N = 32$), bez względu na to czy otrzymali oni leczenie czy nie, natomiast w przypadku uaktualnionej analizy – w ocenie skuteczności włączono chorych otrzymujących leczenie przez 6 miesięcy (do momentu pierwszej oceny odpowiedzi radiologicznej) lub dłużej (populacja *per-protocol*: $N = 26$), a w ocenie bezpieczeństwa – pacjentów otrzymujących ≥ 1 dawkę sorafenibu (populacja poddana leczeniu: $N = 31$).

Odsetek pacjentów przerywających leczenie różnił się pomiędzy badaniami, wynosił od 26% w próbie *Ahmed 2011* do 93% w badaniu *Kloos 2009*; w przypadku próby *Hoftijzer 2009* wiadomo, że 13% ($n = 4$) pacjentów kontynuowało terapię w momencie uaktualnionej analizy. W większości prób terapię przerywano najczęściej (15-60%) z powodu progresji choroby, jedynie w badaniu *Gupta-Abramson 2008* żaden chory nie przewał leczenia z tego powodu. Drugą przyczynę stanowiły działania niepożądane prowadzące do przerwania podawania sorafenibu u 6-31% chorych. Na podstawie przedstawionych danych można stwierdzić, że w badaniach *Ahmed 2011*, *Gupta-Abramson 2008*, *Hoftijzer 2009* i *Kloos 2009* żadnego chorego nie utracono z obserwacji.

1.6.2. Charakterystyka włączonej populacji

1.6.2.1. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

We wszystkich badaniach włączano chorych z progresywnym (w większości prób, z wyjątkiem *Kloos 2009*, gdzie nie sprecyzowano bezpośrednio tego kryterium), przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym zróżnicowanym rakiem tarczycy (DTC), z opornością na terapię radioaktywnym jodem (Ral) lub z przeciwwskazaniami do takiego leczenia. Należy zaznaczyć, że w próbach *Ahmed 2011*, *Gupta-Abramson 2008* i *Kloos 2009* włączano również pacjentów z innymi typami raka tarczycy (rdzenia-stym, niskozróżnicowanym/anaplastycznym). U chorych musiała wystąpić progresja choroby według kryteriów RECIST (lub biochemiczna, zdefiniowana jako $> 25\%$ zwiększenie stężenia tyreoglobuliny dodatkowo w *Ahmed 2011*) w okresie 12-18 miesięcy przed rozpoczęciem badania lub leczenia, a w momencie włączenia wymagano u nich obecności zmian mierzalnych. Dodatkowo w większości prób uwzględniano chorych ze stanem sprawności ≤ 2 . stopnia w ocenie ECOG, w badaniu *Pitoina 2014* wyłącznie chorych z ECOG 2, natomiast w próbie *Kloos 2009* zaznaczono jedynie, że pacjenci musieli charakteryzować się dobrym stanem sprawności.

W przypadku wcześniejszego leczenia raka tarczycy we wszystkich próbach włączano pacjentów z opornością na terapię radioaktywnym jodem (Ral) (zakończoną wcześniej niż 3 lub 4 tygodnie przed rozpoczęciem sorafenibu odpowiednio w *Gupta-Abramson 2008* i *Kloos 2009*, lub wcześniej niż 24

tygodnie, w przypadku, gdy po zastosowaniu Ral stwierdzono jodochwytność w *Kloos 2009*). W badaniach *Ahmed 2011* i *Kloos 2009* uczestniczyli również pacjenci z przeciwwskazaniami do terapii Ral, co zdefiniowano jedynie w pierwszej próbie, jako obniżona jodochwytność w badaniu diagnostycznym lub brak możliwości zastosowania Ral z powodu rozległych przerzutów w obrębie dróg oddechowych.

Ponadto w badaniu *Kloos 2009* włączano pacjentów z PTC po 1-3 schematach chemioterapii, zakończonej wcześniej niż miesiąc przed włączeniem (przy czym dotyczyło to kohorty eksploracyjnej, w przypadku kohorty docelowej – głównym kryterium włączenia stanowił PTC i brak chemioterapii). W badaniu *Gupta-Abramson 2008* dopuszczano udział pacjentów otrzymujących wcześniej leki biologiczne (między innymi inhibitory kinaz), o ile ich stosowanie zakończono > 3 miesiące przed rozpoczęciem sorafenibu. Odmiennie w próbie *Hoftijzer 2009* pacjenci nie mogli stosować wcześniej leków z tej grupy, a w badaniu *Ahmed 2011* – inhibitorów kinazy tyrozynowej oraz leków o działaniu antyangiogennym. W dwóch badaniach, *Kloos 2009* i *Pitoia 2014*, sprecyzowano także, że chorzy mogli być wcześniej poddani radioterapii (zakończonej wcześniej niż 1 miesiąc w *Kloos 2009*, podobnie jak w przypadku chemioterapii).

Kryteria wyłączenia przedstawiono w większości badań, z wyjątkiem próby *Pitoia 2014*. Ogółem wykluczano pacjentów z określonymi schorzeniami współwystępującymi (*Ahmed 2011*) lub z wynikami badań laboratoryjnych, które nie spełniały wymaganych wartości (*Ahmed 2011*, *Gupta-Abramson 2008*, *Kloos 2009*). Dodatkowo w badaniu *Hoftijzer 2009*, którego głównym celem była ocena wpływu sorafenibu na zwiększenie jodochwytności, wykluczano pacjentów z bardzo słabą odpowiedzią na leczenie (w przypadku których przypuszczano małe prawdopodobieństwo przywrócenia jodochwytności). Szczegółowe kryteria selekcji chorych w analizowanych badaniach przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badań bez grupy kontrolnej.

| Badanie | Kryteria włączenia | Kryteria wyłączenia |
|-------------------|---|--|
| <i>Ahmed 2011</i> | <p>Jednostka chorobowa:</p> <ul style="list-style-type: none"> potwierdzony histologicznie, przerzutowy lub miejscowo zaawansowany DTC z przeciwwskazaniami do terapii Ral^S lub przerzutowy/miejscowo zaawansowany MTC progresja wg RECIST w ostatnich 18 miesiącach lub progresja biochemiczna (zwiększenie stężenia Tg o > 25%) w ostatnich 12 miesiącach ECOG < 2 choroba mierzalna wg RECIST <p>Wcześniejsze leczenie:</p> | <p>Jednostka chorobowa:</p> <ul style="list-style-type: none"> ATC nowotwór złośliwy w wywiadzie niekontrolowane nadciśnienie tętnicze krwi lub stosowanie > 2 leków na nadciśnienie przerzuty wewnątrzczaszkowe (niestabilne przez 6 miesięcy w badaniu radiologicznym) potwierdzona aktywna choroba wieńcowa skazy krwotoczne <p>Wcześniejsze leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> inhibitory kinazy tyrozynowej, leki o działaniu |

| Badanie | Kryteria włączenia | Kryteria wyłączenia |
|-----------------------------------|---|---|
| <p><i>Gupta-Abramson 2008</i></p> | <ul style="list-style-type: none"> nie sprecyzowano <p>Dodatkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek > 18 lat oczekiwana długość życia > 3 miesiące prawidłowa czynność wątroby i układu hematologicznego <p>Jednostka chorobowa:</p> <ul style="list-style-type: none"> przerzutowy lub nieoperacyjny TC (zróżnicowany, niskozróżnicowany, rdzeniasty lub anaplastyczny), oporny na leczenie Ral progresja wg RECIST w okresie 12 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia ECOG < 2 choroba mierzalna wg RECIST <p>Wcześniejsze leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> dozwolone leczenie chirurgiczne dozwolona terapia Ral zakończona > 3 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia sorafenibem dozwolona monoterapia lekiem biologicznym (inhibitorem kinazy, szczepionką lub przeciwciałem) zakończona > 3 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia sorafenibem <p>Dodatkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat oczekiwana długość życia > 3 miesiące gotowość stosowania środków antykoncepcyjnych | <p>anty-angiogennym</p> <p>Dodatkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> stosowanie dziurawca zwyczajnego (<i>St Johns Wort</i>), ryfampicyny lub warfaryny klirens kreatyniny < 30 ml/min., aktywność lipaz i amylaz ≥ 2 × GGN <p>Jednostka choroba:</p> <ul style="list-style-type: none"> nie sprecyzowano <p>Wcześniejsze leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> inhibitory szlaku Ras (w tym trastuzumab, inhibitory EGFR, transferazy farnezyli i ERK aktywowanej mitogenami) <p>Dodatkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> liczba leukocytów < 3000/μl, ANC < 1500/μl, PLT ≤ 100000/μl, stężenie Hb < 9 g/dl, osoczowe stężenie kreatyniny > 1,5 × GGN (lub klirens kreatyniny < 75 ml/min. w całodobowej zbiórce moczu), bilirubiny > 1,5 × GGN, aktywność AST, ALT i fosfatazy zasadowej > 2,5 × GGN, PT/INR > 1,5 × GGN brak możliwości doustnego przyjęcia leku ciąża |
| <p><i>Hoftijzer 2009</i></p> | <p>Jednostka chorobowa:</p> <ul style="list-style-type: none"> przerzutowy lub nieoperacyjny (wznowa miejscowa) DTC, oporny na leczenie Ral progresja choroby wg RECIST w okresie roku przed rozpoczęciem leczenia sorafenibem ECOG ≤ 2 (ECOG < 2 w <i>Schneider 2012</i>) <p>Wcześniejsze leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> tyreoidektomia brak skuteczności terapii Ral potwierdzona WBS <p>Dodatkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> oczekiwana długość życia > 3 miesiące | <p>Jednostka chorobowa:</p> <ul style="list-style-type: none"> wykluczano chorych ze słabą odpowiedzią na leczenie, w przypadku których zakładano małe prawdopodobieństwo przywrócenia jodochwytności w wyniku terapii sorafenibem <p>Wcześniejsze leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> leki biologiczne <p>Dodatkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> przeciwwskazania do zastosowania rekombinowanego TSH lub sorafenibu ciąża |
| <p><i>Kloos 2009</i></p> | <p>Jednostka chorobowa:</p> <p><u>Kohorta docelowa (main statistical arm):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> przerzutowy PTC <p><u>Kohorta eksploracyjna (exploratory arm):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> przerzutowy DTC (w tym FTC i rak tarczycy z komórek Huertle'a), ATC lub mieszany TC przerzutowy PTC (wyłącznie pacjenci po 1-3 schematach chemioterapii lub pacjenci z brakiem zachowanego materiału tkankowego) <p><u>Kryteria włączenia dotyczące obu kohort:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> dobry stan sprawności choroba mierzalna wg RECIST <p>Wcześniejsze leczenie:</p> <p><u>Populacja ogółem:</u></p> | <p>Jednostka chorobowa:</p> <ul style="list-style-type: none"> nie sprecyzowano <p>Wcześniejsze leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> nie sprecyzowano <p>Dodatkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> liczba leukocytów < 3000/μl, ANC < 1500/μl, PLT < 100000/μl, aktywność ALT, AST i kreatyniny > 1,5 × GGN |

| Badanie | Kryteria włączenia | Kryteria wyłączenia |
|---------------------------|---|---|
| <p><i>Pitova 2014</i></p> | <ul style="list-style-type: none"> • terapia Ral zakończona > 4 tygodnie przed włączeniem (lub > 24 tygodnie w przypadku potwierdzonej jodochwytności w badaniu diagnostycznym), lub przeciwwskazania do takiego leczenia • radioterapia zakończona > 4 tygodnie przed włączeniem <p><u>Kohorta docelowa (main statistical arm):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • brak chemioterapii <p><u>Kohorta eksploracyjna (exploratory arm):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 1-3 schematy chemioterapii (dotyczy wyłącznie pacjentów z PTC), zakończone > 4 tygodnie przed włączeniem <p><u>Kryteria dotyczące obu kohort:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • oporność na leczenie Ral lub przeciwwskazania do zastosowania takiego leczenia <p>Dodatkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • chorzy z zachowanym materiałem tkankowym • dopuszczano udział pacjentów bez zachowanego materiału tkankowego, pod warunkiem, że potwierdzono u nich PTC • wiek ≥ 18 lat <p>Jednostka chorobowa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • potwierdzony histologicznie przerzutowy DTC (w tym PTC i FTC), oporny na leczenie Ral • chorzy niekwalifikujący się do leczenia z intencją wyleczenia lub standardowej terapii paliatywnej • progresja wg RECIST w okresie roku przed włączeniem • choroba mierzalna wg RECIST • ECOG 2 • prawidłowa czynność nerek, wątroby i szpiku kostnego <p>Wcześniejsze leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • terapia chirurgiczna • terapia Ral • dozwolona również radioterapia, ablacja prądem o częstotliwości radiowej, przezskórne wstrzyknięcie etanolu <p>Dodatkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek > 18 lat | <p>Jednostka chorobowa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nie sprecyzowano <p>Wcześniejsze leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nie sprecyzowano <p>Dodatkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nie sprecyzowano |

⁵ zdefiniowane jako zmiany nie wykazujące jodochwytności podczas terapii (n = 17) lub w badaniu diagnostycznym w przypadku potwierdzonego radiologicznie raka tarczycy (n = 1); dodatkowo przeciwwskazanie do terapii Ral stwierdzono u 1 pacjenta z DTC z powodu rozległych zmian w obrębie dróg oddechowych;

ATC anaplastyczny rak tarczycy (ang. *anaplastic thyroid cancer*);
 FTC pęcherzykowy rak tarczycy (ang. *follicular thyroid cancer*);
 HTC rak z komórek Huertle'a (ang. *Huertle cell thyroid cancer*);
 MTC rdzeniasty rak tarczycy (ang. *medullary thyroid cancer*);
 PTC brodawkowaty rak tarczycy (ang. *papillary thyroid cancer*).

1.6.2.2. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W niniejszym raporcie przedstawiono charakterystykę łącznie dla 159 chorych ocenianych w 5 badaniach. Liczebność populacji pomiędzy poszczególnymi próbami różniła się, wynosiła od 8 pacjentów w próbie *Pitoina 2014* do 30-56 chorych w pozostałych badaniach.

Odsetek mężczyzn był nieco większy niż kobiet (od 55% w *Kloos 2009* do 61% w *Hoftijzer 2009*), jedynie w próbach *Gupta-Abramson 2008* i *Pitoina 2014* stosunek płci wynosił 1:1. W opisywanych badaniach uczestniczyli chorzy średnio w wieku 61 i 63 lat (odpowiednio w *Pitoina 2014* i *Hoftijzer 2009*) lub o medianie wieku 55-67 lat (w pozostałych próbach), z bardzo dobrym lub dobrym stanem sprawności (stopień 0-1. w ocenie ECOG badaniach *Ahmed 2011* i *Gupta-Abramson 2008*; brak informacji na ten temat w pozostałych badaniach).

W próbach *Gupta-Abramson 2008*, *Hoftijzer 2009*, *Kloos 2009* i *Pitoina 2014* u wszystkich lub większości (90-100%) chorych stwierdzano DTC, w tym raka brodawkowego, pęcherzykowego lub z komórek Huertle'a (w tej grupie uwzględniano także pojedyncze przypadki raka niskozróżnicowanego, dodatkowo w *Hoftijzer 2009*, *Kloos 2009*). Natomiast w badaniu *Ahmed 2011* odsetek pacjentów z DTC wynosił 56%, a u pozostałych stwierdzono rdzeniastego raka tarczycy (MTC, z ang. *medullary thyroid cancer*).

Ogółem najczęstszym miejscem przerzutów nowotworu były płuca (75-96%). Drugim częstym miejscem zmian były węzły chłonne (u 95% pacjentów w próbie *Kloos 2009*) i kości (44-75% w *Hoftijzer 2009*, *Pitoina 2014*). Ponadto autorzy większość badań podali, że wyjściowo chorzy (100%) mieli progresję choroby (radiologiczną, biochemiczną lub progresję objawów), z wyjątkiem próby *Kloos 2009*, gdzie progresję wg RECIST stwierdzono u 59% osób, podczas gdy u pozostałych (41%) występowała stabilna choroba lub status choroby nie był znany.

W próbach *Hoftijzer 2009* i *Pitoina 2014* wszyscy chorzy charakteryzowali się opornością na terapię RaI. W próbie *Ahmed 2011* dotyczyła ona 89% pacjentów z DTC (autorzy zazaczyli, że u 17 [89%] spośród 19 pacjentów z DTC stwierdzono niską jodochwytność w trakcie terapii RaI, natomiast 11% miało przeciwwskazania do tego leczenia; pozostali pacjenci z tego badania mieli MTC i nie zostali uwzględnieni w niniejszej analizie [15/34; 44%]). Natomiast w badaniach *Gupta-Abramson 2008* i *Kloos 2009* odsetek pacjentów leczonych RaI wynosił odpowiednio 93% i 91% populacji ogółem (w próbach tych również włączano mieszaną populację pacjentów, dlatego można przypuszczać, że w podgrupie z DTC wszyscy lub znaczna większość chorych stosowała wcześniej takie leczenie). W trzech badaniach (*Ahmed 2011*, *Gupta-Abramson 2008* i *Pitoina 2013*) prawie wszyscy pacjenci (91-100%) byli poddani leczeniu chirurgicznemu. Dodatkowo w większości prób 12-20% chorych otrzy-

mywało chemioterapię, a 37% do 50% było poddanych radioterapii. Szczegółowe charakterystyki chorych w badaniach bez grupy kontrolnej zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 23. Wyjściowe charakterystyki chorych w badaniach bez grupy kontrolnej włączonych do oceny efektywności klinicznej sorafenibu.

| Wyjściowa charakterystyka | | Ahmed 2011 | Gupta-Abramson 2008 | Hoftijzer 2009 ^a | Kloos 2009 | Pitoia 2014 |
|--|----------------|---------------------------|-----------------------------|--|---|--------------------------------------|
| Liczba chorych (N) | | 34 | 30 | 31 | 56 | 8 |
| Liczba mężczyzn (%) | | 19 (56%*) | 15 (50%) | 19 (61%) | 31 (55%*) | 4 (50%) |
| Mediana (zakres) wieku [lata] | | 55 (21-78) | średnia: 63 (zakres: 31-89) | 64 (53-82) | PTC _d : 67 (33-90) ^{&} ; PTC _e : 56 (27-76) ^{&} ; non-PTC ^{&} : 61 (44-86) | średnia: 61 (SD: 12) (zakres: 48-73) |
| Stan sprawności ECOG, n (%) | 0. | 21 (62%*) | 19 (63%) | bd. | bd. | bd. |
| | 1. | 13 (38%*) | 11 (37%) | | | |
| Typ histologiczny TC, n (%) | DTC: | 19 (56%*) [^] | 27 (90%)* | 32 (100%) [§] | 52 (93%*) ^{§§} | 8 (100%) |
| | MTC: | 15 (44%*) | 1 (3%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) |
| | ATC: | 0 (%) | 2 (7%) ^{^^} | 0 (0%) | 4 (7%*) | 0 (0%) |
| Rozsiew choroby, n (%) | w. chłonne: | | | bd. | 53 (95%*) | 2 (25%*) |
| | płuca: | | | bd. [§] | 54 (96%*) | 6 (75%*) |
| | kości: | bd. | bd. | bd. [§] | 12 (21%*) | 6 (75%*) |
| | LA/DM: | | | 9 (29%) | bd. | bd. |
| | inne: | | | 6 (19%)* ^{§§§} | 8 (14%)* ^{§§§§} | bd. |
| Status choroby, n (%) | PD | 34 (100%) [†] | 30 (100%) | 32 (100%) | 33 (59%)* ^{††} | 8 (100%) |
| | StD: | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 19 (34%*) | 0 (0%) |
| | nieznany: | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 4 (7%*) | 0 (0%) |
| Wczesniejsze leczenie, n (%) | chirurgia: | 31 (91%*) | 30 (100%) | bd. | bd. | 8 (100%) |
| | terapia Ral: | 17/19 (89%*) [#] | 28 (93%) | 31 (100%) | 52 (91%*) | 8 (100%) |
| | radioterapia: | bd. | 11 (37%) | 15 (47%) | 26 (46%*) | 4 (50%*) |
| | chemioterapia: | 4 (12%*) | 5 (17%) | bd. | 11 (20%*) | bd. |
| | inne: | bd. | 0 (0%) ^{###} | bd. | 21 (38%*) | 2 (25%*) |
| Mediana skumulowanej aktywności Ral (zakres) [mCi] | | bd. | bd. | 15,2 (3,7-30,0) [@] (włącznie chorzy: n = 32) | bd. | średnia (SD): 810 (312) |

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
^a dane z dodatkowej publikacji *Schneider 2012*, prezentującej wyniki uaktualnionej analizy dla 31 chorych, którzy rozpoczęli leczenie sorafenibem; w publikacji źródłowej *Hoftijzer 2009* przedstawiono charakterystyki dla populacji włączonej do badania (N = 32), które były zbliżone do populacji poddanej leczeniu;
[&] przedstawiono dane odpowiednio dla docelowej kohorty chorych z PTC (PTC_d: n = 19), oraz dla kohorty eksploracyjnej, z podziałem na pacjentów z PTC (PTC_e: n = 22) i pacjentów z innym typem raka tarczycy (non-PTC: n = 15);
[^] w tym 2/19 (11%) chorych z niskozróżnicowanym rakiem tarczycy;
^{^^} ATC lub niskozróżnicowany rak tarczycy;
[§] w tym 2/32 (6%) chorych z niskozróżnicowanym rakiem tarczycy;
^{§§} w tym 2/52 (4%) chorych z niskozróżnicowanym pęcherzykowym rakiem tarczycy;
[§] w publikacji źródłowej *Hoftijzer 2009* podano, że większość włączonych pacjentów (30/32 [94%]) miała przerzuty w płucach, a u 14/32 (44%) stwierdzono przerzuty w kościach;
^{§§} w tym wyłącznie tarczycy i inne umiejscowienie przerzutów;
^{§§§} narządy wewnętrzne: wątroba, nerki lub nadnercza;
[†] w tym u 28 (82%) chorych stwierdzono progresję radiologiczną, a u 6 (18%) progresję biochemiczną (zwiększenie stężenia Tg o 25%);
^{††} w tym u 28 (85%) chorych stwierdzono progresję wg RECIST1, a u 5 (15%) progresję objawów;
[#] podano odsetek w przeliczeniu na liczbę chorych z DTC, w obrębie których 17 miało obniżoną jodochwytność podczas leczenia Ral (chorzy z opornością na terapię), 1 miał przeciwskazania do terapii Ral z powodu obniżonej jodochwytności w badaniu diagnostycznym, a u innego chorego przeciwskazaniem były rozległe zmiany w obrębie dróg oddechowych; pozostali chorzy oceniani w badaniu mieli MTC i nie zostali uwzględnieni w analizie;
^{###} dane dotyczą wcześniejszej terapii inhibitorami kinaz;

- ® przedstawiona mediana odnosi się do aktywności Ral stosowanej wcześniej u chorych w liczbie 1-4 podań, nie odpowiada więc całkowitej skumulowanej dawce przedstawionej w pozostałych badaniach, stąd znaczne różnice wartości w porównaniu do pozostałych prób;
- LA miejscowo zaawansowany (ang. *locally advanced*) rak tarczycy, w tym: zmiany w łożu tarczycy (n = 5), szyjnych węzłach chłonnych (n = 4);
- DM przerzuty odległe (ang. *distant metastases*);
- ATC anaplastyczny rak tarczycy (ang. *anaplastic thyroid cancer*);
- MTC rdzeniasty rak tarczycy (ang. *medullary thyroid cancer*)

1.6.3. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

We wszystkich opisywanych badaniach sorafenib stosowano w dawkach zgodnych z zalecanymi w charakterystyce produktu leczniczego. Lek podawano wyjściowo w całkowitej dawce dobowej wynoszącej 800 mg (doustnie 400 mg dwa razy dziennie), z możliwością dostosowania lub czasowego wstrzymania dawki, albo całkowitego przerwania leczenia w zależności od występujących działań niepożądanych (jedynie w próbie *Pitöia 2014* nie podano bezpośrednio tego typu informacji, ale wiadomo, że stosowano redukcję dawki sorafenibu). Modyfikacje schematu leczenia szczegółowo opisano w próbach *Ahmed 2011* i *Kloos 2009*.

Jedynie w badaniu *Hoftijzer 2009* bezpośrednio określono wyjściowy okres leczenia wynoszący 6 miesięcy, po którym następowała pierwsza ocena odpowiedzi na leczenie według RECIST). Po tym czasie pacjenci z całkowitą lub częściową odpowiedzią, albo stabilizacją choroby mogli kontynuować terapię. Podobnie w przypadku próby *Ahmed 2011* chorzy z co najmniej stabilną chorobą po 12 miesiącach mogli nadal przyjmować sorafenib. W efekcie w obu tych próbach mediany czasu trwania leczenia wynosiły odpowiednio 15 miesięcy (w momencie uaktualnionej analizy w *Hoftijzer 2009*) i 16,5 miesiąca (*Ahmed 2011*). W pozostałych badaniach leczenie kontynuowano przez czas o medianie wynoszącej 6,8 miesiąca (*Gupta-Abramson 2008*) lub średnio przez 12 miesięcy (*Pitöia 2014*); natomiast w próbie *Kloos 2009* mediany czasu trwania leczenia, w zależności od wyróżnionej podgrupy wynosiły od 11 do 22 miesięcy.

Autorzy badań *Ahmed 2011*, *Gupta-Abramson 2008* i *Hoftijzer 2009* podali informacje o dodatkowym leczeniu, które obejmowało leczenie hormonalne stosowane w celu utrzymania wymaganego stężenia T₄ i/lub TSH, a także leki w celu kontroli określonych działań niepożądanych. W próbach *Gupta-Abramson 2008* i *Hoftijzer 2009* w przypadku utraty masy ciała chorzy otrzymywali zalecenia dietetyczne i suplementację diety (oraz megestrol celem poprawy łaknienia dodatkowo w pierwszej próbie). Ponadto w badaniach tych stosowano odpowiednie leczenie w przypadku wystąpienia HFSR (*Gupta-Abramson 2008*) i nadciśnienie tętnicze krwi (*Hoftijzer 2009*). Szczegóły dotyczące procedur medycznych stosowanych w opisywanych badaniach zawiera tabela poniżej.

Tabela 24. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby w badaniach bez grupy kontrolnej włączonych do oceny efektywności klinicznej sorafenibu.

| Badanie | Interwencja | Modyfikacja leczenia | Dodatkowe leczenie/procedury medyczne |
|---------------------|---|---|--|
| Ahmed 2011 | sorafenib , 400 mg 2 × dziennie; terapia mogła być kontynuowana w przypadku uzyskania co najmniej choroby stabilnej wg RECIST w 12. miesiącu leczenia; chorego wykluczano z badania w momencie wystąpienia progresji radiologicznej; mediana czasu trwania leczenia: 16,5 mies. | redukcja dawki do 400 mg/dzień lub 400 mg co drugi dzień w celu kontroli ciężkiej toksyczności; dopuszczano również czasowe wstrzymanie leczenia | <ul style="list-style-type: none"> • tyroksyna (N = 34; 100%) |
| Gupta-Abramson 2008 | sorafenib , doustnie 400 mg 2 × dziennie; mediana czasu trwania leczenia: 6,8 mies.* | dostosowanie dawki lub czasowe wstrzymanie leczenia w celu kontroli toksyczności | <ul style="list-style-type: none"> • leczenie hormonalne⁵ • leki przeciwzapalne w przypadku HFSR • zalecenia dietetyczne i suplementacja w przypadku utraty masy ciała • megestrol (800 mg/dzień) celem poprawy łaknienia (n = 6; 20%*) |
| Hoftijzer 2009 | sorafenib , 400 mg 2 × dziennie, przez 6 miesięcy (26 tyg.), z możliwością kontynuacji u chorych z całkowitą lub częściową odpowiedzią, albo chorobą stabilną wg RECIST do momentu stwierdzenia progresji wg RECIST; mediana (zakres) czasu trwania leczenia: <ul style="list-style-type: none"> • analiza wstępna: 8 (0,1-19,8) mies.* • analiza uaktualniona: 15 (0,1-39) mies.[#] | dostosowanie dawki celu kontroli toksyczności; mediana (zakres) dawki: <ul style="list-style-type: none"> • w 3. i 6. mies.: 600 (200-800) mg/d. • w 12. mies.: 600 (400-800) mg/d. średnia (SD) dawka: <ul style="list-style-type: none"> • w 3. mies.: 671 (198) mg/d. • w 6. mies.: 584 (230) mg/d. • w 12. mies.: 562 (175) mg/d. | <ul style="list-style-type: none"> • terapia zastępcza tyroksyną[^] • po włączeniu: I¹³¹^^ następnie po 3 dniach WBS, 1 dzień później rozpoczęcie leczenia sorafenibem; • suplementacja mineralna, zalecenia dietetyczne, żywienie dojelitowe w przypadku utraty masy ciała • leki obniżające ciśnienie w celu kontroli nadciśnienia tętniczego krwi |
| Kloos 2009 | sorafenib , doustnie 400 mg 2 × dziennie, bez lub z jedzeniem; Leczenie kontynuowano do wystąpienia progresji choroby, nieakceptowanych działań niepożądanych, chorób uniemożliwiających dalszą terapię lub rezygnacji pacjenta; terapię uznawano za całkowicie zakończoną również w przypadku wstrzymania leku na dłużej niż 21 dni; mediana okresu leczenia: PTC – docelowa kohorta (n = 19): 14 mies.; PTC – kohorta eksploracyjna (n = 22): 22 mies.; HTC/FTC (n = 11): 11 mies. | redukcja dawki do 600 mg/dzień lub 400 mg/dzień w celu kontroli toksyczności; możliwy powrót do dawki wyjściowej; czasowe wstrzymanie leczenia w przypadku niehematologicznych AEs związanych z terapią (≥ 3. stopnia lub ≥ 2. stopnia, ale nawracających) lub HFSR ≥ 2. stopnia; wznowienie leczenia w przypadku kontroli objawów do ≤ 1. stopnia | <ul style="list-style-type: none"> • nie sprecyzowano |
| Pitoina 2014 | sorafenib , 400 mg 2 × dziennie; chorego wykluczano z badania w momencie wystąpienia progresji radiologicznej; | nie sprecyzowano | <ul style="list-style-type: none"> • nie sprecyzowano |

| Badanie | Interwencja | Modyfikacja leczenia | Dodatkowe leczenie/procedury medyczne |
|---------|-------------|----------------------|---------------------------------------|
|---------|-------------|----------------------|---------------------------------------|

średni okres leczenia: 12 (SD: 3)
(zakres: 6-16) mies.

- * obliczono na podstawie dostępnych danych;
- ^S wiadomo, że 10/34 (33%) chorych zostało skierowanych do endokrynologa w celu dostosowania schematu terapii hormonalnej z powodu zwiększenia stężenia TSH > 0,10 mU/l;
- [^] wiadomo, że u 11/32 (34%) chorych konieczna była redukcja lub zwiększenie dawki tyroksyny w celu utrzymania wymaganego stężenia T₄ i TSH;
- ^{^^} 7 dni przed podaniem I131 chorym zalecano dietę ubogą w jod, a przez 2 wcześniejsze dni podawano im domięśniowo 0,9 mg rFSH;
- [#] dane przedstawiono w tabeli z wynikami uaktualnionej oceny skuteczności (*Schneider 2012*); w tekście publikacji podano taki sam zakres okresu leczenia – od 0,1 do 39 miesięcy, ale medianę wynoszącą 9,2 miesiąca.

1.6.4. Skuteczność kliniczna

Ocenę skuteczności klinicznej sorafenibu u chorych ze przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym zróżnicowanym rakiem tarczycy (DTC), opornym na leczenie Ral, przeprowadzono na podstawie pięciu badań kohortowych bez grupy kontrolnej: *Ahmed 2011*, *Gupta-Abramson 2008*, *Hoftijzer 2009*, *Kloos 2009* i *Pitoia 2014*. Należy zaznaczyć, że w próbach *Ahmed 2011*, *Gupta-Abramson 2008* i *Kloos 2009* oporność na leczenie Ral dotyczyła 89-93% pacjentów. Pozostałych 7-11% chorych miało przeciwwskazania do takiego leczenia z powodu obniżonej jodochwytności w badaniu diagnostycznym lub nie otrzymało terapii Ral z innych przyczyn (zatem w tym zakresie odsetków populacje włączonych badań nie spełniają kryteriów populacji docelowej niniejszego raportu).

W niniejszym raporcie uwzględniano dane dotyczące wyłącznie pacjentów z wysokozróżnicowanym rakiem tarczycy (DTC, w tym FTC, PTC lub HTC) i we włączonych badaniach przedstawiono takie dane dla przynajmniej jednego punktu końcowego oceny skuteczności. W próbie *Kloos 2009* przedstawiano dane dla podgrup pacjentów z PTC nieleczonych (n = 33) i leczonych chemioterapią (n = 8), chorych z FTC lub HTC (n = 11), a także pacjentów z anaplastycznym rakiem tarczycy (n = 4). W celu zachowania przejrzystości analizy, gdy było to możliwe (w przypadku dychotomicznych punktów końcowych), przedstawiano dane dla pierwszych trzech podgrup wyróżniając jedną grupę 52 pacjentów z DTC.

W badaniach *Ahmed 2011*, *Gupta-Abramson 2008*, *Kloos 2009* i *Pitoia 2014* ocenę skuteczności wykonywano w obrębie pacjentów otrzymujących ≥ 1 dawkę leku, łącznie 106 chorych z DTC. W przypadku próby *Hoftijzer 2009* w publikacji źródłowej (*Hoftijzer 2009*) przedstawiono wyniki wstępnej analizy (po okresie leczenia o medianie 8 miesięcy i medianie obserwacji 15,8 miesiąca) obejmującej wszystkich włączonych pacjentów (N = 32), natomiast w dodatkowej publikacji *Schneider 2012* zamieszczono wyniki uaktualnionej analizy (mediana okresu leczenia 15 miesięcy, mediana obserwacji 25 miesięcy) w populacji *per-protocol* obejmującej 26 pacjentów, którzy otrzymywali leczenie przez co najmniej 6 miesięcy (do momentu oceny odpowiedzi radiologicznej).

1.6.4.1. Odpowiedź obiektywna na leczenie

Autorzy wszystkich badań oceniali odpowiedź radiologiczną na leczenie według kryteriów RECIST. Dane dotyczące częstości występowania poszczególnych rodzajów tej odpowiedzi zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 25. Odpowiedź obiektywna na leczenie u chorych w badaniach bez grupy kontrolnej.

| Badanie | Okres leczenia | N | ORR | CR | PR | StD | PD | NA | CB ¹ | DCR |
|---|-------------------------------------|---|-----------------------|----------|----------------------------------|--|----------------------|----------|----------------------------|--------------------------------|
| | | | | | | n/N (%) | | | | |
| Ahmed 2011 | 6 mies. | 19* | 3* (16%) | 0 (0%) | 3 (16%)* [§] | 13 (68%)* [§] | 0 (0%) | bd. | 16 (84%)* | bd. |
| | 12 mies. | bd. | bd. (18%) | 0 (0%) | bd. (18%) | bd. | bd. | bd. | bd. | bd. |
| Populacja ogółem | | | | | | | | | | |
| Gupta-Abramson 2008 | ≥ 4 mies. ^{§§} | 30 | 7 (23%)* | 0 (0%) | 7 (23%) (10%; 42% [§]) | 16 (53% ^{§§}) (34%; 72% [§]) | 2 (3%) ^{§§} | 5 (17%*) | 23 (77%) | bd. |
| | ≥ 4 mies. ^{§§} | 27 | 7 (26%)* | 0 (0%) | 7 (26%)* | 15 (56%)* | 0 (0%) | 5 (19%*) | 22 (81%)* | bd. |
| Populacja ogółem | | | | | | | | | | |
| Hoftijzer 2009 (Hoftijzer 2009, Schneider 2012) | 6 mies. | 32 | 8 (25%)* | 0 (0%) | 8 (25%) | 11 (34%) | 7 (22%) | 6 (19%*) | 19 (59%) | bd. |
| | 6 mies. | Chorzy z przerzutami w kościach | | | | | | | | |
| | | 14 | 3 (21%)* | 0 (0%) | 3 (21%*) | 4 (29%*) | 7 (50%*) | bd. | 7 (50%*) | bd. |
| | | Chorzy bez przerzutów w kościach | | | | | | | | |
| 18* | 5 (28%)* | 0 (0%) | 5 (28%*) | 7 (39%*) | 0 (0%) | bd. | 12 (67%*) | bd. | | |
| Populacja per-protocol | | | | | | | | | | |
| | mediana (zakres): 15 (0,1-39) mies. | 26 | 8 (31%)* [^] | 0 (0%) | 8 (31%)* ^{^^} | 3 (12%)* ^{^^^} | 15 (58%) | 5 (16%)* | 11 (42%)* ^{&} | 7 (27%)* ^{&&} |
| Kloos 2009 | bd. | 52* | 6 (12%) | 0 (0%) | 6 (12%)* [#] | 34 (65%)* ^{##} | 6 (12%)* | bd. | 40 (77%)* | bd. |
| Pitoia 2014 | średnia (zakres): 12 (6-16) | 8 | 1 (12,5%)* | 0 (0%) | 1 (12,5%) | 5 (62,5%) | 2 (25%) | bd. | 6 (75%)* | bd. |

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
¹ korzyść kliniczna (ang. *clinical benefit*) zdefiniowana jako suma PR i StD;
[§] dane odczytano z wykresu;
^{§§} ocenę wykonywano 4 miesiące po rozpoczęciu leczenia u ostatniego włączonego pacjenta;
[§] 95% przedział ufności;
^{§§} z wykresu w przedstawionego w publikacji odczytano, że 1 przypadek StD odnotowano u pacjenta z MTC, a oba przypadki progresji u pacjentów z ATC;
[^] mediana (zakres) czasu utrzymywania się odpowiedzi na leczenie wynosiła 29,6 (3-33) miesiąca;
^{^^} wszystkie przypadki PR wystąpiły w trakcie pierwszych 6 miesięcy leczenia;
^{^^^} mediana (zakres) czasu utrzymywania się StD wynosiła 26,5 (3-38) miesiąca;
[&] PR i StD utrzymujące się przez ≥ 6 miesięcy; zgodnie z informacjami z głównej publikacji badania (Hoftijzer 2009) przyjęto, że były to dane dotyczące korzyści klinicznej;
^{&&} nie podano bezpośrednio definicji kontroli choroby (DCR, z ang. *disease control rate*);

- # PR odnotowano wyłącznie u chorych z PTC (n = 41); mediana (zakres) czasu do wystąpienia PR u chorych nieleczonych chemioterapią (n = 33): 12 (2-12) mies., u chorych leczonych chemioterapią (n = 8): 20 (bd.) mies.; mediana (zakres) czasu trwania PR odpowiednio: 9 (6-14) mies. i 6 (bd.) mies.;
- ## u 29 (56%) chorych StD utrzymywała się przez ≥ 6 miesięcy;
- NA brak możliwości oceny (z ang. *not available*).

Częstość występowania ORR wynosiła od 12% w próbie *Kloos 2009* do 26% w badaniu *Gupta-Abramson 2008* i składały się na nią wyłącznie przypadki częściowej odpowiedzi, którą obserwowano u 12-26% pacjentów. Najczęstszą kategorią odpowiedzi była StD, występująca u 34-68% leczonych. Odsetek korzyści klinicznej, stanowiącej sumę PR i StD wyniósł od 59% (po 6 miesiącach w badaniu *Hoftijzer 2009*) do 84% (po 6 miesiącach w próbie *Ahmed 2011*). W większości badań progresja wystąpiła u 12-25% pacjentów, jedynie w badaniach *Ahmed 2011* (po 6 miesiącach leczenia) i *Gupta-Abramson 2008* (po co najmniej 4 miesiącach) nie odnotowano takiego zdarzenia u chorych z DTC.

Ponadto autorzy badania *Hoftijzer 2009* po pierwszych 6 miesiącach leczenia zaobserwowali istotnie większą częstość występowania progresji choroby u pacjentów z przerzutami w kościach w porównaniu do chorych bez takich przerzutów ($p = 0,005$). Z kolei nie zaobserwowali oni istotnego wpływu płci ($p = 0,593$) i wieku chorych ($p = 0,172$), wyjściowego stadium zaawansowania nowotworu w klasyfikacji TNM ($p = 0,488$), typu histologicznego nowotworu ($p = 0,614$) i obecności mutacji BRAF^{V600E} ($p = 0,760$) na odpowiedź radiologiczną na leczenie sorafenibem.

W momencie uaktualnionej analizy w badaniu *Hoftijzer 2009* częstość występowania StD była mniejsza (12%) niż w analizie wstępnej (34%), a progresji choroby większa – odpowiednio 58% i 22%. Natomiast nie zaobserwowano zmian w ocenie częściowej odpowiedzi (która występowała u 8 chorych w przypadku obu analiz). Korzyść kliniczną raportowano zatem u 42% pacjentów. Zaznaczono przy tym, że u 4 (50%) chorych z PR i u 3 (100%) chorych z StD odpowiedzi te utrzymywały się w momencie odcięcia danych dla drugiej analizy. Podano także, że kontrolę choroby (DCR) uzyskano u 7 (27%) pacjentów (nie przedstawiono definicji tej odpowiedzi).

1.6.4.2. Odpowiedź na leczenie na podstawie stężenia Tg

Tyreoglobulina (Tg) jest markerem nowotworowym służącym do oceny odpowiedzi biochemicznej na leczenie u chorych z DTC. Definicje dotyczące częstości występowania tej odpowiedzi przedstawiono w badaniach *Ahmed 2011*, *Gupta-Abramson 2008* i *Kloos 2009*, przy czym w pierwszej z tych prób dane liczbowe prezentowano łącznie dla chorych z DTC lub z pacjentów MTC (którzy nie spełniali kryteriów włączenia w raporcie, a odpowiedź biochemiczną oceniano u nich na podstawie stężenia kalcytoniny i CEA). Szczegóły dotyczące odpowiedzi na leczenie w ocenie stężenia Tg w surowicy zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 26. Odpowiedź na leczenie na podstawie stężenia Tg w badaniach bez grupy kontrolnej.

| Badanie | Punkt końcowy | Definicja | Liczba chorych (N) | n/N (%) |
|--------------------------------|------------------------|--|--------------------|------------------|
| <i>Ahmed 2011</i> [§] | | całkowita odpowiedź (brak definicji) + częściowa odpowiedź (↓ stężenia Tg o > 25%) | 19 ^{§#} | ND ^{§#} |
| <i>Gupta-Abramson 2008</i> | Odpowiedź biochemiczna | ↓ stężenia Tg średnio o 70% w okresie pierwszych 4 miesięcy leczenia | 19 [^] | 17 (95%) |
| <i>Kloos 2009</i> | | ↓ stężenia Tg o > 25% w 2 testach w odstępie 8 tygodni | 33 | 18 (55%)* |

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[§] nie przedstawiono danych osobno dla chorych z DTC; zaprezentowano dane dotyczące odpowiedzi biochemicznej w populacji ogółem – chorych z DTC (n = 19) lub z MTC (n = 15), dlatego nie zostały uwzględnione w raporcie;

[#] podano jedynie, że u chorych z DTC odnotowano zmniejszenie średniego stężenia Tg po 3 miesiącach, które powróciło do wartości wyjściowych po 9 miesiącach; kolejne zmniejszenie stężenia Tg w 12. i 15. miesiącu odnotowano jedynie u pacjentów z częściową odpowiedzią lub stabilną chorobą wg RECIST, którzy kontynuowali leczenie sorafenibem;

[^] chorzy z dostępnymi danymi dotyczącymi stężenia Tg w surowicy.

Odpowiedź biochemiczną na leczenie odnotowano u 55% pacjentów w badaniu *Kloos 2009* oraz u 95% pacjentów w próbie *Gupta-Abramson 2008* (w drugiej próbie zaznaczono, że redukcja stężenia Tg w surowicy wyniosła średnio 70% w okresie pierwszych 4 miesięcy terapii).

Ponadto w badaniu *Hoftijzer 2009* oceniano zmiany stężenia Tg w trakcie leczenia sorafenibem i po 6 miesiącach w porównaniu z wartościami początkowymi odnotowano zmniejszenie wartości tego parametru o medianie -16 (zakres od -2746 do 17836) µg/l. Zaznaczono przy tym, że *nadir* stężenia Tg (mediana 29 [zakres: 0,5-7634] µg/l) odnotowano po okresie o medianie 3 (zakres: 0-5) miesięcy. Autorzy podali dodatkowo, że zmiany stężenia Tg odzwierciedlały odpowiedź radiologiczną na leczenie – u pacjentów z PR obserwowano redukcję, a u chorych z StD i PR zwiększenie stężenia analizowanego markera nowotworowego. Natomiast w próbie *Pitoia 2014* wyjściowe stężenie Tg uległo redukcji średnio o 50%. (patrz Tabela 27).

 Tabela 27. Zmiana stężenia Tg w trakcie leczenia w badaniach *Hoftijzer 2009* i *Pitoia 2014*.

| Badanie | Okres leczenia | Populacja/ podgrupa | N | Mediana (zakres) stężenia Tg [µg/l] | | Mediana (zakres) zmiany |
|---|--|------------------------|----|-------------------------------------|----------------------------|--|
| | | | | w.p. | w.k. | |
| <i>Hoftijzer 2009</i> (<i>Hoftijzer 2009</i> , <i>Schneider 2012</i>) | 6 mies. | populacja ogółem | 32 | 77 (4,4-8570) | 46 (0,9-19500) (n = 22) | -16 (od -2746 do 17836) |
| | | chorzy z CR | 0 | - | - | - |
| | mediana: 15 (zakres: 0,1-39) mies. | chorzy z PR | 8 | 50 (4,5-3126) | 19 (0,9-1894) | -24 (od -2746 do 2,6) |
| | | chorzy z StD | 3 | 41 (2-1817) | 94 (14-4140) | 19 (od -60,8 do 3724) |
| | | chorzy z PD | 15 | 382 (26,5-8570) | 373 (38-89400) | 49 (-5320 do 87736) |
| <i>Pitoia 2014</i> | średnia (zakres): 12 (6-16) | chorzy z DTC | 8 | bd. | bd. | średnia zmiana procentowa (SD): -50 (23) |

1.6.4.3. Przeżycie całkowite

Przeżycie całkowite (OS) oceniano w badaniach *Ahmed 2011* i *Kloos 2009*. Dane dotyczące tego punktu końcowego przedstawiono także w publikacji *Schneider 2012* prezentującej uaktualnione wyniki badania *Hoftijzer 2009* (nie przedstawiono danych dotyczących OS w publikacji źródłowej tego badania). Ponieważ przeżycie całkowite nie stanowiło I-rzędowego punktu końcowego w opisywanych badaniach (I-rzędowy punkt końcowy stanowił odsetek chorych z radiologiczną odpowiedzią na leczenie, dla którego oszacowana była liczebność populacji docelowej), wyniki przedstawiono na końcu analizy skuteczności. Wszelkie dane dotyczące analizy przeżycia całkowitego zawiera tabela poniżej.

Tabela 28. Przeżycie całkowite u chorych w badaniach bez grupy kontrolnej.

| Badanie | Mediana (zakres) okresu obserwacji | N | Mediana OS (95% CI) [mies.] | 12-mies. OS (95% CI) | 24-mies. OS (95% CI) |
|--|---------------------------------------|-----|-----------------------------|----------------------|----------------------|
| <i>Ahmed 2011</i> | 19 (bd.) mies. | 19 | nie osiągnięto | 79% (bd.) | 72% (bd.) |
| <i>Hoftijzer 2009</i> (<i>Schneider 2012</i>) | populacja <i>per-protocol</i> | 26 | 34,5 (19; 50) | bd. | bd. |
| | chorzy z BM | bd. | 23 (20; 26) | bd. | bd. |
| | chorzy bez BM | bd. | nie osiągnięto | bd. | bd. |
| <i>Kloos 2009</i> | chorzy z PTC nieleczeni chemioterapią | 33 | 23 (18; 34) | 87% (75%; 99%) | bd. |
| | chorzy z PTC leczeni chemioterapią | bd. | 8 | 37,5 (4; 42,5) | 63% (29%; 96%) |
| | chorzy z FTC lub HTC | 11 | 24,2 (11; 37,5) | 64% (38%; 90%) | bd. |

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
BM przerzuty w kościach (z ang. *bone metastases*).

Najdłuższą medianę OS, wynoszącą 37,5 miesiąca, odnotowano u chorych z PTC leczonych wcześniej chemioterapią w próbie *Kloos 2 009*. Pacjenci w pozostałych dwóch podgrupach tego badania uzyskali przeżycie całkowite o medianie wynoszącej 23-24,2 miesiąca. W badaniu *Hoftijzer 2009* w uaktualnionej analizie (publikacja *Schneider 2012*) mediana przeżycia całkowitego wyniosła 34,5 miesiąca. Natomiast w próbie *Ahmed 2011* okres obserwacji był zbyt krótki do oszacowania mediany OS.

Dodatkowo autorzy badania *Hoftijzer 2009* zaobserwowali gorsze przeżycie całkowite pacjentów z przerzutami w kościach w porównaniu do populacji ogółem, podczas gdy u pacjentów bez zmian w kośćcu nie było możliwe oszacowanie mediany OS (co może świadczyć o lepszym przeżyciu w tej podgrupie).

W próbie *Ahmed 2011* odsetek 12-miesięcznego przeżycia wynosił 79%, oraz od 63% do 87% w zależności od analizowanej podgrupy pacjentów w badaniu *Kloos 2009*. Ponadto w pierwszej próbie 72% chorych uzyskało 24-miesięczne przeżycie.

1.6.4.4. Przeżycie wolne od progresji choroby

W większości badań (*Ahmed 2011, Gupta-Abramson 2008, Hoftijzer 2009, Kloos 2009*) oceniano przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), definiowane jako czas od rozpoczęcia leczenia do progresji lub zgonu (*Ahmed 2011, Gupta-Abramson 2008*) lub wyłącznie progresji (*Hoftijzer 2009*). Ponieważ przeżycie wolne od progresji choroby nie stanowiło I-rzędowego punktu końcowego w opisywanych badaniach (I-rzędowy punkt końcowy stanowił odsetek chorych z radiologiczną odpowiedzią na leczenie, dla którego oszacowana była liczebność populacji docelowej), wyniki przedstawiono na końcu analizy skuteczności. Wszelkie dane dotyczące analizy przeżycia całkowitego zawiera tabela poniżej. Dane dotyczące oceny PFS zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 29. Przeżycie wolne od progresji choroby u chorych w badaniach bez grupy kontrolnej.

| Badanie | Mediana (zakres) okresu obserwacji | N | Mediana PFS (95% CI) [mies.] | 12-mies. PFS (95% CI) | 24-mies. PFS (95% CI) |
|--|---------------------------------------|----------------------|------------------------------|-----------------------|-----------------------|
| <i>Ahmed 2011</i> | 19 (bd.) mies. | 19 | nie osiągnięto | 68% (bd.) | 62% (bd.) |
| <i>Gupta-Abramson 2008</i> | bd. | 27 | 21,0* (bd.) | bd. | bd. |
| <i>Hoftijzer 2009 (Hoftijzer 2009, Schneider 2012)</i> | populacja ogółem | wstępna analiza: 32 | 14,5 (11,8; 17)* | bd. | bd. |
| | chorzy z BM | 15,8 (7-20) | 11,8 (8; 15,5)* | bd. | bd. |
| | chorzy bez BM | mies.* 18* | 17,3 (14,5; 20)* | bd. | bd. |
| | populacja <i>per-protocol</i> | uaktualniona 26 | 18 (7; 29) | bd. | bd. |
| | chorzy z BM | analiza: 25 (3,5-39) | bd. | 12^ | bd. |
| | chorzy bez BM | mies. bd. | 20 (13; 27) | bd. | bd. |
| <i>Kloos 2009</i> | chorzy z PTC nieleczeni chemioterapią | 33 | 16 (8; 27,5) | 59% (40%; 78%) | bd. |
| | chorzy z PTC leczeni chemioterapią | bd. | 10 (4; 28) | 47% (10%; 83%) | bd. |
| | chorzy z HTC lub FTC | 11 | 4,5 (2; 16) | 30% (5%; 55%) | bd. |

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ w momencie analizy nie było możliwe oszacowanie 95% przedziału ze względu na zbyt małą liczbę zdarzeń; autorzy zaznaczyli, że badanie nie było zaprojektowane w celu oszacowania PFS;

BM przerzuty w kościach (z ang. *bone metastases*).

W zależności od badania mediany PFS wynosiły od 14,5 miesięcy w momencie wstępnej analizy i 18 miesięcy w momencie uaktualnionej analizy w badaniu *Hoftijzer 2009* do 21,0 miesięcy w badaniu *Gupta-Abramson 2008*. Z kolei w badaniu *Ahmed 2011* okres obserwacji był zbyt krótki do oszacowania mediany PFS, podobnie jak w przypadku analizy przeżycia całkowitego.

W przypadku analizy w podgrupach badania *Kloos 2009* u chorych z PTC niepoddanych chemioterapii mediana PFS wyniosła 16 miesięcy, podczas gdy u pacjentów z tym samym typem zróżnicowanego raka tarczycy otrzymujących sorafenib po zastosowaniu takiego leczenia była równa 10 miesięcy.

Najkrótszą medianą PFS (4,5 miesiąca) odznaczali się chorzy z HTC lub FTC (przy czym liczebność pacjentów z tymi typami raka tarczycy była niska). Autorzy badania *Hoftijzer 2009* we wstępnej analizie wykazali istotnie gorszą medianę PFS u pacjentów z przerzutami w kościach niż u chorych bez zmian w kościach, odpowiednio 11,8 i 17,3 miesiąca ($p = 0,046$). Wnioskowanie to potwierdzono w uaktualnionej analizie, odpowiednio mediany PFS 12 i 20 miesięcy.

1.6.5. Bezpieczeństwo

Autorzy wszystkich badań bez grupy kontrolnej (*Ahmed 2011, Gupta-Abramson 2008, Hoftijzer 2009, Kloos 2009, Pitoia 2014*) przedstawili ocenę bezpieczeństwa stosowania sorafenibu u chorych z rakiem tarczycy, opornym na leczenie radioaktywnym jodem (Ral). W próbach *Ahmed 2011, Gupta-Abramson 2008* i *Kloos 2009* dane przedstawiono łącznie dla różnych typów raka tarczycy, przy czym większość (56-93%) ocenianych populacji stanowili chorzy z DTC. Nie stanowi to znaczącego ograniczenia ponieważ typ histologiczny raka tarczycy nie jest czynnikiem wpływającym na bezpieczeństwo leczenia.

Ocenę bezpieczeństwa wykonywano w obrębie chorych otrzymujących ≥ 1 dawkę sorafenibu. Należy zaznaczyć, że w przypadku próby *Hoftijzer 2009* w niniejszej analizie przedstawiono dane z dodatkowej publikacji *Schneider 2012*, prezentującej wyniki uaktualnionej analizy obejmującej pacjentów poddanych leczeniu ($N = 31$) (podejście podobne jak w pozostałych próbach); nie zaprezentowano danych z publikacji źródłowej, gdyż dotyczyły wstępnej analizy z krótszego okresu leczenia i dodatkowo były przedstawione dla całej włączonej populacji, niezależnie od rozpoczęcia przez chorego terapii ($N = 32$).

1.6.5.1. Zgony

W trzech badaniach, *Ahmed 2011, Gupta-Abramson 2009* i *Kloos 2009*, podano informacje o zgonach. W pierwszej próbie odnotowano 2/34 (6%) zgony w trakcie leczenia sorafenibem, a w drugiej – zgon pacjenta (1/30 [3%]) z powodu niewydolności wątroby (odnotowany 12 tygodni po stwierdzeniu u niego zwiększonych wartości testów wątrobowych 3-4. stopnia w 8. tygodniu leczenia; nie stwierdzono związku zgonu z leczeniem). Natomiast w próbie *Kloos 2009* raportowano 4/56 (7%) zgony, w tym 1 z powodu ostrej białaczki szpikowej, zapalenia płuc na tle zakażenia grzybem *Aspergillus* oraz złamania biodra spowodowanego wypadkiem. Ostatni przypadek zgonu (nagle) odnotowano w 21. miesiącu badania (pomimo redukcji dawki leku z powodu HFSR; związek zgonu z leczeniem był mało prawdopodobny).

1.6.5.2. Przerwanie lub modyfikacja leczenia z powodu działań niepożądanych

Poniższa tabela zawiera dane dotyczące liczby i odsetka pacjentów, u których przerwano leczenie z powodu działań niepożądanych (AEs) oraz u których konieczne było czasowe wstrzymanie lub redukcja dawki leku z powodu toksyczności. Dane na ten temat przedstawiono we wszystkich analizowanych badaniach bez grupy kontrolnej.

Tabela 30. Liczba i odsetek chorych, u których przerwano leczenie lub była konieczna modyfikacja leczenia z powodu działań niepożądanych w badaniach bez grupy kontrolnej.

| Badanie | N | Przerwanie leczenia z powodu AEs | Czasowe wstrzymanie leczenia z powodu AEs | Redukcja dawki leku z powodu AEs | Czas do redukcji dawki leku [mies.] |
|------------------------------------|----|----------------------------------|---|----------------------------------|--|
| Ahmed 2011 | 34 | 2 (6%*) | 28* (82%) | 27*/^ (79%) | mediana: 0,5* średnia: 1,2* |
| Gupta-Abramson 2008 | 30 | 6 (20%) | 19 (63%)^^ | 14 (47%) | bd. |
| Hoftijzer 2009 (Schneider 2012) | 31 | 10 (32%*)# | bd. | 18 (58%) | bd. |
| Kloos 2009 | 56 | bd. | bd. | 29* (52%) | mediana: od 1,5 do 4,5 (zakres: 0,5-26) [§] |
| Pitoia 2014 | 8 | 1 (12,5%*) ^{§§} | bd. | 4 (50,0%)* | bd. |

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

w tym u 7 pacjentów przerwano leczenie z powodu AEs związanych z sorafenibem;

^ dane dotyczą chorych, u których zmniejszono dawkę do 400 mg/dzień; spośród nich u 33% (9/27) konieczna była dalsza redukcja dawki leku do 400 mg co drugi dzień;

^^ leczenie przerywano najczęściej na okres od 1 dnia do 2 tygodni (poza jednym pacjentem, u którego konieczne było wstrzymanie leczenia na okres 3 tygodni z powodu bólu mięśniowo-szkieletowego);

§ chorzy z PTC z docelowej kohorty (n = 19): mediana 1,5 mies.; kohorta eksploracyjna (n = 37): chorzy z PTC (n = 22): mediana 4,5 mies.; chorzy z HTC lub FTC (n = 11): mediana: 1,7 mies.; dla 4 chorych dane na ten temat nie były dostępne;

§§ leczenie przerwano po 9 miesiącach u pacjentki z niewydolnością serca prawdopodobnie związaną z sorafenibem; po 5 miesiącach od ostatniej dawki leku nastąpił u niej nagły zgon.

Odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu AEs wynosił 12,5-20% w próbach *Gupta-Abramson 2008*, *Hoftijzer 2009* i *Pitoia 2014*, oraz 6% w próbie *Ahmed 2011*. Modyfikacja terapii w postaci czasowego wstrzymania podawania sorafenibu była konieczna u 63% i 82% chorych odpowiednio w próbach *Ahmed 2011* i *Gupta-Abramson 2008*. Natomiast u 47-79% osób leczonych w poszczególnych badaniach zastosowano redukcję dawki tego leku. W próbie *Ahmed 2011* podano, że mediana czasu do zmniejszenia dawki sorafenibu wynosiła 0,5 miesiąca, a w badaniu *Kloos 2009* była równa od 1,5 do 4,5 miesiąca, w zależności od podgrupy.

1.6.5.3. Poszczególne działania niepożądane

W niniejszym podrozdziale przedstawiono dane dotyczące częstości występowania działań niepożądanych (AEs) ogółem oraz 3. lub 4. stopniu ciężkości, wyróżniając te, które występowały w przynajmniej jednym z badań. Ze względu na dużą liczbę działań niepożądanych wyróżniono także zbiorczą

kategorię „*AEs występujących w 1 badaniu*”. Szczegółowe dane liczbowe dotyczące działań niepożądanych obserwowanych u pacjentów w badaniach bez grupy kontrolnej zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 31. Działania niepożądane ogółem i 3. lub 4. stopniu ciężkości występujące u chorych w badaniach bez grupy kontrolnej.

| Działania niepożądane wg klasyfikacji układów i narządów | | Ahmed 2011 N = 34 | Gupta-Abramson 2008 [§] N = 30 | Hoftijzer 2009 (Schneider 2012) N = 31 | Kloos 2009 ^{§§} N = 56 | Pitoia 2014 N = 8 |
|--|------------------------------------|---|--|---|--|----------------------|
| Działania niepożądane ogółem | | | | | | |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | Zmęczenie | 20 (58,8%) | 19 (63%)* | bd. | 46 (82%)* | 3 (38%*) |
| | Ból głowy | 5 (14,7%) | 2 (7%) | bd. | 9 (16%)* | bd. |
| | Ból pleców | 1 (2,9%) | bd. | bd. | 6 (11%)* | bd. |
| | Gorączka | 2 (5,9%) | 2 (7%) | bd. | bd. | bd. |
| | Zapalenie błon śluzowych | 9 (26,5%) | bd. | 15 (48%) | bd. | 1 (13%*) |
| | <i>AEs występujące w 1 badaniu</i> | uderzenia gorąca (n = 2; 5,9%), objawy grypopodobne (n = 2; 5,9%), przeziębienie (n = 3; 8,8%), ból gardła (n = 5; 14,7%), ból lub skurcze brzucha (n = 13; 38,2%) | zapalenie gardła (17%), zapalenie stawów (20%) | bd. | ból w klatce piersiowej (n = 8*; 14%*), ból (n = 9*; 16%), ból w górnej części czaszki (n = 14*; 25%*), ból kończyn (n = 33*; 59%*), ból brzucha lub odbytu (n = 38* 68%*) | bd. |
| Badania diagnostyczne | Utrata masy ciała | 10 (29,4%) | 18 (60%)* | 18 (58%) | 46 (82%)* | bd. |
| | <i>AEs występujące w 1 badaniu</i> | nieprawidłowa aktywność: lipazy (n = 6; 22,2%), nieprawidłowe wartości współczynnika INR (n = 7; 20,6%), nieprawidłowa aktywność: AST (n = 8; 23,5%), amylazy (n = 10; 29,4%) i ALT (n = 12; 35,3%) | bd. | bd. | bd. | bd. |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | Zaburzenia łąknienia | 10 (29,4%) | 6 (20%)* | bd. | 32 (57%)* | bd. |
| | <i>AEs występujące w 1 badaniu</i> | bd. | hiperglikemia (7%) | hipofosfatemia (n = 11; 35%), hipokalcemia (n = 15; | bd. | bd. |

| Działania niepożądane wg klasyfikacji układów i narządów | | Ahmed 2011 N = 34 | Gupta-Abramson 2008 ⁵ N = 30 | Hoftijzer 2009 (Schneider 2012) N = 31 48%) | Kloos 2009 ⁵⁵ N = 56 | Pitoina 2014 N = 8 |
|--|------------------------------------|---|---|--|--|-----------------------|
| Zaburzenia endokrynologiczne | <i>AEs występujące w 1 badaniu</i> | zwiększenie stężenia TSH (n = 4; 11,8%) | bd. | niedoczynność tarczycy (n = 8; 26%), niedoczynność przytarczyc (n = 10; 32%) | bd. | bd. |
| Zaburzenia żołądka i jelit | Biegunka | 26 (76,5%) | 24 (80%)* | 16 (52%) | 42 (75%)* | 3 (38%*) |
| | Wzdęcia | 3 (8,8%) | bd. | bd. | 39 (70%)* | bd. |
| | Nudności | 9 (26,5%) | bd. | 3 (10%) | 31 (55%)* | bd. |
| | Wymioty | 6 (17,6%) | bd. | bd. | 10 (18%)* | bd. |
| | Zaparcia | 7 (20,6%) | 2 (7%) | bd. | bd. | bd. |
| | Zaburzenia połykania | 3 (8,8%) | 3 (10%) | bd. | bd. | bd. |
| | Suchość w jamie ustnej | 4 (11,8%) | 5 (17%) | bd. | 3 (5%)* | bd. |
| | <i>AEs występujące w 1 badaniu</i> | niestrawność (n = 4; 11,8%), zapalenie języka (n = 12; 35,3%) | nudności lub wymioty (n = 9; 30%), zapalenie jamy ustnej lub błon śluzowych (n = 14; 47%), niestrawność lub wzdęcia (n = 19; 63%) | bd. | ból języka lub zębów (n = 8*; 14%*), zapalenie jamy ustnej (n = 9*; 16%*), zgaga (n = 22*; 39%*) | bd. |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | Zespół ręka-stopą | 27 (79,4%) | 28 (93%)* | 22 (71%) | 35 (63%)* | 1 (13%*) |
| | Wysypka | bd. | 24 (80%)* | 17 (55%) | 44 (79%)* | 1 (13%*) |
| | Łysienie | 25 (73,5%) | 13 (43%) | 16 (52%) | 44 (79%)* | 1 (13%*) |
| | Świąd | bd. | 4 (13%)* | bd. | 43 (77%)* | bd. |
| | <i>AEs występujące w 1 badaniu</i> | gęstnienie włosów (n = 2; 5,9%), kręcenie włosów | bd. | bd. | rogowiak kolczystokomórkowy (n = 2*; 4%*), owrzodzenie | bd. |

| Działania niepożądane wg klasyfikacji układów i narządów | | Ahmed 2011 N = 34 | Gupta-Abramson 2008 ⁵ N = 30 | Hoftijzer 2009 (Schneider 2012) N = 31 | Kloos 2009 ⁵⁵ N = 56 | Pitöia 2014 N = 8 |
|--|---|---|--|--|--|----------------------|
| | | (n = 3; 8,8%), zmiana koloru włosów (n = 6; 17,6%), zaburzenia dermatologiczne (inne niż zespół ręka-stopą) (n = 30; 88,2%) | | | dzenie skóry (n = 6*; 11%*), brązowe plamy skórne (n = 9*; 16%*), zmiany w obrębie paznokci (n = 33*; 59%*), suchość skóry (n = 47*; 84%*) | |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | Skurcze mięśni | 3 (8,8%) | bd. | bd. | 20 (36%)* | bd. |
| | Ból mięśni | 4 (11,8%) | bd. | bd. | 6 (11%)* | bd. |
| | Ból stawów | 8 (23,5%) | bd. | bd. | 40 (71%)* | bd. |
| | AEs występujące w 1 badaniu | ból kości (n = 5; 14,7%) | ból mięśniowo-szkieletowy (n = 17; 57%) | bd. | bd. | bd. |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | Duszności | 4 (11,8%) | bd. | bd. | 8 (14%)* | bd. |
| | Chrypka | 2 (5,9%) | 6 (20%) | bd. | 4 (7%)* | bd. |
| | Kaszel | 3 (8,8%) | bd. | bd. | 1 (2%)* | bd. |
| | AEs występujące w 1 badaniu | bd. | nieżyt nosa lub zapalenie górnych dróg oddechowych (n = 6; 20%), duszności lub kaszel (n = 8; 27%) | bd. | bd. | bd. |
| Zaburzenia naczyniowe | Nadciśnienie tętnicze krwi | 7 (20,6%) | 13 (43%)* | 13 (42%) | 24 (43%)* | 0 (0%) |
| | Krwioplucie | bd. | 3 (10%) | bd. | 4 (7%)* | bd. |
| | Krwawienie z nosa | bd. | 1 (3%) | bd. | 2 (4%)* | bd. |
| | Zaczerwienienie twarzy (facial erythema/flushing) | 4 (11,8%) | bd. | bd. | 18 (32%)* | bd. |

| Działania niepożądane wg klasyfikacji układów i narządów | | Ahmed 2011 N = 34 | Gupta-Abramson 2008 ⁵ N = 30 | Hoftijzer 2009 (Schneider 2012) N = 31 | Kloos 2009 ⁶⁵ N = 56 | Pitsoia 2014 N = 8 |
|--|------------------------------------|--|--|---|--|-----------------------|
| | <i>AEs występujące w 1 badaniu</i> | krwotok (n = 10; 29,4%) | bd. | bd. | niedrożność żyły siatkówki (n = 2*; 4%*) | bd. |
| Zaburzenia serca | <i>AEs występujące w 1 badaniu</i> | tachykardia (n = 5; 14,7%) | zawał serca (n = 3; 10%) | bd. | migotanie przedsionków lub tachykardia nadkomorowa, palpacje (n = 3*; 5%*) | bd. |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | Niedokrwistość | 2 (5,9%) | bd. | 11 (35%) | bd. | bd. |
| | <i>AEs występujące w 1 badaniu</i> | nieprawidłowe stężenie Hb, nieprawidłowa liczba neutrofilów (n = 6; 17,6%), płytek krwi (n = 8; 23,5%) i białych krwinek (n = 14; 41,2%) | bd. | leukopenia (n = 7; 23%), trombocytopenia (n = 9; 29%) | bd. | bd. |
| Zaburzenia układu nerwowego | Neuropatia | 4 (11,8%) | bd. | bd. | 12 (21%)* | bd. |
| | Zawroty głowy | 1 (2,9%) | bd. | bd. | 7 (13%)* | bd. |
| | <i>AEs występujące w 1 badaniu</i> | bd. | neuropatia lub parestezja (n = 6; 20%) | bd. | zaburzenia smaku (n = 12*; 21%*) | bd. |
| Zaburzenia psychiczne | Niepokój | 1 (2,9%) | bd. | bd. | 1 (2%*) | bd. |
| | <i>AEs występujące w 1 badaniu</i> | bezsenna (n = 2; 5,9%), depresja (n = 6; 17,6%) | zaburzenia snu lub niepokój (n = 3*; 10%*), depresja lub zmiany nastrojów (n = 9; 30%) | bd. | bd. | bd. |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | <i>AEs występujące w 1 badaniu</i> | nieprawidłowe stężenie bilirubiny (n = 13; 38,2%) | zwiększone wartości testów wątrobowych (n = 4*; 13%*) | bd. | bd. | bd. |
| Zakażenia i zakażenia pasożytnicze | Zakażenia | 23 (67,6%) | bd. | bd. | 3 (5%)* | bd. |
| | <i>AEs występujące w 1 badaniu</i> | bd. | bd. | bd. | ropień (n = 2*; 4%*) | bd. |

| Działania niepożądane wg klasyfikacji układow i narządów | | Ahmed 2011 N = 34 | Gupta-Abramson 2008 ⁵ N = 30 | Hoftijzer 2009 (Schneider 2012) N = 31 | Kloos 2009 ⁵⁵ N = 56 | Pitoina 2014 N = 8 |
|--|------------------------------------|--|---|--|--|-----------------------|
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | <i>AEs występujące w 1 badaniu</i> | nieprawidłowe stężenie kreatyniny (n = 4; 11,8%) | bd. | bd. | bd. | bd. |
| Zaburzenia układu immunologicznego | <i>AEs występujące w 1 badaniu</i> | nadwrażliwość na lek (n = 4; 11,8%) | bd. | bd. | bd. | bd. |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi | <i>AEs występujące w 1 badaniu</i> | bd. | bd. | bd. | zaburzenia miesiączki (n = 2*; 4%*) | bd. |
| Działania niepożądane 3. lub 4. stopnia ciężkości | | | | | | |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | Zmęczenie | 3 (8,8%) | 1 (3%) | bd. | 9 (16%)* | bd. |
| | Zapalenie błon śluzowych | 3 (8,8%) | bd. | 3 (n = 3; 10%*) | bd. | bd. |
| | <i>AEs występujące w 1 badaniu</i> | ból głowy, ból w nadbrzuszu, gorączka neutropeniczna (po: n = 1; 2,9%) | bd. | bd. | ból pleców, ból (n = 2; 4%), ból w klatce piersiowej (n = 4; 7%*); ból w górnej części czaszki, omdlenie (n = 1; 2%*) | bd. |
| Badania diagnostyczne | Utrata masy ciała | bd. | 3 (10%) | 3 (10%*) | 3 (5%)* | bd. |
| | <i>AEs występujące w 1 badaniu</i> | nieprawidłowa aktywność: ALT (n = 1; 2,9%), amylazy (n = 6; 17,6%), lipazy (n = 6; 11,1%). | bd. | bd. | bd. | bd. |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | <i>AEs występujące w 1 badaniu</i> | bd. | zaburzenia łąknienia (n = 1; 3%) | bd. | bd. | bd. |
| Zaburzenia żołądka i jelit | Biegunka | 1 (2,9%) | 2 (7%) | 2 (6%*) | 2 (4%)* | bd. |
| | <i>AEs występujące w 1 badaniu</i> | zaparcia, zapalenie jelita grubego (n = 1; 2,9%) | zwiększenie wartości testów wątrobowych (n = 2; 7%) | bd. | ból języka lub zębów, ból brzucha lub odbytu, niedrożność jelit, perforacja jelita, zapalenie jamy ustnej (po: n = 1; 2%*) | bd. |

| Działania niepożądane wg klasyfikacji układów i narządów | | Ahmed 2011 N = 34 | Gupta-Abramson 2008 ⁵ N = 30 | Hoftijzer 2009 (Schneider 2012) N = 31 | Kloos 2009 ⁵⁵ N = 56 | Pitoina 2014 N = 8 |
|--|-----------------------------|---|--|--|---|-----------------------|
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | Zespół ręka-stopą | 15 (44,1%) | 3 (10%) | 7 (23%)* | 4 (7%)* | bd. |
| | Wysypka | bd. | 3 (10%) | 5 (16%)* | 2 (4%)* | bd. |
| | AEs występujące w 1 badaniu | zaburzenia dermatologiczne (z wyjątkiem zespołu ręka-stopą) (n = 2; 5,9%) | świąd (n = 1; 3%) | bd. | rak kolczystokomórkowy (n = 1; 2%*) | bd. |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | Ból stawów | 3 (8,8%) | bd. | bd. | 6 (11%)* | bd. |
| | AEs występujące w 1 badaniu | skurcze mięśni (n = 1; 2,9%) | bd. | bd. | ból kończyn (13%); miopatia mięśni bliższych, zapalenie szpiku kostnego i kości-promienia (po: n = 1; 2%*) | bd. |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | AEs występujące w 1 badaniu | bd. | bd. | drobnokomórkowy rak płuc (n = 1; 3%) | bd. | bd. |
| Zaburzenia naczyniowe | Nadciśnienie tętnicze | 2 (5,9%) | 4 (n = 4; 13%) | 5 (16%)* | 2 (4%)* | bd. |
| | AEs występujące w 1 badaniu | pęknięcie przeszczepu aorty (n = 1; 2,9%) | bd. | zakrzepica żył głębokich (n = 1; 3%) | krwioplucie (n = 2; 4%*) | bd. |
| Zaburzenia serca | AEs występujące w 1 badaniu | bd. | bd. | zawał serca (n = 3; 10%*), zastoinowa niewydolność serca (n = 1; 3%) | zaburzenia czynność lewej komory serca, migotanie przedsionków lub tachykardia nadkomorowa, wysięk osierdziowy (po: n = 1; 2%*) | bd. |
| Zaburzenia krwi i układu krwiotwórczego | AEs występujące w 1 badaniu | niedokrwistość, nieprawidłowa liczba neutrofilów (n = 1; 2,9%) | bd. | bd. | neutropenia (odwracalna) (n = 1; 2%*) | bd. |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | AEs występujące w 1 badaniu | Nieprawidłowe stężenie bilirubiny (n = 1; 2,9%) | bd. | bd. | bd. | bd. |
| Zaburzenia psychiczne | AEs występujące w 1 badaniu | depresja (n = 1; 2,9%) | zaburzenia snu lub niepokój (n = 1; 3%) | bd. | bd. | bd. |

| Działania niepożądane wg klasyfikacji układów i narządów | | Ahmed 2011 N = 34 | Gupta-Abramson 2008 [§] N = 30 | Hoftijzer 2009 (Schneider 2012) N = 31 | Kloos 2009 ^{§§} N = 56 | Pitoina 2014 N = 8 |
|--|------------------------------------|------------------------------------|--|--|---------------------------------------|-----------------------|
| Zaburzenia układu immunologicznego | <i>AEs występujące w 1 badaniu</i> | nadwrażliwość na lek (n = 3; 8,8%) | bd. | bd. | ostra białaczka szpikowa (n = 1; 2%*) | bd. |
| Zakażenia i zakażenia pasożytnicze | Zakażenia | 3 (8,8%) | bd. | bd. | 1 (2%*) | bd. |

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

§ dane dotyczą działań niepożądanych związanych z leczeniem (TRAEs, z ang. *treatment-related adverse events*);

§§ większość przedstawionych AEs miało 3. stopień ciężkości; odnotowano jedynie 2 AEs 4. stopnia: neutropenię (odwracalną) i wysięk osierdziowy.

Ogółem w analizowanych badaniach obserwowano podobne działania niepożądane (w *Gupta-Abramson 2008* zaznaczono, że były to TRAEs), które w większości występowały w 1. lub 2. stopniu nasilenia i były kontrolowane za pomocą modyfikacji schematu leczenia oraz za pomocą dodatkowego leczenia. Głównymi działaniami niepożądanymi, występującymi u chorych otrzymujących sorafenib, były zaburzenia skórne (raportowane w większości badań) i tkanki łącznej (przedstawione w 3 badaniach), w szczególności zespół ręka stopa występujący w szerokim zakresie częstości, u 13-93% chorych, a także wysypka (13-80%) i łysienie (13-79%). W pojedynczych badaniach (*Kloos 2009*) często obserwowano również suchość skóry (83%). Istotnymi z punktu widzenia profilu bezpieczeństwa tego leku były również zaburzenia ogólne w postaci zmęczenia występującego u 38-63% pacjentów, oraz utrata masy ciała (29,4-82%) i zaburzenia łąknienia (29,4-57%). Liczną grupą działań niepożądanych były zaburzenia żołądka i jelit, w obrębie których najczęstszym była biegunka (52-80%). W przypadku pozostałych działań niepożądanych należy wymienić nadciśnienie tętnicze, będące częstym (20,6-43%) zaburzeniem naczyniowym występującym w większości badań (z wyjątkiem *Pitoina 2014*, gdzie nie odnotowano takiego przypadku).

Działania niepożądane 3. lub 4. stopnia występowały u niewielkiego odsetka pacjentów, który w większości przypadków nie przekraczał 5%. Należy przy tym zaznaczyć, że w próbie *Kloos 2009* obserwowano prawie wyłącznie AEs 3. stopnia (i jedynie 2 przypadki AEs 4. stopnia – wysięk osierdziowy i neutropenię), a w badaniu *Pitoina 2014* nie podano informacji o analizowanych działaniach niepożądanych. Najczęstszymi AEs 3. lub 4. było zmęczenie odnotowane u 8,8% i 18% pacjentów odpowiednio w badaniach *Ahmed 2011* i *Kloos 2009*, nadciśnienie tętnicze krwi (stwierdzone u 4-16% chorych we wszystkich próbach prezentujących dane dotyczące AEs 3-4. stopnia), a także utrata masy ciała dotycząca 5-10% pacjentów (*Gupta-Abramson 2008*, *Hoftijzer 2009*, *Kloos 2009*). Należy zaznaczyć, że w pojedynczych badaniach (*Ahmed 2011*) często obserwowano nieprawidłową aktywność amylazy i lipazy 3. lub 4. stopnia, odpowiednio u 17,6% i 11,1% pacjentów (autorzy zaznaczyli, że pomimo zaburzeń aktywności lipazy nie odnotowano przypadków ostrego zapalenia trzustki). Szczegółowe dane dotyczące AEs 3. lub 4. stopnia zamieszczono w tabeli poniżej.

Autorzy większości badań w sposób szczegółowy analizowali AEs występujące u pacjentów leczonych sorafenibem. Część z raportowanych AEs miała 1. lub 2. stopień ciężkości i występowała u jednego chorego w pojedynczych badaniach bez grupy kontrolnej (ze względu na bardzo niską częstość występowania są to zatem AEs nieuwzględnione w analizie AEs ogółem. Analizowane działania niepożądane zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 32. Pozostałe działania niepożądane występujące w pojedynczych przypadkach w badaniach Ahmed 2011, Gupta-Abramson 2008, Hoftijzer 2009 i Kloos 2009.

| Badanie | Częstość występowania, n (%) | Pozostałe działanie niepożądane 1. lub 2. stopnia |
|---------------------|------------------------------|---|
| Ahmed 2011 | 1 (2,9%) | zaburzenia perystaltyki jelit, bezdech, kołatanie w głowie, nieprawidłowe wchłanianie żółci, objawy ze strony woreczka żółciowego (niesprecyzowane), zapalenie brzegów powiek, zablokowanie kanalika łzowego, łamliwość paznokci, zimne stopy, nadmierne łzawienie, zaburzenia erekcji, zapalenie powiek, wysypka twarzy, zwiększony apetyt, zwiększona emocjonalność, tkliwość piersi, pęknięcie ust, obrzęk płuc i obwodowy, obrzęk obwodowy, nieżyt nosa, ból prawej części ciała, niewydolność prawej komory serca, rwa kulszowa, ból sutków, zapalenie błony naczyniowej oka |
| Gupta-Abramson 2008 | 1 (3%) | odwodnienie, zapalenie spojówek, obrzęk obwodowy |
| Hoftijzer 2009 | 1 (3%) | hiponatremia, odma płucna, hematuria |
| Kloos 2009 | 1 (2%*) | powolne gojenie się ran, krwawienie z guza, krwawienie z dziąseł, bradykardia zatokowa |

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

1.7. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Najpoważniejszymi działaniami niepożądanymi były: zawał/niedokrwienie serca, perforacja przewodu pokarmowego, zapalenie wątroby wywołane przez lek, krwawienie i nadciśnienie tętnicze/przełom nadciśnieniowy.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: biegunka, wysypka, łysienie, zespół ręka-stopa (odpowiadający zespołowi erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej w MedDRA).

Działania niepożądane, opisywane w licznych badaniach klinicznych lub po wprowadzeniu do obrotu, zestawiono w tabeli poniżej, z podziałem na narządy i układy (wg MedDRA), zgodnie ze zmniejszającą się częstością występowania. Częstości określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 33. Wszystkie działania niepożądane obserwowane u chorych otrzymujących sorafenib w licznych badaniach klinicznych i po wprowadzeniu leku do obrotu (ChPL Nexavar 2014).

| Klasyfikacja układów i narządów | Bardzo często | Często | Niezbyt często | Rzadko |
|-------------------------------------|---------------------------|---|---|------------------------|
| Zakażenia i zakażenia pasożytnicze | zakażenie | zapalenie mieszków włosowych | x | x |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | limfopenia | leukopenia, neutropenia, niedokrwistość, małopłytkowość | x | x |
| Zaburzenia układu immunologicznego | x | x | reakcje nadwrażliwości (w tym reakcje skórne i pokrzywka), reakcja anafilaktyczna | obrzęk naczynioruchowy |
| Zaburzenia endokrynologiczne | x | niedoczynność tarczycy | nadczynność tarczycy | x |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | anoreksja, hipofosfatemia | hipokalcemia, hipokaliemia, hiponatremia | odwodnienie | x |
| Zaburzenia psychiczne | x | depresja | x | x |
| Zaburzenia układu nerwowego | x | obwodowa neuropatia czuciowa, zaburzenia smaku | odwracalna tylna leukoencefalopatia* | x |
| Zaburzenia ucha i błędnika | x | szumy uszne | x | x |

| Klasyfikacja układów i narządów | Bardzo często | Często | Niezbyt często | Rzadko |
|--|--|--|---|---|
| Zaburzenia serca | x | zastoinowa niewydolność serca*, niedokrwienie mięśnia sercowego i zawał* | x | wydłużenie odcinka QT |
| Zaburzenia naczyniowe | | krwotok (w tym krwotok z przewodu pokarmowego*, układu oddechowego* oraz krwotok mózgowy*), nadciśnienie tętnicze | nagłe zaczerwienienie | przełom nadciśnieniowy* |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | x | wyciek z nosa, dysfonia | zdarzenia przypominające śródmiąższowe choroby płuc* (zapalenie płuc, zapalenie płuc wywołane napromiowaniem, ostra niewydolność oddechowa, itp.) | x |
| Zaburzenia żołądka i jelit | biegunka, nudności, wymioty, zaparcia | zapalenie jamy ustnej (w tym suchość w jamie ustnej i ból języka), dyspepsja, dysfagia, choroba refluksowa przełyku | zapalenie trzustki, zapalenie błony śluzowej żołądka, perforacja przewodu pokarmowego* | x |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | x | x | hiperbilirubinemia i żółtaczką, zapalenie pęcherzyka żółciowego, zapalenie dróg żółciowych | zapalenie wątroby wywołane lekiem* |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | suchość skóry, wysypka, łysienie, zespół ręką-stopą**, rumień, świąd | rogowiak kolczysto-komórkowy/rak kolczysto-komórkowy skóry, złuszczone zapalenie skóry, trądzik, łuszczenie się skóry, hiperkeratoza | wyprysk, rumień, wielopostaciowy | zapalenie skóry wywołane wcześniejszym napromiowaniem, zespół Stevena-Johnsona, leukocytklastyczne zapalenie naczyń krwionośnych, toksyczna nekroliza naskórka* |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | ból mięśniowy | ból stawów, skurcze mięśni | x | rabdomioliza |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | x | niewydolność nerek, białkomocz | x | zespół nerczycowy |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi | x | zaburzenia erekcji | ginekomastia | x |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | zmęczenie, ból (w tym jamy ustnej, brzucha, kości, nowotworowy, głowy), gorączka | astenia, zespół grypopodobny, zapalenie błon śluzowych | x | x |
| Badania diagnostyczne | zmniejszenie masy | przemijające zwią- | przemijające zwią- | x |

| Klasyfikacja układów i narządów | Bardzo często | Często | Niezbyt często | Rzadko |
|---------------------------------|---|-----------------------------------|---|--------|
| | ciężka, wzrost aktywności amylazy, wzrost aktywności lipazy | spadek aktywności aminotransferaz | spadek aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, nieprawidłowe wartości INR, nieprawidłowy poziom protrombiny | |

* działania niepożądane, które mogą zagrażać życiu lub zakończyć się zgonem (są niezbyt częste lub występują jeszcze rzadziej niż rzadko);

** zespół ręka-stopa odpowiada zespołowi erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej wg MedDRA.

Dodatkowe informacje dotyczące wybranych działań niepożądanych

W badaniach klinicznych pewne działania niepożądane leku, takie jak zespół ręka-stopa, biegunka, łysienie, zmniejszenie masy ciała, nadciśnienie tętnicze, hipokalcemia i rogowiak kolczystokomórkowy/rak płaskokomórkowy skóry, występowały ze znacznie większą częstością u pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy niż u pacjentów w badaniach raka nerkowokomórkowego i wątrobowokomórkowego.

Nieprawidłowe wyniki testów laboratoryjnych

Inne klinicznie istotne nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych, obserwowane u chorych na DTC, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 34. Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych spowodowane leczeniem, zgłaszane w trakcie podwójnego zaślepienia badania u pacjentów z DTC (ChPL Nexavar 2014).

| Parametr laboratoryjny (w % badanych próbek) | Wszystkie stopnie* | Sorafenib N = 207 | | Placebo N = 209 | | |
|--|--------------------|-------------------|-------------|--------------------|-------------|-------------|
| | | Stopień 3.* | Stopień 4.* | Wszystkie stopnie* | Stopień 3.* | Stopień 4.* |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | | | | | | |
| Niedokrwistość | 30,9 | 0,5 | 0 | 23,4 | 0,5 | 0 |
| Małopłytkowość | 18,4 | 0 | 0 | 9,6 | 0 | 0 |
| Neutropenia | 19,8 | 0,5 | 0,5 | 12 | 0 | 0 |
| Limfopenia | 42 | 9,7 | 0,5 | 25,8 | 5,3 | 0 |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | | | | | | |
| Hipokaliemia | 17,9 | 1,9 | 0 | 2,4 | 0 | 0 |
| Hipofosfatemia** | 19,3 | 12,6 | 0 | 2,4 | 1,4 | 0 |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | | | | | | |
| Zwiększone stężenie bilirubiny | 8,7 | 0 | 0 | 4,8 | 0 | 0 |

| Parametr laboratoryjny (w % badanych próbek) | Sorafenib N = 207 | | | Placebo N = 209 | | |
|---|--------------------|-------------|-------------|--------------------|-------------|-------------|
| | Wszystkie stopnie* | Stopień 3.* | Stopień 4.* | Wszystkie stopnie* | Stopień 3.* | Stopień 4.* |
| Zwiększona aktywność A1AT | 58,9 | 3,4 | 1,0 | 24,4 | 0 | 0 |
| Zwiększona aktywność AspAT | 53,6 | 1,0 | 1,0 | 14,8 | 0 | 0 |
| Badania diagnostyczne | | | | | | |
| Zwiększona aktywność amylazy | 12,6 | 2,4 | 1,4 | 6,2 | 0 | 1,0 |
| Zwiększona aktywność lipazy | 11,1 | 2,4 | 0 | 2,9 | 0,5 | 0 |

* wspólne kryteria terminologiczne dotyczące działań niepożądanych (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE*);

** etiologia hipofosfatemii związanej z sorafenibem jest nieznaną.

1.8. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania sorafenibu (produkt leczniczy Nexavar) przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych 3 agencji rządowych zajmujących się wydawaniem zezwoleń na dopuszczenie leków do obrotu: Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

Na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono żadnych informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania produktu Nexavar.

Na stronach internetowych EMA podano informację, że najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem produktu Nexavar były: biegunka, wysypka, łysienie, zakażenie, zespół ręka-stopa (wysypka i ból na wewnętrznej części dłoni i na podeszwach stóp) oraz zmęczenie. Najważniejszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi są: zawał mięśnia sercowego lub jego niedokrwienie, perforacja przewodu pokarmowego, zapalenie wątroby, krwotoki, nadciśnienie tętnicze lub przetłom nadciśnieniowy (EMA 2014). W *European database of suspected adverse drug reaction report*, publikującym informacje z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez EMA, odnaleziono informacje na temat 6001 chorych z działaniami niepożądanymi raportowanymi podczas leczenia sorafenibem. Do najczęstszych należały: zaburzenia skóry i tkanki podskórnej u 1827 (30%) chorych, zaburzenia ze strony układu pokarmowego u 1710 (28%) chorych i nowotwory (łagodne, złośliwe, niesprecyzowane, w tym cysty oraz polipy) u 1692 (28%) chorych (*EudraVigilance 2014*).

Według danych zamieszczonych na stronach FDA najczęstszymi ($\geq 20\%$) działaniami niepożądanymi występującymi ogółem u chorych przyjmujących produkt Nexavar są: biegunka, zmęczenie, zakażenie, łysienie, zespół ręka-stopa, wysypka, utrata masy ciała, zmniejszony apetyt, nudności, ból brzucha, nadciśnienie tętnicze krwi oraz krwotoki (FDA 2013). W przypadku chorych na DTC leczonych tym lekiem w badaniu RCT do najczęstszych AEs ($\geq 10\%$) zaliczono dodatkowo zapalenie jamy ustnej i świąd. Inne istotne działania niepożądane obejmowały płaskonabłonkowego raka skóry (3%) oraz hipokalcemię (36%) (FDA 2013a). Ponadto w dokumencie *Highlights of Prescribing Information* zaznaczono, że leczenie produktem Nexavar należy przerwać w momencie wystąpienia zawału lub niedokrwienia serca, krwotoku, ciężkich (z ang. *severe*) lub uporczywych reakcji skórnych (lub w przypadku podejrzenia zespołu Stevensa-Johnsona i toksycznej martwicy naskórka), a także perforacji

przewodu pokarmowego i zwiększonej aktywności transaminaz o nieznannej etiologii. Natomiast w momencie wystąpienia zapalenia wątroby zaleca się regularne wykonywanie testów wątrobowych, w przypadku nadciśnienia tętniczego krwi należy monitorować ciśnienie tętnicze przez pierwsze 6 tygodni i okresowo w późniejszym czasie, a po stwierdzeniu wydłużenia odcinka QT zaleca się badania USG i ocenę poziomu elektrolitów u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia arytmii komorowej; dodatkowo u chorych z DTC, z upośledzoną supresją TSH wskazane jest comiesięczne monitorowanie stężenia tego hormonu i odpowiednie dostosowywanie schematu hormonalnej terapii zastępczej. Produktu Nexavar nie należy stosować w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksem u chorych na płaskonabłonkowego raka płuc, a także u pacjentów z nadwrażliwością na sorafenib lub którykolwiek inny jego składnik. Nie zaleca się jego stosowania również u kobiet planujących ciążę, z powodu potencjalnego ryzyka toksycznego wpływu leku na płód (*FDA 2013a*).

W komunikatach bezpieczeństwa, zamieszczanych w systemie FAERS (*FDA Adverse Event Reporting System*) prowadzonym w celu rejestracji ciężkich działań niepożądanych prawdopodobnie związanych z leczeniem zaznaczono, że u pacjentów stosujących produkt Nexavar obserwowano martwicę kości szczęki (*FDA 2011*), podano również, że u chorych leczonych inhibitorami kinaz naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (m.in. sorafenibem) mogą wystąpić pęcherzowe choroby skóry (w tym zespół Stevensa-Johnsona) i toksyczna martwica naskórka (*FDA 2013b*).

Data ostatniego wyszukiwania: do 8 września 2014 r.

1.9. Badania w bazie clinicaltrials.gov

W celu identyfikacji trwających aktualnie (lub zakończonych, które w bazie zostały oznaczone jako jeszcze nieopublikowane) badań z zastosowaniem sorafenibu, przeprowadzono wyszukiwanie w bazie *clinicaltrials.gov*. W celu znalezienia aktualnie trwających badań w pole wyszukiwania wpisano kwerendę: „(sorafenib OR nexavar) AND (thyroid cancer OR DTC OR differentiated thyroid cancer)”. Wyszukiwanie przeprowadzono 8 września 2014 roku i otrzymano 19 trafień. Poszukiwano prospektywnych prób klinicznych z randomizacją oceniających monoterapię sorafenibem w docelowej populacji chorych, a także badania bez randomizacji, z grupą kontrolną lub bez niej (badania z grupą kontrolną niespełniającą kryteriów komparatora opisano jako próby jednoramienne dotyczące sorafenibu). Włączano badania w toku lub próby zakończone, ale bez opublikowanych wyników; wykluczano badania przedwcześnie zakończone (przerwana dalsza rekrutacja lub leczenie chorych) (ang. *terminated*), badania przerwane przed włączeniem pierwszego pacjenta (ang. *withdrawn*), próby których status oznaczono jako „nieznany” (ang. *unknown*), a także badania, dla których podano informację o końcowych wynikach (ang. *has results*). Ostatecznie uwzględniono 5 badań spełniających przedstawione powyżej kryteria.

Tabela 35. Badania w toku dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania sorafenibu.

| Numer identyfikacyjny | Tytuł | Metodyka/Cel | Data rozpoczęcia /planowana rekrutacja |
|-----------------------|--|---|---|
| NCT02143726 | Sorafenib Tosylate With or Without Everolimus in Treating Patients With Advanced, Radioactive Iodine Refractory Thyroid Cancer | Metodyka: badanie z randomizacją, z aktywną kontrolą, w układzie naprzemiennym, bez zaślepienia. Cel: porównanie efektywności sorafenibu stosowanego w monoterapii oraz sorafenibu skojarzonego z ewerolimusem (wyłącznie grupa z monoterapią sorafenibem) u chorych na zróżnicowanego, zaawansowanego raka tarczycy opornego na terapię radioaktywnym jodem | Rozpoczęcie: czerwiec 2014. Zakończenie: czerwiec 2016 Liczba uczestników: 56 Sponsor: Alliance for Clinical Trials in Oncology Badanie jeszcze nie rekrutuje pacjentów |
| NCT01502410 | Sorafenib Tosylate in Treating Younger Patients With Relapsed or Refractory Rhabdomyosarcoma, Wilms Tumor, Liver Cancer, or Thyroid Cancer | Metodyka: badanie kliniczne bez randomizacji, pojedyncza grupa chorych Cel: ocena efektywności sorafenibu u młodszych chorych (2-30 lat) z różnymi guzami, w tym z rakiem tarczycy opornym na terapię radioaktywnym jodem | Rozpoczęcie: styczeń 2012 Zakończenie: grudzień 2013 Liczba uczestników: 20 Sponsor: National Cancer Institute (NCI) Badanie zakończone, nie opublikowano wyników |

| Numer identyfikacyjny | Tytuł | Metodyka/Cel | Data rozpoczęcia /planowana rekrutacja |
|-----------------------|---|--|--|
| NCT00654238 | Phase II Trial of Sorafenib (Nexavar) in Patients With Advanced Thyroid Cancer | <p>Metodyka: badanie kliniczne bez randomizacji, pojedyncza grupa chorych</p> <p>Cel: ocena efektywności sorafenibu u chorych z zaawansowanym nowotworem tarczycy</p> | <p>Rozpoczęcie: Luty 2006</p> <p>Zakończenie: Marzec 2011 (grudzień 2010 – ostateczna data odcięcia danych dla głównej analizy)</p> <p>Liczba uczestników: 61</p> <p>Sponsor: University of Pennsylvania</p> <p>Badanie zakończone, nie opublikowano wyników</p> |
| NCT02084732 | Safety and Efficacy of Sorafenib in Patients With Advanced Thyroid Cancer: a Phase II Clinical Study | <p>Metodyka: badanie kliniczne bez randomizacji, pojedyncza grupa chorych</p> <p>Cel: ocena bezpieczeństwa oraz skuteczności sorafenibu w leczeniu zaawansowanego raka tarczycy w warunkach opieki zdrowotnej w Kolumbii.</p> | <p>Rozpoczęcie: Październik 2013</p> <p>Zakończenie: Grudzień 2016 (styczeń 2016 – data odcięcia danych dla głównej analizy)</p> <p>Liczba uczestników: 30</p> <p>Sponsor: Instituto Nacional de Cancerologia, Columbia</p> <p>Badanie aktualnie rekrutuje pacjentów</p> |
| NCT02185560 | Drug Use Investigation of Sorafenib/ NEXAVAR® for Unresectable Differentiated Thyroid Carcinoma (DTC) | <p>Metodyka: badanie kliniczne bez randomizacji, pojedyncza grupa chorych</p> <p>Cel: ocena bezpieczeństwa sorafenibu w leczeniu zróżnicowanego, nieresekcyjnego, zaawansowanego raka tarczycy opornego na terapię radioaktywnym jodem</p> | <p>Rozpoczęcie: czerwiec 2014</p> <p>Zakończenie: czerwiec 2018 (czerwiec 2015 – data odcięcia danych dla głównej analizy)</p> <p>Liczba uczestników: 200</p> <p>Sponsor: Bayer</p> <p>Badanie aktualnie rekrutuje pacjentów</p> |

1.10. Wyniki

Zidentyfikowano 7 przeglądów systematycznych: *Anderson 2013*, *Bernet 2014*, *Funakoshi 2013*, *Kapiteijn 2012*, *Lerch 2012*, *Shen 2014* i *Thomas 2014*, które potwierdziły czułość zastosowanej strategii wyszukiwania. Sorafenib w porównaniu z placebo istotnie wydłuża przeżycie wolne od progresji choroby, a także zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi obiektywnej na leczenie u chorych z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym DTC, opornym na leczenie jodem radioaktywnym. Efekt kliniczny leku występuje także w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Stosowanie sorafenibu wiąże się z typowymi dla inhibitorów wielokinazowych działaniami niepożądanymi, spośród których najczęstsze to różne zaburzenia skórne, a także biegunka i zmęczenie.

Sorafenib vs placebo – badanie RCT

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono jedno badanie kliniczne z randomizacją, *DECISION*, w którym oceniano efektywność sorafenibu wobec placebo. Badanie to było wieloośrodkową (około 91 ośrodków, w tym ośrodki z Polski) próbą kliniczną III fazy, z podwójnym zaślepieniem, obejmującą 417 pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami zróżnicowanym rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym. Badanie było bardzo dobrej jakości i uzyskało maksymalny wynik w skali Jadad (5 punktów).

W badaniu *DECISION* pierwszorzędnym punktem końcowym było przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), oceniane w sposób zaślepiony co 8 tygodni przez niezależną zaślepioną komisję według kryteriów RECIST (w publikacji opisującej badanie przedstawiono również wyniki oceny lokalnej komisji). PFS zostało wybrane jako pierwszorzędowy punkt końcowy zamiast najczęściej przedstawianego OS, gdyż długi naturalny przebieg choroby (nawet w przypadku stadium przerzutującego), a w związku z tym długookresowa przeżywalność pacjentów z DTC uniemożliwiała ocenę tego punktu końcowego w racjonalnym okresie obserwacji (oszacowano, że dla uzyskania 267 zgonów okres obserwacji musiałby wynosić około 10 lat, podczas gdy dla tylu samo zdarzeń PFS okres obserwacji musiałby wynosić jedynie 2,3 lat), ponadto umożliwienie (ze względów etycznych) przechodzenia chorych z grupy placebo na sorafenib utrudnia ocenę OS i tym samym w dalszej kolejności dyskwalifikuje je jako miarodajny pierwszorzędowy punkt końcowy u chorych z DTC (*GVD 2014*). W zasadzie w takiej sytuacji wiarygodna ocena OS u chorych z DTC nie będzie do końca możliwa, a korzyścią uzyskiwaną bezpośrednio przez pacjentów jest długotrwały brak progresji choroby.

Drugorzędowymi punktami końcowymi były: przeżycie całkowite (OS), obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR), wskaźnik kontroli choroby (DCR), a także czas trwania odpowiedzi (DOR) oraz czas do progresji choroby (TTP) i bezpieczeństwo leczenia.

Główną ocenę skuteczności wykonano z datą odcięcia danych 31 sierpnia 2012 roku, a wyniki przedstawiono w publikacji *Brose 2014*. Dodatkowo wykonano aktualizację analizy przeżycia całkowitego z datą odcięcia danych w dniu 31 maja 2013 roku, której wyniki zawiera doniesienie *Brose 2014a*. Natomiast w innym odnalezionym doniesieniu, *Schlumberger 2013*, opublikowano wyniki oceny jakości życia chorych.

Skuteczność kliniczna

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS): W ocenie niezależnej komisji mediana PFS była około dwukrotnie większa u chorych otrzymujących sorafenib, w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo: 10,8 vs 5,8 miesięcy, HR = 0,59 (95% CI: 0,45; 0,76), $p < 0,0001$, co oznacza że zastosowanie sorafenibu wiąże się z 41% redukcją ryzyka progresji choroby lub zgonu w porównaniu z placebo w danym czasie. Podobne wyniki odnotowano w przypadku dodatkowej oceny wykonanej przez badaczy (ocena lokalna): mediana PFS 10,8 vs 5,4 miesiąca, HR = 0,49 (95% CI: 0,39; 0,61), $p < 0,001$.

Przeżycie całkowite (OS): W badaniu *DECISION* wyniki przeżycia całkowitego mogą być mylące, gdyż po wystąpieniu progresji następowało odślepienie i 71% chorych z grupy placebo otrzymało sorafenib (tzw. cross-over). Cross-over został zastosowany ze względów etycznych i utrudnia wiarygodną ocenę wpływu leku na przeżycie całkowite. W momencie odcięcia danych dla planowanej w badaniu pośredniej analizy nie uzyskano mediany przeżycia całkowitego w żadnej z ocenianych grup, choć przeżycie było dłuższe w grupie sorafenibu, różnice nie osiągnęły znaczenia statystycznego: HR = 0,80 (95% CI: 0,54; 1,19), $p = 0,14$ (wartość dla testu jednostronnego). W uaktualnionej analizie w obu grupach w dalszym ciągu nie uzyskano median OS, różnice w przeżyciu nie osiągnęły istotności statystycznej: HR = 0,88 (95% CI: 0,63; 1,24), $p = 0,24$. Ostateczna ocena przeżycia wymaga dalszej obserwacji ze względu na stosunkowo długą przeżywalność chorych z DTC opornych na leczenie Ral.

W analizie korygującej wpływ *cross-over* pacjentów z placebo na sorafenib metodą RPSFT – HR = 0,61 (95% CI: 0,40; 0,94) w momencie głównej analizy i HR = 0,69 (95% CI: 0,49; 0,99) w przypadku analizy uaktualnionej. Wykazano więc istotną różnicę między grupami, wskazującą na mniejsze ryzyko zgonu w danym czasie w przypadku sorafenibu.

Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR): Obiektywna odpowiedź na leczenie (na którą składały się tylko przypadki częściowej odpowiedzi) wystąpiła u 24 (12,2%) chorych otrzymujących sorafenib, oraz u 1 (0,5%) chorego z grupy placebo, RB = 24,61 (95% CI: 4,31; 142,89), NNT = 9 (95% CI: 6; 14), $p < 0,0001$.

Czas do progresji choroby (TTP): Mediana czasu do wystąpienia progresji choroby wyniosła 11,1 (95% CI: 9,3; 14,8) miesiąca u chorych otrzymujących sorafenib i była około dwukrotnie większa niż ta odnotowana w grupie placebo, która wyniosła 5,7 (95% CI: 5,3; 7,8) miesiąca. Obserwowane różnice były znamienne statystycznie: HR = 0,56 (95% CI: 0,43; 0,72), $p < 0,0001$.

Odsetek kontroli choroby (DCR): Kontrolę choroby uzyskano u 106 (54,1%) chorych leczonych sorafenibem oraz u 68 (33,8%) chorych otrzymujących placebo: RB = 1,60 (95% CI: 1,27; 2,02), NNT = 5 (95% CI: 4; 10), $p < 0,0001$.

Jakość życia (QoL): Leczenie sorafenibem w porównaniu z placebo wiązało się z niewielkim, ale istotnym statystycznie, pogorszeniem jakości życia chorych, związanym najprawdopodobniej z wystąpieniem działań niepożądanych. Efekt ten wykazano w przypadku zarówno kwestionariusza FACT-G, jak i kwestionariusza EQ-5D..

Bezpieczeństwo

W badaniu *DECISION* jakiegokolwiek działania niepożądane występowały znamienne częściej podczas leczenia sorafenibem niż podczas stosowania placebo: 98,6% vs 87,6%, RR = 1,13 (95% CI: 1,07; 1,20), NNH = 10 (95% CI: 7; 16), podobnie jak ciężkie działania niepożądane: 37,2% vs 26,3%, RR = 1,41 (95% CI: 1,06; 1,89), NNH = 10 (95% CI: 6; 52) oraz przypadki zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych: 18,8% vs 3,8%, RR = 4,92 (95% CI: 2,41; 10,16), NNH = 7 (95% CI: 5; 11). Nie stwierdzono natomiast znamiennej statystycznej różnicy pomiędzy ocenianymi grupami w ryzyku wystąpienia zgonów w trakcie leczenia: 5,8% vs 2,9%, RR = 2,02 (95% CI: 0,80; 5,12).

Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi były zdarzenia charakterystyczne dla sorafenibu: zespół ręka stopa (76,3% vs 9,6%, sorafenib vs placebo), którego ryzyko wystąpienia było niemal 8-krotnie większe niż w grupie kontrolnej, RR = 7,98 (95% CI: 5,29; 12,23), NNH = 2 (95% CI: 2; 2); biegunka (68,6% vs 15,3%) z ryzykiem jej wystąpienia ponad czterokrotnie większym wobec grupy placebo, RR = 4,48 (95% CI: 3,25; 6,28), NNH = 2 (95% CI: 2; 3) oraz łyśnienie (67,1% vs 7,7%) którego ryzyko wystąpienia w grupie sorafenibu niemal 9-krotnie przekraczało ryzyko jego pojawienia się podczas stosowania placebo, RR = 8,77 (95% CI: 5,50; 14,21), NNH = 2 (95% CI: 2; 2).

Często stwierdzano również wysypkę lub złuszczenie skóry (50,2% vs 11,5%, RR = 4,38 [95% CI: 2,96; 6,55], NNH = 3 [95% CI: 3; 4]), zmęczenie (49,8% vs 25,4%, RR = 1,96 [95% CI: 1,51; 2,58], NNH = 5 [95% CI: 4; 7]), utrata masy ciała (46,9% vs 13,9%, RR = 3,38 [95% CI: 2,36; 4,89], NNH = 4 [95% CI: 3; 5]), nadciśnienie tętnicze (40,6% vs 12,4%, RR = 3,26 [95% CI: 2,22; 4,86], NNH = 4 [95% CI: 3; 6]) oraz zmniejszenie łaknienia (31,9% vs 4,8%, RR = 6,66 [95% CI: 3,59; 12,54], NNH = 4 [95% CI: 3; 5]).

Spośród działań niepożądanych w 3. lub 4. stopniu ciężkości, najczęściej obserwowano zespół rękostopa – wystąpił on u 20,3% chorych z grupy sorafenibu przy braku takich zdarzeń w grupie kontrolnej, RR = 85,82 (95% CI: 9,04; 828,08), NNH = 5 (95% CI: 4; 7). Ryzyko innych charakterystycznych działań niepożądanych 3. i 4. stopnia nasilenia było również istotnie wyższe w grupie sorafenibu: wysypki lub złuszczenia skóry (RR = 21,20 [95% CI: 2,16; 210,47]; NNH = 21 [95% CI: 12; 38]); zmniejszenia łaknienia (RR = 11,11 [95% CI: 1,09; 113,97]; NNH = 42 [95% CI: 19; 172]); biegunki (RR = 6,06 [95% CI: 1,54; 24,01]; NNH = 21 [95% CI: 12; 63]); utruty masy ciała (RR = 6,06 [95% CI: 1,54; 24,01]; NNH = 21 [95% CI: 12; 63]); nadciśnienia tętniczego (RR = 4,04 [95% CI: 1,61; 10,25]; NNH = 14 [95% CI: 9; 35]) oraz zmęczenia (RR = 4,04 [95% CI: 1,25; 13,19]; NNH = 23 [95% CI: 12; 114]).

Sorafenib – badania bez grupy kontrolnej

Włączono 5 prospektywnych badań kohortowych bez grupy kontrolnej, w tym 4 próby II fazy: *Ahmed 2011*, *Gupta-Abramson 2008*, *Hoftijzer 2009* (*Hoftijzer 2009*, *Schneider 2012*) i *Kloos 2009* uwzględniające od 19 do 52 chorych z DTC, oraz próbę *Pitoia 2014*, w której oceniano 8 pacjentów z DTC. We wszystkich badaniach oceniano pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym DTC, u których doszło do progresji, dodatkowo w próbach *Ahmed 2011*, *Gupta-Abramson 2008* i *Kloos 2009* uczestniczyli chorzy z innymi typami raka tarczycy (nieuwzględnieni w analizie).

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono w obrębie pacjentów rozpoczynających leczenie – łącznie 132 chorych; w przypadku badania *Hoftijzer 2009* uwzględniono wyniki uaktualnionej analizy z dłuższego okresu obserwacji, która dotyczyła 26 pacjentów otrzymujących leczenie co najmniej do momentu pierwszej oceny radiologicznej w 6. miesiącu, przedstawione w publikacji *Schneider 2012*. Oporność na leczenie Ral dotyczyła 100% pacjentów z DTC w próbach *Hoftijzer 2009* i *Pitoia 2014* i 89% chorych z DTC w badaniu *Ahmed 2011* (11% chorych z DTC miało przeciwwskazania do zastosowania tej terapii). Natomiast w pozostałych badaniach (*Gupta-Abramson 2008*, *Kloos 2009*) terapię Ral zastosowano odpowiednio u 93% i 91% chorych w populacji ogółem, które stanowili chorzy z DTC i z innymi typami raka tarczycy.

Skuteczność kliniczna

W opisywanych badaniach I-rzędowym punktem końcowym był odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie (dlatego ten punkt końcowy opisano jako pierwszy w analizie). Oszacowanie liczebności populacji docelowej wykonano dla tego punktu końcowego. Przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji choroby stanowiły natomiast II-rzędowe punkty końcowe i ich wyniki zostały opisane w dalszej części analizy.

Odpowiedź obiektywna na leczenie. Częstość występowania ORR wynosiła od 12% w próbie *Kloos 2009* i do 26% w badaniu *Gupta-Abramson 2008*. Od 12% do 31% pacjentów we wszystkich badaniach uzyskało PR i u żadnego nie odnotowano odpowiedzi całkowitej. Stabilizację choroby stwierdzano u 12-68% pacjentów. Ogółem we wszystkich próbach odsetek korzyści klinicznej wyniósł od 59% (po pierwszych 6 miesiącach w *Hoftijzer 2009*) do 84% (po 6 miesiącach w próbie *Ahmed 2011*). W większości badań progresja wystąpiła u 12% do 58% pacjentów, jedynie w badaniach *Ahmed 2011* (po 6 miesiącach leczenia) i *Gupta-Abramson 2008* nie odnotowano takiego zdarzenia u chorych z DTC.

W badaniu *Hoftijzer 2009* w momencie uaktualnionej analizy częstość występowania StD i PR wynosiła odpowiednio 12% i 58%, natomiast nie odnotowano zmian w ocenie częściowej odpowiedzi (która występowała u 8 chorych w przypadku analizy wstępnej i uaktualnionej). Korzyść kliniczną raportowano zatem u 42% pacjentów. Ponadto kontrolę choroby (DCR) uzyskano u 7 (27%) pacjentów.

Odpowiedź na leczenie na podstawie stężenia tyreoglobuliny. Odpowiedź biochemiczną, zdefiniowaną jako zmniejszenie stężenia Tg o > 25% w dwóch testach w odstępie 8 tygodni w próbie *Kloos 2009* i jako średnia redukcja stężenia Tg wynosząca 70% po pierwszych 4 miesiącach leczenia w badaniu *Gupta-Abramson 2009*, raportowano odpowiednio u 55% i 95% chorych.

W badaniu *Hoftijzer 2009* zaznaczono, że po 6 miesiącach w porównaniu z wartościami początkowymi odnotowano zmniejszenie stężenia Tg o medianie -16 µg/l (zakres od -2746 do 17836). W momencie uaktualnionej analizy redukcję stężenia Tg obserwowano jedynie u pacjentów, którzy uzyskali częściową odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST. Natomiast w próbie *Pitoia 2014* wyjściowe stężenie Tg uległo redukcji średnio o 50%.

Przeżycie całkowite (OS). Najdłuższą medianę OS, wynoszącą 37,5 miesiąca, odnotowano w podgrupie pacjentów ze zróżnicowanym rakiem brodawkowatym (PTC) leczonych wcześniej chemioterapią w badaniu *Kloos2009*; w podgrupie chorych z PTC, którzy nie otrzymywali takiego leczenia, mediana OS wynosiła 23 miesiące, a w przypadku chorych z rakiem pęcherzykowym (FTC) lub z komórek Hurthle'a (HTC) była równa 24,2 miesiąca. W próbie *Hoftijzer 2009* chorzy z DTC uzyskali przeżycie całkowite o medianie 34,5 miesiąca. W badaniu *Ahmed 2011* nie osiągnięto mediany OS. W pozostałych próbach ten punkt końcowy nie był oceniany.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) oceniano w większości badań, z wyjątkiem próby *Pitoia 2014*. W badaniach *Hoftijzer 2009* i *Gupta-Abramson 2008* mediana PFS wynosiła odpowiednio 21 i 18 miesięcy. W badaniu *Hoftijzer 2009* w zależności od podgrupy mediany PFS wynosiły od 4,5 mie-

siąca (u chorych z HTC lub FTC) do 16 miesięcy (u pacjentów z PTC nieleczonych chemioterapią). W próbie *Ahmed 2011* nie uzyskano mediany przeżycia całkowitego.

Bezpieczeństwo

Ogółem we wszystkich badaniach bez grupy kontrolnej profil bezpieczeństwa sorafenibu był podobny. Większość działań niepożądanych występowała w 1. lub 2. stopniu nasilenia i była kontrolowana za pomocą modyfikacji dawkowania lub czasowego wstrzymania leczenia oraz leczenia objawowego; redukcję dawki zastosowano u 47-79% chorych, a wstrzymanie terapii u 63% i 82% pacjentów odpowiednio w próbach *Gupta-Abramson 2008* i *Ahmed 2011*. Natomiast u 6-32% konieczne było całkowite zakończenie terapii z powodu AEs (w większości prób, z wyjątkiem *Kloos 2009*, w której nie podano takiej informacji).

Do najczęstszych działań niepożądanych należały zaburzenia skórne i tkanki łącznej, takie jak zespół ręka-stopą (13-93%), wysypka (13-80%) i łysienie (13-79%). Często obserwowano zmęczenie, występujące u 38-63% chorych, a także utratę masy ciała (29,4-82%) i zaburzenia łaknienia (29,4-57%). Dodatkowo liczną grupą AEs były zaburzenia żołądka i jelit, w przypadku których najczęściej raportowano biegunkę, u 52-80% pacjentów. Istotnym z punktu widzenia bezpieczeństwa sorafenibu było również nadciśnienie tętnicze, które wystąpiło u 20,6-43% chorych (w większości badań, z wyjątkiem *Pitoina 2014*, gdzie nie odnotowano tego AEs).

Działania niepożądane 3-4. stopnia występowały u niewielkiego odsetka chorych, który w większości przypadków (i badań, z wyjątkiem próby *Pitoina 2014*, w której nie podano informacji o AEs 3-4. stopnia) nie przekraczał 5%. Najczęściej raportowano zmęczenie – u 8,8% i 18% chorych odpowiednio w badaniach *Ahmed 2011* i *Kloos 2009*, nadciśnienie tętnicze krwi stwierdzone u 4-10% pacjentów we wszystkich próbach prezentujących dane dotyczące AE 3-4. stopnia i utrata masy ciała występująca z częstością 5-10% (w *Gupta-Abramson 2008*, *Hoftijzer 2009*, *Kloos 2009*). W pojedynczych badaniach (*Ahmed 2011*) często obserwowano nieprawidłową aktywność amylazy i lipazy 3. lub 4. stopnia, odpowiednio u 17,6% i 11,1% pacjentów.

W badaniu *Gupta-Abramson 2008* odnotowano jeden zgon (1/30 [3%], który nie był związany z leczeniem. W próbie *Ahmed 2011* podano informacje o 2/34 (6%) zgonach w trakcie stosowania sorafenibu, nie podano jednak czy były to przypadki związane z terapią. Natomiast w badaniu *Kloos 2009* zmarło 4/56 (7%) pacjentów (w tym jeden nagły zgon, którego związek z leczeniem był mało prawdopodobny; w przypadku pozostałych zgonów nie podano takiej informacji).

Tabela 36. Podsumowanie wyników badań z randomizacją wg GRADE: sorafenib vs placebo; badanie DECISION.

| Ocena wiarygodności danych | | | | | | Podsumowanie wyników | | | | | |
|---|----------------|----------------------|---------------------|------------------------------|----------------|----------------------|--------------------|--|-----------------------------|----------------|-----------|
| liczba badań | rodzaj badania | ograniczenia jakości | niezgodność wyników | brak bezpośredniości dowodów | inne czynniki* | liczba chorych | | wielkość efektu | | jakość | waga |
| | | | | | | sorafenib | placebo | względny (95% CI) | bezwzględny (95% CI) | | |
| Przeżycie całkowite (OS) – główna analiza | | | | | | | | | | | |
| 1 | RCT | brak | brak | brak | brak | 207 | 210 | HR = 0,80 (0,54; 1,19) p = 0,14 (test jednostronny) | ND | ⊕⊕⊕⊕ wysoka | krytyczna |
| Przeżycie całkowite (OS) – uaktualniona analiza | | | | | | | | | | | |
| 1 | RCT | brak | brak | brak | brak | 207 | 210 | HR = 0,88 (0,63; 1,24) p = 0,24 | ND | ⊕⊕⊕⊕ wysoka | krytyczna |
| Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) – ocena niezależnej komisji | | | | | | | | | | | |
| 1 | RCT | brak | brak | brak | brak | 207 | 210 | HR = 0,59 (0,45; 0,76) p < 0,0001 | ND | ⊕⊕⊕⊕ wysoka | krytyczna |
| Czas do progresji choroby (TTP) | | | | | | | | | | | |
| 1 | RCT | brak | brak | brak | brak | 207 | 210 | HR = 0,56 (0,43; 0,72) p < 0,0001 | ND | ⊕⊕⊕⊕ wysoka | krytyczna |
| Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) | | | | | | | | | | | |
| 1 | RCT | brak | brak | brak | brak | 24/196 (12,2%)† | 1/201 (0,5%)† | RB = 24,61 (4,31; 142,89); p < 0,0001 | NNT = 9 (6; 14); | ⊕⊕⊕⊕ wysoka | krytyczna |
| Kontrola choroby (DCR) | | | | | | | | | | | |
| 1 | RCT | brak | brak | brak | brak | 106/196 (54,1%)† | 68/201 (33,8%)† | RB = 1,60 (1,27; 2,02); p < 0,0001 | NNT = 9 (6; 14); | ⊕⊕⊕⊕ wysoka | krytyczna |

| Ocena wiarygodności danych | | | | | | Podsumowanie wyników | | | | | |
|--|----------------|----------------------|---------------------|---------------------------|----------------|----------------------|------------------|----------------------------------|--------------------------|----------------|-----------|
| liczba badań | rodzaj badania | ograniczenia jakości | niezgodność wyników | brak bezpośrednio dowodów | inne czynniki* | liczba chorych | | wielkość efektu | | jakość | waga |
| | | | | | | sorafenib | placebo | względny (95% CI) | bezwzględny (95% CI) | | |
| Jakiegokolwiek działania niepożądane | | | | | | | | | | | |
| 1 | RCT | brak | brak | brak | brak | 204/207 (98,6%)† | 183/209 (87,6%)† | RB = 1,13 (1,07; 1,20) | NNT = 10 (7; 16); | ⊕⊕⊕⊕ wysoka | krytyczna |
| Ciężkie (ang. <i>serious</i>) działania niepożądane | | | | | | | | | | | |
| 1 | RCT | brak | brak | brak | brak | 77/207 (37,2%)† | 55/209 (26,3%)† | RB = 1,41 (1,06; 1,89) | NNT = 10 (6; 52); | ⊕⊕⊕⊕ wysoka | krytyczna |
| Zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych | | | | | | | | | | | |
| 1 | RCT | brak | brak | brak | brak | 39/207 (18,8%)† | 8/209 (3,8%)† | RB = 4,92 (2,41; 10,16) | NNT = 7 (5; 11); | ⊕⊕⊕⊕ wysoka | krytyczna |
| Zgon | | | | | | | | | | | |
| 1 | RCT | brak | brak | brak | brak | 12/207 (5,8%)† | 6/209 (2,9%)† | RB = 2,02 (0,80; 5,12) | NS | ⊕⊕⊕⊕ wysoka | krytyczna |
| Zespół ręka-stopa | | | | | | | | | | | |
| 1 | RCT | brak | brak | brak | brak | 158/207 (76,3%)† | 20/209 (9,6%)† | RB = 7,98 (5,29; 12,23) | NNT = 2 (2; 2); | ⊕⊕⊕⊕ wysoka | krytyczna |
| Biegunka | | | | | | | | | | | |
| 1 | RCT | brak | brak | brak | brak | 142/207 (68,6%)† | 32/209 (15,3%)† | RB = 4,48 (3,25; 6,28) | NNT = 2 (2; 3); | ⊕⊕⊕⊕ wysoka | krytyczna |
| Łysienie | | | | | | | | | | | |
| 1 | RCT | brak | brak | brak | brak | 139/207 (67,1%)† | 16/209 (7,7%)† | RB = 8,77 (5,50; 14,21) | NNT = 2 (2; 2); | ⊕⊕⊕⊕ wysoka | krytyczna |
| Zespół ręka-stopa w 3. lub 4. stopniu ciężkości | | | | | | | | | | | |
| 1 | RCT | brak | brak | brak | brak | 42/207 (20,3%)† | 0/209 (0%)† | RB = 85,82 (9,04; 828,08) | NNT = 5 (4; 7); | ⊕⊕⊕⊕ wysoka | krytyczna |

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

+ n/N (%);
NS nieistotne statystycznie;
ND nie dotyczy.

1.11. Dyskusja

Celem niniejszego raportu była ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania sorafenibu u chorych z miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym rakiem tarczycy (DTC), opornym na leczenie radioaktywnym jodem, w porównaniu do braku leczenia lub najlepszej opieki medycznej. W celu identyfikacji badań oceniających takie porównanie opracowano strategię wyszukiwania implementowaną w bazach danych informacji medycznych: Pubmed, Embase oraz Cochrane, która umożliwiła identyfikację zarówno badań RCT, jak i prospektywnych badań bez randomizacji (z grupą kontrolną lub bez), oceniających efektywność praktyczną stosowanego leczenia. Przeprowadzono również wyszukiwanie opracowań wtórnych, w wyniku którego odnaleziono siedem przeglądów systematycznych – potwierdziły one trafność zastosowanej strategii wyszukiwania.

W wyniku zastosowania wspomnianej strategii odnaleziono jedno badanie RCT porównujące sorafenib z placebo w zakładanej populacji chorych – próbę *DECISION*. Badanie to zostało niedawno opublikowane (2014 rok, protokół badania opublikowano w 2011 roku), poszukiwano zatem także doniesień konferencyjnych od 2012 roku celem odnalezienia dodatkowych lub uaktualnionych danych dla tego badania. W wyniku tego przeszukiwania zidentyfikowano dwa doniesienia konferencyjne, z których jedno prezentowało wyniki oceny jakości życia w populacji badania *DECISION*, natomiast drugie prezentowało uaktualnione dane odnośnie przeżycia całkowitego. Oprócz badania RCT, zidentyfikowano również 5 prospektywnych badań bez randomizacji i grupy kontrolnej, które opisano w ramach niniejszej analizy.

Próba *DECISION* była dużym, wieloośrodkowym badaniem (uczestniczyły w nim również ośrodki z Polski), której głównym celem było wykazanie wyższości sorafenibu nad placebo w wydłużaniu czasu wolnego od progresji choroby (rozumianego jako czas od randomizacji do progresji lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny). Zostało ono wybrane jako pierwszorzędowy punkt końcowy, gdyż ocena przeżycia całkowitego była utrudniona w ramach kontrolowanego badania, z uwagi na stosunkowo długi naturalny czas przeżycia chorych, nawet z zaawansowaną chorobą i czas potrzebny na obserwację wystarczającej liczby zgonów do wykazania różnic pomiędzy analizowanymi grupami był niemal pięciokrotnie większy, niż czas potrzebny na zaobserwowanie takiej samej liczby zdarzeń PFS. Ten fakt oraz możliwość przechodzenia chorych z grupy placebo na terapię sorafenibem w zasadzie dyskwalifikują wiarygodną ocenę OS, a korzyścią uzyskiwaną bezpośrednio przez pacjentów jest długotrwały brak progresji choroby. W momencie odcięcia danych dla głównej analizy 31 sierpnia 2012 r. udało się wykazać znamienne wpływy sorafenibu na PFS – zarówno w ocenie centralnej komisji, jak i w lokalnej ocenie badaczy sorafenib znamienne wydłużał przeżycie wolne od progresji choroby w porównaniu do placebo, przy niemal dwukrotnym zwiększeniu mediany PFS.

Mediana przeżycia całkowitego w momencie tej analizy nie została osiągnięta i nie wykazano różnic pomiędzy grupą sorafenibu oraz placebo w przeżyciu całkowitym, podobnie w uaktualnionej analizie wykonanej 9 miesięcy później (odcięcie danych 31 maja 2013), chociaż wyniki dodatkowych analiz uwzględniających korektę na przechodzenie pacjentów z grupy placebo na sorafenib mogą sugerować znamienny wpływ sorafenibu na przeżycie. Autorzy zaznaczają jednak, że na ostateczną weryfikację wyników OS należy poczekać do momentu uzyskania jego mediany, aktualnie wciąż trwa obserwacja chorych biorących udział w badaniu. Należy mieć jednak na uwadze, że znaczna część chorych (około 71%) z grupy placebo przeszła na leczenie sorafenibem (*cross-over*), co zaburza wyniki oceny przeżycia całkowitego i w zasadzie może uniemożliwić ich wiarygodną interpretację.

W badaniu wykazano również korzystny wpływ sorafenibu na odpowiedź chorego na leczenie – zarówno częstość obiektywnej odpowiedzi na leczenie, jak również kontroli choroby była znamienne większa u chorych otrzymujących ten lek, w porównaniu do chorych otrzymujących placebo.

Skuteczność leku związana była jednak ze wzrostem ryzyka występowania działań niepożądanych – najczęściej obserwowano typowe dla sorafenibu zdarzenia, takie jak zespół ręka-stop, łysienie, wysypkę lub złuszczenie skóry, biegunkę oraz zmęczenie. Dodatkowo często u chorych otrzymujących ten lek często stwierdzano zaburzenia łąknienia czy utratę masy ciała, a także nadciśnienie tętnicze. Podczas terapii sorafenibem obserwowano zwiększoną częstość występowania działań niepożądanych ogółem, ciężkich (ang. *serious*) działań niepożądanych oraz przypadków zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych. Zaznaczyć dodatkowo należy, że przypadki działań niepożądanych w 3. lub 4. stopniu nasilenia, poza tymi charakterystycznymi dla sorafenibu, były rzadkie i częstość ich występowania na ogół nie różniła się pomiędzy analizowanymi grupami. Ponadto należy zaznaczyć, że sorafenib jest już od kilku lat powszechnie stosowany w leczeniu zaawansowanego raka nerki oraz raka wątrobowokomórkowego (np. badania z randomizacją *SHARP* [Llovet 2008] oraz Asian Pacific Trial [Cheng 2009] w populacji chorych z rakiem wątrobowokomórkowym, badanie *TARGET* [Escudier 2007] w populacji chorych z rakiem nerki) – podczas wielu lat obecności na rynku (pierwsze badanie RCT odnośnie tego leku zostało opublikowane w 2007 roku) lek został szczegółowo przebadany pod kątem bezpieczeństwa i nie zidentyfikowano żadnych nowych działań niepożądanych poza już opisanymi, związanych z jego stosowaniem, a także nie zidentyfikowano działań niepożądanych związanych z konkretnym czynnikiem u pacjentów leczonych w kierunku różnych nowotworów.

W odnalezionych badaniach bez grupy kontrolnej, przybliżających warunki rzeczywistej praktyki klinicznej, odnotowano większy efekt leczniczy sorafenibu niż w próbie RCT, o czym świadczyły generalnie dłuższe mediany przeżycia wolnego od progresji choroby (choć różniły się one znacznie pomiędzy włączonymi próbami). Podobnie częstość występowania obiektywnej odpowiedzi na leczenie była

nico większa niż w próbie *DECISION*, choć zaznaczyć należy, że zarówno w badaniu RCT, jak również w próbach bez randomizacji na obiektywną odpowiedź składały się jedynie przypadki częściowej odpowiedzi na leczenie i w żadnym z rozpatrywanych badań nie stwierdzono całkowitej odpowiedzi. Profil bezpieczeństwa sorafenibu charakteryzował się częstymi działaniami niepożądanymi, głównie 1. lub 2. stopnia, które jednak były skutecznie kontrolowane za pomocą odpowiedniej modyfikacji schematu leczenia. Lek ten stosowany w praktyce klinicznej wywoływał podobne działania niepożądane, jak te obserwowane w przypadku warunków kontrolowanych w badaniu RCT.

1.12. Ograniczenia przeprowadzonej analizy

- odnaleziono tylko jedno badanie RCT (*DECISION*) porównujące sorafenib z placebo w docelowej populacji chorych, które jednak charakteryzowało się bardzo dobrą jakością, należy uwzględnić, że rak tarczycy oporny na leczenie jodem radioaktywnym należy do stosunkowo rzadkich nowotworów;
- w badaniu RCT (*DECISION*) nie zakończono obserwacji dotyczącej przeżycia całkowitego (mediana OS nie została osiągnięta w żadnej z grup w przeprowadzonych analizach wstępnych), ponadto po stwierdzeniu przez badacza progresji następowało odśledzenie przypisanego leczenia i chorzy z grupy placebo mogli otrzymywać sorafenib, co dodatkowo zaburza ocenę wpływu leku na przeżycie całkowite i wymaga zastosowania modeli statystycznych korygujących ten wpływ – pomimo korekcji, z uwagi na dużą liczbę chorych poddanych cross-over (71%) oraz długookresowe przeżycie chorych w naturalnym przebiegu choroby, ocena OS może nie być na tyle wiarygodna, by na jej podstawie móc wnioskować o skuteczności sorafenibu;
- w badaniu *DECISION* włączano pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy, co obejmowało chorych z wysoko zróżnicowanym nowotworem (brodawkowatym, pęcherzykowym, w tym z komórek Hurthle'a), a także z rakiem nisko zróżnicowanym (włączono omyłkowo także pojedyncze przypadki chorych z innymi typami raka, nie spełniającymi kryteriów włączenia). Ujęcie w wynikach populacji z rakiem nisko zróżnicowanym obejmuje szerszą populację niż program lekowy, wyniki dotyczące tej podgrupy w zakresie PFS były gorsze niż w przypadku raków wysoko zróżnicowanych (brodawkowatych lub z komórek Hurthle'a), ogólne wyniki z badania należy zatem traktować jako konserwatywne w odniesieniu do populacji docelowej programu lekowego;
- w badaniach bez grupy kontrolnej włączano niewielkie populacje chorych, liczące od 8 pacjentów w próbie *Pitoia 2014* do 56 pacjentów w badaniu *Kloos 2009*, co mogło utrudniać wykazanie rzeczywistego efektu klinicznego sorafenibu; dodatkowo w badaniach *Ahmed 2011*, *Kloos 2009* i *Gupta-Abramson 2008* oceniano mieszane populacje pacjentów z różnymi typami TC, dlatego w odniesieniu do DTC próby te liczyły jeszcze mniej chorych, dodatkowo oceny przeżycia całkowitego oraz PFS nie były w tych badaniach pierwszorzędowymi punktami końcowymi (głównie oceniano w nich odpowiedź na leczenie), co dodatkowo ogranicza interpretację ich wyników;
- w badaniach włączających mieszaną populację (*Ahmed 2011*, *Kloos 2009* i *Gupta-Abramson 2008*) wyjściowe charakterystyki przedstawiano ogółem dla ocenianych chorych; nie prezentowano takich danych osobno dla pacjentów z DTC, co może stanowić ograniczenie w szcze-

gólności w przypadku interpretacji wyników badania *Ahmed 2011*, w którym chorzy z DTC stanowili 56% populacji (91% i 93% odpowiednio w dwóch pozostałych próbach);

- w próbie *Ahmed 2011* włączono 19 pacjentów z DTC i przeciwwskazaniami do terapii Ral, z czego 17 (89%) miało oporność na takie leczenie, a u pozostałych 2 (11%) występowały inne przeciwwskazania; ponadto w przypadku badań *Kloos 2009* i *Gupta-Abramson 2008* dane o odsetku pacjentów z opornością na leczenie Ral podawano dla populacji ogółem (z DTC, MTC i niskozróżnicowanym/anaplastycznym TC); stąd nie wiadomo dokładnie ilu pacjentów w podgrupie DTC miało oporność na terapię Ral;
- w próbie *Kloos 2009* wyjściowo 19 (34%) pacjentów miało stabilną chorobę, a w przypadku 4 (7%) status choroby nie był znany; zatem 23 (41%) pacjentów ocenianych w tej próbie nie spełniało kryterium progresywnego DTC;
- autorzy badania *Kloos 2009* wyniki oceny skuteczności przedstawiali z podziałem na cztery podgrupy; w ocenie dychotomicznych punktów końcowych możliwe było przedstawienie danych łącznie dla trzech podgrup, w wyniku czego wyróżniono jedną grupę pacjentów z DTC; natomiast nie było możliwe połączenie danych w przypadku analizy PFS i OS, dlatego dane dotyczące tych punktów końcowych przedstawiono za autorami badania; należy jednak pamiętać, że ocena tych punktów końcowych dotyczyła mało licznych podgrupach pacjentów, co mogło wpłynąć na wykazanie efektu klinicznego sorafenibu.

1.13. Wnioski końcowe

Sorafenib jest obiecującą opcją terapeutyczną w leczeniu chorych z progresującym, przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym zróżnicowanym rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym, czyli populacji o epidemiologii choroby sieroczej. W tej populacji chorych nie jest obecnie zarejestrowane i dostępne leczenie o udokumentowanym wpływie na przeżycie bez progresji choroby i przeżycie całkowite. W wiarygodnym badaniu klinicznym z randomizacją i podwójnym zaślepieniem wykazano, że sorafenib w porównaniu z placebo znamienne wydłuża przeżycie wolne od progresji choroby, a także zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi obiektywnej na leczenie i kontroli choroby. Obserwacja dotycząca przeżycia całkowitego nie została zakończona, ale modele z korektą uwzględniającą przechodzenie chorych z grupy placebo na sorafenib sugerują zmienną skuteczność leku. Profil bezpieczeństwa sorafenibu wiąże się z ryzykiem występowania wielu działań niepożądanych, typowych dla leków z tej grupy i jest dobrze poznany, gdyż sorafenib od wielu lat jest stosowany w praktyce klinicznej w raku wątroby i w raku nerki. Skuteczność i bezpieczeństwo sorafenibu potwierdzają prospektywne badania bez grupy kontrolnej, przybliżające warunki rzeczywistej praktyki klinicznej.

2. Piśmiennictwo

- Ahmed 2011** Ahmed M, Barbachano Y, Riddell A, Hickey J, Newbold KL, Viros A, Harrington KJ, Marais R, Nutting CM. Analysis of the efficacy and toxicity of sorafenib in thyroid cancer: A phase II study in a UK based population. *Eur J Endocrinol.* 2011;165(2):315-322.
- Anderson 2013** Anderson RT, Linnehan JE, Tongbram V, Keating K, Wirth LJ. Clinical, safety, and economic evidence in radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer: A systematic literature review. *Thyroid.* 2013;23(4):392-407.
- AOTM 2010** Załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
- Bernet 2014** Bernet V, Smallridge R. New therapeutic options for advanced forms of thyroid cancer. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2014;19(2):225-241.
- Bradburn 2007** Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. *Stat Med.* 2007;26(1):53-77.
- Branson 2002** Branson M, Whitehead J. Estimating a treatment effect in survival studies in which patients switch treatment. *Stat Med.* 2002;21(17):2449–2463.
- Brose 2009** Brose MS, Troxel AB, Puttaswamy K, Ma C, Keefe SM, Chalain AA, Fraker DL, Mandel SJ, Lee WM, Feldman MD, Loevner LA, O’Dwyer PJ 2009 Measurements of outcome of a phase II study of sorafenib for advanced thyroid cancer. Abstract presented at the 80th Annual Meeting of the American Thyroid Association, Palm Beach, FL, September 23–27. Short call poster 27.
- Brose 2011** Brose MS, Nutting CM, Sherman SI, Shong YK, Smit JW, Reike G, Chung J, Kalmus J, Kappeler C, Schlumberger M. Rationale and design of decision: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase III trial evaluating the efficacy and safety of sorafenib in patients with locally advanced or metastatic radioactive iodine (RAI)-refractory, differentiated thyroid cancer. *BMC cancer.* 2011;11:349.
- Brose 2014** Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, Elisei R, Siena S, Bastholt L, de la Fouchardiere C, Pacini F, Paschke R, Shong YK, Sherman SI, Smit JW, Chung J, Kappeler C, Pena C, Molnar I, Schlumberger MJ. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2014.
- Brose 2014a** Brose MS, Jarzab B, Elisei Rossella, Siena S, et al. Updated overall survival analysis of patients with locally advanced or metastatic radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer (RAI-rDTC) treated with sorafenib on the phase 3 DECISION trial. ASCO Annual Meeting, may 3-june 3, 2014 Chicago. Illinois.
- Cella 2006** Cella D, Yount S, Du H, Dhanda R, Gondek K, Langefeld K, George J, Bro WP, Kelly C, Bukowski R. Development and validation of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index (FKSI). *J Support Oncol.* 2006;4(4):191-9.
- Cheng 2009** Cheng A-L, Kang Y-K, Chen Z, Tsao C-J, Qin S, Kim JS, Luo R, Feng J, Ye S, Yang T-S, Xu J, Sun Y, Liang H, Liu J, Wang J, Tak WY, Pan H, Burock K, Zou J, Voliotis D, Guan Z. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2009; 10(1):25-34.
- ChPL Nexavar 2014** Charakterystyka Produktu Leczniczego Nexavar z dnia 18 czerwca 2014 roku. Dostępne online pod adresem: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000690/WC500027704.pdf.
Data ostatniego dostępu: 8 września 2014 r.
- Cook 1997** Cook D.J., Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med.* 1997, 126, 5: 376-80.

- Duntas 2011** Duntas LH, Vlassopoulou V, Boutsiadis A, Mantzou E, Anapliotou M, Tsatsoulis A 2011 Sorafenib in the treatment of radioiodine refractory thyroid cancer. A multicenter phase II study. Abstract presented at the 35th Annual Meeting of the European Thyroid Association, Krakow, Poland, September 10–14. Abstract no. P03.
- EMA 2014** European Medicines Agency. Nexavar (sorafenib). Dostępne on-line pod adresem: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000690/WC500027705.pdf. Data ostatniego dostępu: 8 września 2014 r.
- Escudier 2007** Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2007;356(2):125-134.
- EudraVigilance 2014** Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Dostępne on-line pod adresem: <https://bi.ema.europa.eu/analyticsSOAP/saw.dll?PortalPages>. Data ostatniego dostępu: 8 września 2014 r.
- FDA 2011** Potential Signals of Serious/New Safety Information Identified from the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) between October – December 2011. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm295585.htm>. Data ostatniego dostępu: 8 września 2014 r.
- FDA 2013** Highlights of prescribing information. Nexavar (sorafenib). Dostępne on-line pod adresem: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/021923s016lbl.pdf. Data ostatniego dostępu: 8 września 2014 r.
- FDA 2013a** Approved Drugs. Sorafenib (NEXAVAR). Dostępne on-line pod adresem: <http://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/approveddrugs/ucm376547.htm>. Data ostatniego dostępu: 8 września 2014 r.
- FDA 2013b** Potential Signals of Serious/New Safety Information Identified from the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) between October – December 2013. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.fda.gov/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/surveillance/adversedrugs/effects/ucm391572.htm>. Data ostatniego dostępu: 8 września 2014 r.
- Funakoshi 2013** Funakoshi T, Latif A, Galsky MD. Risk of hypertension in cancer patients treated with sorafenib: An updated systematic review and meta-analysis. *J Hum Hypertens*. 2013; 27(10):601-611.
- GRADE 2008** GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:1106-1110.
- Gupta-Abramson 2008** Gupta-Abramson V, Troxel AB, Nellore A, Puttaswamy K, Redlinger M, Ransone K, Mandel SJ, Flaherty KT, Loevner LA, O'Dwyer PJ, Brose MS. Phase II trial of sorafenib in advanced thyroid cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26:4714-4719.
- GVD 2014** Bayer. NEXAVAR® (sorafenib) oral tablets Global Value Dossier. Locally Advanced or Metastatic Radioactive Iodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer (RAI R DTC), may 2014.
- Higgins 2011** Higgins JPT, Green S (red.). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Wersja 5.1.0 [aktualizacja marzec 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011.
- Hoftijzer 2009** Hoftijzer H, Heemstra KA, Morreau H, Stokkel MP, Corssmit EP, Gelderblom H, Weijers K, Pereira AM, Huijberts M, Kapiteijn E, Romijn JA, Smit JW. Beneficial effects of sorafenib on tumor progression, but not on radioiodine uptake, in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol* 2009;161:923-931.

- Jadad 1996** Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.
- Kapiteijn 2012** Kapiteijn E, Schneider TC, Morreau H, Gelderblom H, Nortier JWR, Smit JWA. New treatment modalities in advanced thyroid cancer. *Ann Oncol*. 2012;23(1):10-18.
- Keefe 2011** Keefe SM, Troxel AB, Rhee S, Puttaswamy K, O'Dwyer PJ, Loevner LA, Mandel SJ, Brose MS. 2011 Phase II trial of sorafenib in patients with advanced thyroid cancer. Abstract presented at the 2011 American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting, Chicago, IL, June 3–7. Abstract no. 5562.
- Kloos 2009** Kloos RT, Ringel MD, Knopp MV, Hall NC, King M, Stevens R, Liang J, Wakely PE Jr, Vasko VV, Saji M, Rittenberry J, Wei L, Arbogast D, Collamore M, Wright JJ, Grever M, Shah MH. Phase II trial of sorafenib in metastatic thyroid cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27:1675-1684.
- Krzakowski 2012** Krzakowski M. Leczenie nowotworów. W: Gajewski P. (red.) *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2012*. Medycyna Praktyczna. Kraków, 2012;1656-1670.
- Lerch 2012** Lerch C, Richter B. Pharmacotherapy options for advanced thyroid cancer: A systematic review. *Drugs*. 2012;72(1):67-85.
- Llovet 2008** Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, Oliveira AC, Santoro A, Raoul JL, Forner A, Schwartz M, Porta C, Zeuzem S, Bolondi L, Greten TF, Galle PR, Seitz JF, Borbath I, Häussinger D, Giannaris T, Shan M, Moscovici M, Voliotis D, Bruix J. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *The New England journal of medicine*. 2008;359(4):378-390.
- Moher 1999** Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of reports of metaanalyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. *Lancet*. 1999;354(9193):1896-900.
- Morden 2011** Morden JP, Lambert PC, Latimer N, Abrams KR, Wailoo AJ. Assessing methods for dealing with treatment switching in randomised controlled trials: a simulation study. *BMC Med Res Methodol*. 2011;11:4.
- MZ 02/04/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- NICE 2014** Quality assessment for Case series. Dostępne on-line pod adresem: http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/Appendix_04_qualityofcase_series_form_preop.pdf.
Data ostatniego dostępu: 8 lipca 2014 r.
- Oken 1982** Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982;5:649-655.
- Pitoia 2014** Pitoia F. Response to sorafenib treatment in advanced metastatic thyroid cancer. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2014;58(1):37-41.
- Rabin 2001** Rabin R, de Charro F. EQ-5D: A measure of health status from the EuroQol Group. *Ann Med* 33: 337-343, 2001.
- Rzyman 2008** Rzyman W. Rak płuca. *Forum medycyny rodzinnej*. 2008;2(6):407-419.
- Schlumberger 2013** Schlumberger M, Jarzab B, Elisei Rm Siena S, et al. Phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trial of sorafenib in locally advanced or metastatic patients with radioactive iodine (RaI)-refractory differentiated thyroid cancer (DTC) – exploratory analyses of patient-reported outcomes. 83rd Annual Meeting of the American Thyroid Association, October 16-20, 2013, San Juan, Puerto Rico.

- Schneider 2012** Schneider TC, Abdulrahman RM, Corssmit EP, Morreau H, Smit JW, Kapiteijn E. Long-term analysis of the efficacy and tolerability of sorafenib in advanced radio-iodine refractory differentiated thyroid carcinoma: final results of a phase II trial. *Eur J Endocrinol.* 2012;167(5):643-650.
- Shen 2014** Shen CT, Qiu ZL, Luo QY. Sorafenib in the treatment of radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: a meta-analysis. *Endocr Relat Cancer.* 2014;21(2):253-261.
- Thomas 2014** Thomas L, Lai SY, Dong W, Feng L, Dadu R, Regone RM, Cabanillas ME. Sorafenib in metastatic thyroid cancer: A systematic review. *Oncologist.* 2014;19(3):251-258.
- Wells 2012** Wells G.A., Shea B., O'Connell D. et al.: The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Dostępne on-line pod adresem: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
Data ostatniego dostępu: 08.09.2014 r.

Załączniki

Rozdział

III

3.1. Opis skal wykorzystanych w raporcie

3.1.1. Skala Jadad

Skala Jadad służy do niezależnego oceniania jakości klinicznych badań eksperymentalnych (badań z randomizacją). Ocenie podlega proces randomizacji, zaślepienia oraz opis utraty chorych w trakcie badania. Oceniane badanie może otrzymać od 0 (niska jakość) do 5 (najwyższa jakość) punktów (*Jadad 1996*). Sposób oceny badania według skali Jadad zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 37. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów):

1. Czy badanie opisano jako randomizowane?
2. Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?
3. Czy zamieszczono opis wykluczeń z badania?[^]

Dodatkowe punkty można przyznać, gdy:

- W publikacji opisano sposób randomizacji i jest on prawidłowy.
- W publikacji opisano sposób zaślepienia i jest on prawidłowy.

Punkty można odjąć, gdy:

- Opisano sposób randomizacji, lecz jest on nieprawidłowy.
- Opisano sposób zaślepienia, lecz jest on nieprawidłowy.

[^] aby przyznać punkt za odpowiedź „tak”, w publikacji musi być podany opis liczby wykluczeń w każdej z grup wraz z podaniem przyczyn.

3.1.2. Skala NICE

Skala NICE służy do oceny badań bez grupy kontrolnej (*quality assessment for case series*). Ocena polega na odpowiedzeniu na 8 pytań (tabela poniżej), punktowanych 1 za odpowiedź twierdzącą, 0 – za odpowiedź przeczącą. Większa liczba uzyskanych punktów świadczy o lepszej jakości badania (*NICE 2014*).

Tabela 38. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.

Pytania (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów).

1. Czy badanie było wielośrodkowe?
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 przedstawiono analizę wyników w warstwach?

3.1.3. Ocena sprawności – skala ECOG/WHO/Zubroda

W celu dokładnego określenia rokowań, a także podjęcia decyzji co do sposobu dalszego leczenia, konieczne jest określenie stopnia sprawności pacjenta z chorobą nowotworową. Jednym z najczęściej stosowanych narzędzi służących ocenie stanu sprawności jest skala ECOG/WHO/Zubrod (zwanej też

skalą ECOG, Zubroda-WHO lub skalą WHO), której poszczególne stopnie wraz z opisem przedstawiono w tabeli poniżej (Oken 1982, Rzyman 2008).

Tabela 39. Ocena stanu sprawności według skali ECOG/WHO/Zubrod.

| Stopień | Opis |
|---------|--|
| 0 | Bezobjawowy. Pełna aktywność. |
| 1 | Objawowy. Zredukowana aktywność — wykonuje lekką pracę. |
| 2 | Objawowy, < 50% czasu przebywa w łóżku. |
| 3 | Możliwa jedynie ograniczona aktywność, > 50% czasu przebywa w łóżku. |
| 4 | Przebywa cały czas w łóżku. |
| 5 | Zgon. |

Skala ta składa się z sześciu stopni, od 0 do 5, gdzie 0 określa stan pełnej aktywności, bez objawów choroby, natomiast stopień 5. to śmierć.

3.1.4. Kategorie odpowiedzi na leczenie według klasyfikacji RECIST

Informacje na temat klasyfikacji odpowiedzi na leczenie według kryteriów RECIST zaczerpnięto z polskiego podręcznika „Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych” (Krzakowski 2012). Poszczególne kategorie odpowiedzi według tych kryteriów zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 40. Kategorie odpowiedzi na leczenie według kryteriów RECIST.

| Odpowiedź | Opis |
|---|---|
| Całkowita odpowiedź (CR, z ang. <i>Complete Response</i>) | Ustąpienie wszystkich zmian docelowych ¹ |
| Częściowa odpowiedź (PR, z ang. <i>Partial Response</i>) | Zmniejszenie o $\geq 30\%$ sumy wymiarów wszystkich zmian docelowych |
| Stabilizacja choroby (StD, z ang. <i>stable disease</i>) | Odpowiedź nie spełnia kryteriów CR i PR oraz PD |
| Progresja choroby (PD, z ang. <i>progressive disease</i>) | Zwiększenie o $\geq 20\%$ sumy wymiarów zmian docelowych lub wystąpienie nowych zmian |

¹ wybrane zmiany nowotworowe reprezentujące wszystkie zajęte narządy (≤ 5 w 1 narządzie i ≤ 10 ogółem) o największej średnicy i nadające się do dokładnych powtarzalnych pomiarów.

3.1.5. Kwestionariusz FACT-G

FACT-G (z ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy - General*) składa się z pytań dotyczących 4 obszarów, tj. dobrostan fizyczny, dobrostan rodzinny/socjalny, dobrostan emocjonalny oraz dobrostan funkcjonalny. Odpowiedzi na pytania z danego obszaru udziela się w skali Likerta od 0 do 4, a łączna liczba punktów możliwych do uzyskania wynosi 28. Niższy wynik oznacza gorszą jakość

życia. Wzrost w FCSI-10 oraz FACT-G na poziomie ≥ 4 punkty oznacza lepszą odpowiedź, zmiana w przedziale od -3,99 do 3,99 oznacza taką samą odpowiedź, a zmiany na poziomie ≤ -4 lub wystąpienie zgonu/progresji choroby oznaczają pogorszenie (*Cella 2006*).

3.1.6. Kwestionariusz EQ-5D i EQ VAS

EQ-5D jest standardowym instrumentem służącym do oceny zdrowia. Jest zaprojektowany tak, aby pacjent mógł go samodzielnie wypełnić. Składa się z kilku stron zawierających opisowy system EQ-5D oraz EQ VAS.

Opisowy system EQ-5D dotyczy pięciu niezależnych wymiarów: mobilność, samoopieka, codzienna aktywność, ból/dyskomfort, lęk/depresja. Dla każdego wymiaru można przyporządkować jedną z trzech odpowiedzi, dotyczącą poziomu nasilenia (1 – brak problemu, 2 - umiarkowany problem, 3 - ekstremalny problem). Cyfry przyporządkowane dla każdego z 5-ciu wymiarów łączy się następnie w pięciocyfrowy numer, opisujący stan zdrowia respondenta.

EQ VAS to standardowa 20-centymetrowa, pionowa wizualna skala analogowa 0-100 (podobna do termometru) do zapisu indywidualnej graficznej oceny respondenta na temat jego aktualnej jakości życia zależnej od zdrowia (*Rabin 2001*).

3.2. Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa

Badanie z randomizacją

| | |
|---|---|
| Brose 2011 (DECISION) | Brose MS, Nutting CM, Sherman SI, Shong YK, Smit JW, Reike G, Chung J, Kalmus J, Kappeler C, Schlumberger M. Rationale and design of decision: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase III trial evaluating the efficacy and safety of sorafenib in patients with locally advanced or metastatic radioactive iodine (RAI)-refractory, differentiated thyroid cancer. BMC cancer. 2011;11:349. |
| Brose 2014 (DECISION) | Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, Elisei R, Siena S, Bastholt L, de la Fouchardiere C, Pacini F, Paschke R, Shong YK, Sherman SI, Smit JW, Chung J, Kappeler C, Pena C, Molnar I, Schlumberger MJ. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomized, double-blind, phase 3 trial. Lancet 2014. |
| Brose 2014a (DECISION) | Brose MS, Jarzab B, Elisei Rossella, Siena S, et al. Updated overall survival analysis of patients with locally advanced or metastatic radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer (RAI-rDTC) treated with sorafenib on the phase 3 DECISION trial. ASCO Annual Meeting, may 3-june 3, 2014 Chicago. Illinois. |
| Schlumberger 2013 (DECISION) | Schlumberger M, Jarzab B, Elisei R, Siena S, et al. Phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trial of sorafenib in locally advanced or metastatic patients with radioactive iodine (RAI)-refractory differentiated thyroid cancer (DTC) – exploratory analyses of patient-reported outcomes. 83 rd Annual Meeting of the American Thyroid Association, October 16-20, 2013, San Juan, Puerto Rico. |

Badania bez randomizacji i grupy kontrolnej

| | |
|--|---|
| Ahmed 2011 | Ahmed M, Barbachano Y, Riddell A, Hickey J, Newbold KL, Viros A, Harrington KJ, Marais R, Nutting CM. Analysis of the efficacy and toxicity of sorafenib in thyroid cancer: A phase II study in a UK based population. Eur J Endocrinol. 2011;165(2):315-322. |
| Gupta-Abramson 2008 | Gupta-Abramson V, Troxel AB, Nellore A, Puttaswamy K, Redlinger M, Ransone K, Mandel SJ, Flaherty KT, Loevner LA, O'Dwyer PJ, Brose MS. Phase II trial of sorafenib in advanced thyroid cancer. J Clin Oncol. 2008;26:4714-4719. |
| Hoftijzer 2009 | Hoftijzer H, Heemstra KA, Morreau H, Stokkel MP, Corssmit EP, Gelderblom H, Weijers K, Pereira AM, Huijberts M, Kapiteijn E, Romijn JA, Smit JW. Beneficial effects of sorafenib on tumor progression, but not on radioiodine uptake, in patients with differentiated thyroid carcinoma. Eur J Endocrinol 2009;161:923-931. |
| Kloos 2009 | Kloos RT, Ringel MD, Knopp MV, Hall NC, King M, Stevens R, Liang J, Wakely PE Jr, Vasko VV, Saji M, Rittenberry J, Wei L, Arbogast D, Collamore M, Wright JJ, Grever M, Shah MH. Phase II trial of sorafenib in metastatic thyroid cancer. J Clin Oncol. 2009;27:1675-1684. |
| Pitoia 2014 | Pitoia F. Response to sorafenib treatment in advanced metastatic thyroid cancer. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2014;58(1):37-41. |
| Schneider 2012 (Hoftijzer 2009) | Schneider TC, Abdulrahman RM, Corssmit EP, Morreau H, Smit JW, Kapiteijn E. Long-term analysis of the efficacy and tolerability of sorafenib in advanced radio-iodine refractory differentiated thyroid carcinoma: final results of a phase II trial. Eur J Endocrinol. 2012;167(5):643-650. |

3.3. Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

- Abdulrahman RM, Verloop H, Hoftijzer H, Verburg E, Hovens GC, Corssmit EP, Reiners C, Gelderblom H, Pereira AM, Kapiteijn E, Romijn JA, Visser TJ, Smit JW. Sorafenib-induced hypothyroidism is associated with increased type 3 deiodination. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(8):3758-3762.
- Andrews A. Sorafenib effective in metastatic differentiated thyroid cancer. *Am Health Drug Benefits.* 2013;6(6 SPL.ISS.).
- Bellesoeur A, Carton E, Mir O, Groussin L, Blanchet B, Billefont B, Clerc J, Goldwasser F. Critical role of sorafenib exposure over time for its antitumor activity in thyroid cancer. *Invest New Drugs.* 2014:1-4.
- Blevins DP, Dadu R, Hu M, Baik C, Balachandran D, Ross W, Gunn B, Cabanillas ME. Aerodigestive fistula formation as a rare side effect of antiangiogenic tyrosine kinase inhibitor therapy for thyroid cancer. *Thyroid.* 2014;24(5):918-922.
- Cabanillas ME, Waguespack SG, Bronstein Y, Williams MD, Feng L, Hernandez M, Lopez A, Sherman SI, Busaidy NL. Treatment with tyrosine kinase inhibitors for patients with differentiated thyroid cancer: The M. D. Anderson experience. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(6):2588-2595.
- Capdevila J, Iglesias L, Halperin I, Segura A, Martinez-Trufero J, Vaz MA, Corral J, Obiols G, Grande E, Grau JJ, Tabernero J. Sorafenib in metastatic thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2012;19(2):209-216.
- Coriat R, Ropert S, Mir O, Billefont B, Chaussade S, Mas-sault P-P, Blanchet B, Vignaux O, Goldwasser F. Pneumatosis intestinalis associated with treatment of cancer patients with the vascular growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors sorafenib and sunitinib. *Invest New Drugs.* 2011;29(5):1090-1093.
- Dadu R, Devine C, Hernandez M, Waguespack SG, Busaidy NL, Hu MI, Jimenez C, Habra MA, Sellin RV, Ying AK, Cote GJ, Sherman SI, Cabanillas ME. Role of salvage targeted therapy in differentiated thyroid cancer patients who failed first-line sorafenib. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(6):2086-2094.
- Dadu R, Waguespack SG, Sherman SI, Hu MI, Busaidy NL, Jimenez C, Habra MA, Ying AK, Bassett RL, Cabanillas ME. Efficacy and tolerability of different starting doses of sorafenib in patients with differentiated thyroid cancer. *Oncologist.* 2014;19(5):477-482.
- Gamerith G, Pircher A, Amann A, Cima K, Gasser K, Lenzhofer M, Lind P, Bareck E, Woll E, Hilbe W. Sorafenib in thyroid cancer - A retrospective case series. *Memo Mag Euro Med Oncol* 2012;5(3):246-249.
- Heinzl S. Treatment-resistant thyroid carcinoma: Sorafenib prolongs progression-free survival. *Arzneimitteltherapie* 2013;31(10):279-280.
- Luo Y, Shi Y, Xing P, Wang L, Feng Y, Han X, He X. Sorafenib in metastatic radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer: A pilot study. *Mol Clin Oncol.* 2014;2(1):87-92.
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – dodatkowa analiza do badania *Hoftijzer 2009*; w próbie analizowano wpływ sorafenibu na stężenia hormonów tarczycy w surowicy i proces dejodynacji jodotyroniny
- Opracowanie wtórne – badanie wtórne opisujące próbę *DECISION*, włączoną do niniejszego raportu
- Nieprawidłowa metodyka – opis przypadku
- Nieprawidłowa metodyka – oddzielny opis trzech przypadków
- Nieprawidłowa metodyka – badanie retrospektywne przedstawiające stosowanie sorafenibu w leczeniu DTC u pacjentów z ośrodka badawczego M. D. Anderson Cancer Center's
- Nieprawidłowa metodyka – badanie retrospektywne przedstawiające stosowanie sorafenibu w leczeniu przerzutowego TC
- Nieprawidłowa metodyka – oddzielny opis trzech przypadków; tylko jeden chory miał PTC
- Nieprawidłowa metodyka – badanie retrospektywne przedstawiające stosowanie sorafenibu jako terapii ratunkowej po niepowodzeniu I linii leczenia sorafenibem u chorych na DTC
- Nieprawidłowa metodyka – badanie retrospektywne porównujące stosowanie sorafenibu w dawce początkowej 800 mg/dzień z dawką < 800 mg/dzień u chorych na DTC
- Nieprawidłowa metodyka – badanie retrospektywne przedstawiające stosowanie sorafenibu u chorych z różnymi typami TC (w tym 3 chorych na DTC); nie podano informacji na temat stosowanej dawki oraz nie przedstawiono wyników oddzielnie dla populacji spełniającej kryteria niniejszego raportu
- Opracowanie wtórne – badanie wtórne opisujące próbę *DECISION*, włączoną do niniejszego raportu
- Nieprawidłowa metodyka – badanie retrospektywne przedstawiające stosowanie sorafenibu u chorych na DTC

Marotta V, Ramundo V, Camera L, Del Prete M, Fonti R, Esposito R, Palmieri G, Salvatore M, Vitale M, Colao A, Faggiano A. Sorafenib in advanced iodine-refractory differentiated thyroid cancer: efficacy, safety and exploratory analysis of role of serum thyroglobulin and FDG-PET. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;78(5):760-767.

Massicotte M-H, Brassard M, Claude-Desroches M, Borget I, Bonichon F, Giraudet A-L, Cao CD, Chougnnet CN, Leboulleux S, Baudin E, Schlumberger M, De La Fouchardiere C. Tyrosine kinase inhibitor treatments in patients with metastatic thyroid carcinomas: A retrospective study of the TUTHYREF network. *Eur J Endocrinol*. 2014;170(4):575-582.

Owonikoko TK, Chowdry RP, Chen Z, Kim S, Saba NF, Shin DM, Khuri FR. Clinical efficacy of targeted biologic agents as second-line therapy of advanced thyroid cancer. *Oncologist*. 2013;18(12):1262-1269.

Ruan M, Shen Y, Chen L, Li M. RECIST 1.1 and serum thyroglobulin measurements in the evaluation of responses to sorafenib in patients with radioactive iodine-refractory differentiated thyroid carcinoma. *Oncol Lett* 2013; 6(2):480-486.

Semrad TJ, Eddings C, Pan C-X, Lau DH, Gandara D, Beckett L, Lara Jr PN. Feasibility study of intra-patient sorafenib dose-escalation or re-escalation in patients with previously treated advanced solid tumors. *Invest New Drugs*. 2012;30(5):2001-2007.

Sorafenib Makes Headway on Metastatic Thyroid Cancer. *Cancer Discovery*. 2013;3(7):OF2-OF2. doi:10.1158/2159-8290.CD-NB2013-089.

Tolcher AW, Appleman LJ, Shapiro GI, Mita AC, Cihon F, Mazzu A, Sundaresan PR. A phase I open-label study evaluating the cardiovascular safety of sorafenib in patients with advanced cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2011;67(4):751-764.

Tsimberidou AM, Vaklavas C, Wen S, Hong D, Wheler J, Ng C, Naing A, Tse S, Busaidy N, Markman M, Sherman SI, Kurzrock R. Phase I clinical trials in 56 patients with thyroid cancer: The M. D. Anderson Cancer Center experience. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(11):4423-4432.

Verloop H, Smit JW, Dekkers OM. Sorafenib therapy decreases the clearance of thyrotropin. *Eur J Endocrinol* 2013; 168(2):163-167.

Wendling P. Sorafenib slows progression of advanced thyroid cancer. *Oncol Rep*. 2013(JUL):11-12.

Nieprawidłowa metodyka – badanie retrospektywne przedstawiające stosowanie sorafenibu u chorych na DTC

Nieprawidłowa metodyka – badanie retrospektywne przedstawiające ocenę skuteczności inhibitorów kinazy tyrozynowej u chorych na TC; sorafenib stosowało 62% chorych, 52% miało DTC, a radioaktywnym jodem leczonych było 61% pacjentów

Nieprawidłowa interwencja – badanie retrospektywne przedstawiające ocenę skuteczności biologicznych terapii celowanych u chorych na zaawansowanego TC; sorafenib stosowało 28,9% w I linii i 42,1% w II linii; 76,9% miało DTC

Nieprawidłowa interwencja – badanie retrospektywne przedstawiające ocenę skuteczności sorafenibu w dawce dobowej 2 × 200 mg u chorych na DTC

Nieprawidłowa populacja – badanie oceniające zwiększanie dawki sorafenibu bądź powrót do dawki zalecanej, po jej zredukowaniu na skutek toksyczności u chorych z zaawansowanymi guzami litymi; tylko 2 pacjentów (4%) miało DTC

Opracowanie wtórne – badanie wtórne opisujące próbę *DECISION*, włączoną do niniejszego raportu

Nieprawidłowa populacja – badanie oceniające sercowo-naczyniowy profil bezpieczeństwa stosowania sorafenibu u chorych z zaawansowanymi nowotworami; tylko 3 pacjentów (4%) miało DTC

Nieprawidłowa interwencja – badanie przedstawiające ocenę skuteczności różnych terapii w leczeniu TC; nie podano danych dla monoterapii sorafenibem, przedstawiono jedynie informacje o skojarzeniu sorafenibu z tipifarnibem

Brak poszukiwanych punktów końcowych – dodatkowa analiza do badania *Hoftijzer 2009*; w próbie analizowano wpływ sorafenibu na klirens TSH

Opracowanie wtórne – badanie wtórne opisujące próbę *DECISION*, włączoną do niniejszego raportu

3.4. Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów

- Bradford Carter W, Tourtelot JB, Savell JG, Lilienfeld H. New treatments and shifting paradigms in differentiated thyroid cancer management. *Cancer Control*. 2011;18(2):96-103.
- Fallahi P, Ferrari SM, Santini F, Corrado A, Materazzi G, Ulisse S, Miccoli P, Antonelli A. Sorafenib and thyroid cancer. *BioDrugs*. 2013;27(6):615-628.
- Giuffrida D, Prestifilippo A, Scarfia A, Martino D, Marchisotta S. New treatment in advanced thyroid cancer. *J Oncol* 2012.
- Goyal N, Setabutr D, Abdulghani J, Goldenberg D. Molecular and genetic markers of follicular-cell thyroid cancer: Etiology and diagnostic and therapeutic opportunities. *Adv Exp Med Biol*. 2013;779:309-326.
- Hoftijzer HC, Kapiteijn E, Schneider T, Hovens GC, Morreau H, Gelderblom H, Smit JW. Tyrosine kinase inhibitors in differentiated thyroid carcinoma: A review of the clinical evidence. *Clin Invest*. 2011;1(2):241-253.
- Huillard O, Boissier E, Blanchet B, Thomas-Schoemann A, Cessot A, Boudou-Rouquette P, Durand J-P, Coriat R, Giroux J, Alexandre J, Vidal M, Goldwasser F. Drug safety evaluation of sorafenib for treatment of solid tumors: Consequences for the risk assessment and management of cancer patients. *Expert Opin Drug Saf*. 2014;13(5):663-673.
- Izzedine H, Massard C, Spano JP, Goldwasser F, Khayat D, Soria JC. VEGF signalling inhibition-induced proteinuria: Mechanisms, significance and management. *Eur J Cancer*. 2010;46(2):439-448.
- Je Y, Schutz FA, Choueiri TK. Risk of bleeding with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine-kinase inhibitors sunitinib and sorafenib: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Lancet Oncol*. 2009;10(10):967-974.
- Kojic KL, Kojic SL, Wiseman SM. Differentiated thyroid cancers: A comprehensive review of novel targeted therapies. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2012;12(3):345-357.
- Nixon IJ, Shaha AR, Tuttle MR. Targeted therapy in thyroid cancer. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*.
- brak znamion przeglądu systematycznego (autorzy nie podali, czy wykonano systematyczny przegląd baz danych, nie podano zastosowanych kwerend, liczby trafień, ani kryteriów selekcji), ocena ryzyka zgonu w DTC, opis dostępnych opcji terapii
- brak znamion przeglądu systematycznego (autorzy nie podali, czy wykonano systematyczny przegląd baz danych, nie podano zastosowanych kwerend, liczby trafień, ani kryteriów selekcji), opis sorafenibu w terapii raka tarczycy
- przegląd literatury dotyczący nowych leków stosowanych w leczeniu zaawansowanego raka tarczycy (w tym sorafenib); autorzy nie podali czy wykonano przegląd systematyczny; wiadomo jedynie, że przeszukiwano bazy danych Pubmed i Embase, a także abstrakty doniesień konferencyjnych; jednak nie podano zastosowanych słów kluczowych, zakresu czasowego wyszukiwania, kryteriów selekcji badań, oraz liczby trafień wraz z publikacjami włączonymi i wykluczonymi; w sposób opisowy przedstawiono wyniki 4 badań II fazy bez randomizacji i grupy kontrolnej, które włączono w niniejszym raporcie (*Ahmed 2011, Gupta-Abramson 2008, Hoftijzer 2009, Kloos 2009*)
- przegląd literatury, ale bez znamion przeglądu systematycznego (autorzy nie podali, czy wykonano systematyczny przegląd baz danych, nie podano zastosowanych kwerend, liczby trafień, ani kryteriów selekcji); opis molekularnych i genetycznych markerów pęcherzykowego raka tarczycy, etiologia, diagnostyka i opcje terapii
- brak znamion przeglądu systematycznego (autorzy nie podali, czy wykonano systematyczny przegląd baz danych, nie podano zastosowanych kwerend, liczby trafień, ani kryteriów selekcji); inhibitory kinazy tyrozynowej w DTC – przegląd wytycznych, opis konwencjonalnych opcji terapii i innych terapii eksperymentalnych
- przegląd systematyczny, ocena bezpieczeństwa sorafenibu w różnych nowotworach: RCC, HCC, i innych, w tym białaczkach, czerniaku, mięsakach i raku tarczycy; autorzy skupiają się na ocenie w populacjach RCC i HCC, opisując głównie 2 badania (*TARGET* w raku nerwowokomórkowym i *SHARP* w raku wątrobowokomórkowym), a ocenę w pozostałych populacjach opisują łącznie
- przegląd systematyczny, ocena proteinurii wywoływanej biologicznymi terapiami celowanymi; nie podano danych dla chorych na DTC; niespełnienie ograniczeń czasowych wyszukiwania (data publikacji \geq 2011 r.)
- przegląd systematyczny, ocena ryzyka krwawienia podczas stosowania sorafenibu lub sunitynibu; nie podano osobnych wyników dla uwzględnionych badań; niespełnienie ograniczeń czasowych wyszukiwania (data publikacji \geq 2011 r.)
- przegląd literatury, ale bez znamion przeglądu systematycznego (autorzy nie podali, czy wykonano systematyczny przegląd baz danych, nie podano zastosowanych kwerend, liczby trafień, ani kryteriów selekcji); opis nowych leków celowanych molekularnie w leczeniu zróżnicowanego raka tarczycy
- przegląd literatury, ale bez znamion przeglądu systematycznego (autorzy nie podali, czy wykonano systematyczny prze-

2013;21(2):130-134.

Qi W-X, Tang L-N, Sun Y-J, He A-N, Lin F, Shen Z, Yao Y. Incidence and risk of hemorrhagic events with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine-kinase inhibitors: An up-to-date meta-analysis of 27 randomized controlled trials. *Ann Oncol.* 2013;24(12):2943-2952.

Tan Aihua, Xia Ning, Gao Feng, Mo Zengnan, Cao Yunfei. Angiogenesis-inhibitors for metastatic thyroid cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010 (3).

Wells Jr SA, Santoro M. Update: The status of clinical trials with kinase inhibitors in thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(5):1543-1555.

Wong K-P, Lang BH-H. New molecular targeted therapy and redifferentiation therapy for radioiodine-refractory advanced papillary thyroid carcinoma: Literature review. *J Thyroid Res.* 2012;2012.

Yu Y, Gao M. Molecular targeted therapy in thyroid carcinoma. *Chin J Cancer Prev Treat.* 2008;15(8):632-634.

gląd baz danych, nie podano zastosowanych kwerend, liczby trafień, ani kryteriów selekcji); opis terapii celowanych w raku tarczycy

przegląd systematyczny, częstość występowania i ryzyko zdarzeń krwotocznych - przegląd systematyczny i metaanaliza badań RCT; włączono 1 badanie w raku tarczycy, ale oceniające vandetanib; brak badań dla sorafenibu w TC

przegląd systematyczny, ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania inhibitorów angiogenezy w monoterapii lub skojarzeniu z chemioterapią albo radioterapią u chorych na przerzutowego TC (włączono badania uwzględnione w niniejszym raporcie); niespełnienie ograniczeń czasowych wyszukiwania (data publikacji \geq 2011 r.)

przegląd dotyczący stosowania inhibitorów kinaz w leczeniu przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego raka tarczycy; autorzy nie podali czy wykonano przegląd systematyczny; podano jedynie, że przeszukano bazę danych medycznych Pubmed w okresie od stycznia 2000 do listopada 2013 roku; jednak nie podano kryteriów selekcji badań oraz liczby trafień wraz z publikacjami włączonymi i wykluczonymi; w sposób opisowy przedstawiono wyniki badania RCT *DECISION* i badań kohortowych II fazy bez grupy kontrolnej: *Gupta-Abramson 2008, Hoftijzer 2009* (publikacja *Schneider 2012*) i *Kloos 2009*, włączonych w niniejszym raporcie

brak znamion przeglądu systematycznego (autorzy nie podali, czy wykonano systematyczny przegląd baz danych, nie podano zastosowanych kwerend, liczby trafień, ani kryteriów selekcji); opis opcji terapii w zaawansowanym PTC, opornym na Ral

przegląd systematyczny dotyczący nowych rodzajów terapii celowanej w leczeniu TC, obejmujący publikacje z lat 2001-2007; niespełnienie ograniczeń czasowych wyszukiwania (data publikacji \geq 2011 r.)

3.5. Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Tabela 41. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

| Nr | Kwerenda | Liczba trafień |
|----|------------------|----------------|
| 1 | sorafenib[all] | 4156 |
| 2 | nexavar[tw] | 120 |
| 3 | #1 OR #2 | 4162 |
| 4 | thyroid[all] | 171728 |
| 5 | cancer[all] | 3004178 |
| 6 | carcinoma[all] | 718479 |
| 7 | #5 OR #6 | 3041172 |
| 8 | #3 AND #4 AND #7 | 178 |

Tabela 42. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

| Nr | Kwerenda | Liczba trafień |
|----|---|----------------|
| 1 | 'sorafenib'/exp OR 'sorafenib' AND [embase]/lim | 15674 |
| 2 | 'nexavar' AND [embase]/lim | 2122 |
| 3 | #1 OR #2 | 15676 |
| 4 | 'thyroid'/exp OR 'thyroid' AND [embase]/lim | 155587 |
| 5 | 'cancer'/exp OR 'cancer' AND [embase]/lim | 3111968 |
| 6 | 'carcinoma'/exp OR 'carcinoma' AND [embase]/lim | 792671 |
| 7 | #5 OR #6 | 3127932 |
| 8 | #3 AND #4 AND #7 | 994 |

Tabela 43. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych oraz opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

| Nr | Kwerenda | Liczba trafień |
|----|---|----------------|
| 1 | sorafenib in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments | 308 |
| 2 | nexavar in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments | 13 |
| 3 | #1 or #2 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments | 308 |

| Nr | Kwerenda | Liczba trafień |
|----|--|----------------|
| 4 | thyroid in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments | 3542 |
| 5 | cancer in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments | 76087 |
| 6 | carcinoma in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments | 19199 |
| 7 | #5 or #6 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments | 81486 |
| 8 | #1 and #4 and #7 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments | 12 |

Przedział czasu objęty wyszukiwaniem: do dnia 03 września 2014 roku.

3.6. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych włączonych do raportu

3.6.1. Badanie z randomizacją

Tabela 44. Charakterystyka (critical appraisal) badania DECISION.

| DECISION (Brose 2011, Brose 2014, doniesienia Brose 2014a, Schlumberger 2013; NCT00984282) | |
|--|--|
| Metodyka | |
| Rodzaj badania | prospektywne badanie III fazy z randomizacją, podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym, z kontrolą placebo |
| Zaślepienie | podwójne |
| Skala Jadad | 5 (R2; B2; W1) |
| Liczba ośrodków | 77 ośrodków w 18 krajach Ameryki Północnej, Europy i Azji (w tym w Polsce) |
| Okres obserwacji | mediana 16,2 (zakres: 0,03-33,2) miesiąca; mediana leczenia sorafenibem 10,6 mies. (IQR: 5,3; 15,7), placebo 6,5 mies. (IQR: 3,3; 12,9) |
| Oszacowanie wielkości próby | oszacowano, że potrzeba 267 zdarzeń PFS u około 420 chorych poddanych randomizacji, by wykazać zwiększenie mediany PFS o $\geq 55,5\%$ w grupie sorafenibu w porównaniu placebo, z mocą statystyczną 90%, przy założeniu poziomu istotności $p = 0,01$ (test jednostronny) |
| Analiza statystyczna | hipoteza wyższości (<i>superiority</i>) sorafenibu nad placebo w wydłużaniu przeżycia wolnego od progresji choroby; dla oceny PFS przyjęto poziom istotności (test jednostronny) $p = 0,01$ oraz $p = 0,025$ (test jednostronny) dla przeżycia całkowitego oraz czasu do wystąpienia progresji, a także dla oceny odpowiedzi na leczenie |
| Punkty końcowe | <p>Główne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) – czas od daty randomizacji do daty radiologicznej progresji choroby lub zgonu (w zależności co wystąpi pierwsze) <p>Dodatkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (OS) – czas od daty randomizacji do daty zgonu z jakiegokolwiek przyczyny • czas do progresji choroby (TTP) – czas od daty randomizacji do daty potwierdzonej radiologicznej progresji • częstość obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) – odsetek chorych z odpowiedzią całkowitą lub częściową (CR + PR) • wskaźnik kontroli choroby (DCR) – proporcja chorych z najlepszą odpowiedzią na leczenia CR, PR lub StD wg kryteriów RECIST, w czasie leczenia lub w ciągu 30 dni od zakończenia przyjmowania leku, utrzymująca się przez ≥ 6 mies. • czas trwania odpowiedzi – czas od pierwszego udokumentowanego CR lub PR do progresji choroby lub zgonu • jakość życia (doniesienie Schlumberger 2013) • bezpieczeństwo |
| Interwencja i komparatory | |
| | <ul style="list-style-type: none"> • Sorafenib: 800 mg dziennie (2 × 200 mg dwa razy dziennie, w odstępie 12 godzin podawane na czczo na godzinę przed lub 2 godziny po posiłku); mediana dziennej dawki 651 mg (SD: 159) • Placebo: dopasowane do leku; mediana dziennej dawki 793 mg (SD: 26) |

DECISION (Brose 2011, Brose 2014, doniesienia Brose 2014a, Schlumberger 2013; NCT00984282)

Dawka sorafenibu mogła być dostosowywana (lub przerwana) w zależności od obserwowanych AEs (hematologiczne, niehematologiczne, nadciśnienie, zdarzenia skórne). Redukcję przeprowadzono sekwencyjnie, najpierw zmniejszając dzienną dawkę do 600 mg (dwie dawki dziennie: 400 mg oraz 200 mg, a następnie do 400 mg: dwa razy po 200 mg). Ponowne zwiększenie dawki było możliwe po ustąpieniu AEs o danym nasileniu.

Leczenie kontynuowano do momentu wystąpienia progresji, nadmiernej toksyczności, braku współpracy ze strony pacjenta lub wycofania zgody na udział w badaniu. W momencie wystąpienia zdefiniowanej w protokole progresji choroby stwierdzonej przez badacza, możliwe było zniesienie zaślepienia i chorzy z obu grup mogli otrzymać sorafenib (*open-label*), kontynuując go do momentu stwierdzenia przez badaczy braku dalszych korzyści ze stosowania sorafenibu.

Dodatkowe leczenie: aktywne monitorowanie pacjentów stosujących dodatkowo leki o wąskim indeksie terapeutycznym (np. warfaryna); monitorowanie chorych stosujących leki metabolizowane w wątrobie pod kątem AEs związanych z tymi lekami (sorafenib hamuje wiele enzymów wątrobowych).

| Populacja | |
|-----------------------------|--|
| Kryteria włączenia | <ul style="list-style-type: none"> • miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak tarczycy oporny na leczenie jodem radioaktywnym • nowotwór zróżnicowany (brodawkowaty, pęcherzykowy, w tym z komórek Huerthle'a, oraz nowotwór nisko zróżnicowany) • wiek ≥ 18 lat • przewidywana dalsza długość życia ≥ 12 tygodni • progresja choroby w czasie ostatnich 14 miesięcy • ≥ 1 mierzalna zmiana nowotworowa widoczna w obrazie CT lub MRI • ECOG 0-2 • odpowiednia czynność szpiku kostnego, wątroby oraz nerek • TSH $< 0,5$ mIU/l w surowicy • Brak możliwości wykonania radykalnej operacji lub radioterapii |
| Kryteria wykluczenia | <ul style="list-style-type: none"> • wcześniejszy lub współistniejący nowotwór o histologii lub pierwotnym ognisku innym niż nowotwór tarczycy w okresie ≤ 5 lat przed randomizacją, z wyjątkiem raka szyjki macicy in situ, leczonego raka podstawnokomórkowego, oraz powierzchniowych (Ta, Tis, lub T1) nowotworach pęcherza • ogniska niezróżnicowanego nowotworu tarczycy • wcześniejsza terapia celowana molekularnie (np. TKI, przeciwciała monoklonalne skierowane są przeciw czynnikowi wzrostu śródbłonna naczyniowego lub receptorom czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego) • stosowanie talidomidu • chemioterapia raka tarczycy (dozwolono chemioterapię w niskich dawkach stosowaną w celu zwiększenia odpowiedzi guza na leczenie radioaktywnym jodem) • terapia skojarzona z RAI, chemioterapią, lekami w fazie badań klinicznych lub z substancjami mogącymi indukować aktywność enzymu CYP3A4 (np. ziele dziurawca, deksametazon > 16 mg dziennie, fenytoina, karbamazepina, ryfampicyna, ryfabutyna, fenobarbital), w ciągu 7 dni od randomizacji • poważny zabieg chirurgiczny, otwarta biopsja lub istotny uraz ≤ 30 dni przed randomizacją • obecność niegojących się ran, wrzodów, złamań kości lub zakażeń w ≥ 2. stopniu ciężkości • krwotok ≥ 3. stopnia ciężkości w okresie ≤ 3 miesięcy przed randomizacją • skaza krwotoczna lub zaburzenia krzepliwości krwi, lub obecność nacieków w tchawicy, oskrzelach lub przełyku z istotnym ryzykiem krwawienia (ale bez miejscowego leczenia przed włączeniem do badania) • klinicznie istotna choroba serca lub niekontrolowane nadciśnienie tętnicze ($> 150/90$ mmHg) pomimo optymalnego leczenia • zakażenie wirusem HIV, HBV, HCV |

DECISION (Brose 2011, Brose 2014, doniesienia Brose 2014a, Schlumberger 2013; NCT00984282)

| Charakterystyka populacji | <ul style="list-style-type: none"> • ciąża lub karmienie piersią • stwierdzona lub podejrzewana nadwrażliwość na sorafenib lub inne środki stosowane podczas badania | | N | Mediana wieku (zakres) [lata] | Liczba mężczyzn (%) | Status sprawności wg ECOG (%) | Rozprzestrzenienie choroby |
|---|--|-----------------------------|----------------------------|--|--|--|--|
| | | | | | | | |
| Sorafenib | | | 207 | 63 (24-82) | 104 (50,2%) | 0: 130 (62,8%) 1: 69 (33,3%) 2: 7 (3,4%) | miejscowo zaawansowana: 7 (3,4%) odległe przerzuty: 200 (96,6%) |
| Placebo | | | 210 | 63 (30-87) | 95 (45,2%) | 0: 129 (61,4%) 1: 74 (35,2%) 2: 6 (2,9%) | miejscowo zaawansowana: 8 (3,8%) odległe przerzuty: 202 (96,2%) |
| Wyjściowe różnice między grupami | nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami w wyjściowych charakterystykach kliniczno-demograficznych | | | | | | |
| Liczba chorych: | Chorzy włączeni do badania | Chorzy poddani randomizacji | Analiza skuteczności (ITT) | Analiza bezpieczeństwa (pop. poddana leczeniu) | Utrata z obserwacji (<i>lost to follow-up</i>) | | |
| Sorafenib | – | 209 | 207 (99%) | 207 (100%) | 3 (1%) | | |
| Placebo | – | 210 | 210 (100%) | 209 (99%) | 1 (< 1%) | | |
| łącznie | 556 | 419 | 417 (99%) | 416 (99%) | 4 (1%) | | |

Wyniki

Skuteczność kliniczna (sorafenib vs placebo, N = 207 vs N = 210)

- **OS [mies.]:** mediana (95% CI): nie osiągnięto, HR = 0,80 (0,54; 1,19), p = 0,14 (uaktualniona analiza: HR = 0,88 [0,633; 1,236], p = 0,2359)
- **PFS w ocenie niezależnej komisji [mies.]:** mediana 10,8 vs 5,8, HR = 0,59 (0,45; 0,76), p < 0,0001
- **PFS w ocenie badaczy [mies.]:** mediana 10,8 vs 5,4, HR = 0,49 (0,39; 0,61), p < 0,001
- **TTP [mies.]:** mediana (95% CI): 11,1 (9,3; 14,8) vs 5,7 (5,3; 7,8), HR = 0,56 (0,43; 0,72), p < 0,0001
- **czas trwania odpowiedzi [mies.]:** mediana (95% CI) 10,2 (7,4; 16,6) w grupie sorafenibu
- **ORR:** 24 (12,2%) vs 1 (0,5%), p < 0,0001
- **DCR:** 106 (54,1%) vs 68 (33,8%), p < 0,0001
- **Jakość życia:** zmniejszenie wyniku kwestionariusza FACT-G o 3,45 punktów w porównaniu do grupy placebo (p = 0,0006). Dla kwestionariusza EQ-5D (zarówno wskaźnik, jak i ocena w skali VAS) obserwowano podobny trend, jak w przypadku kwestionariusza FACT-G

Bezpieczeństwo (sorafenib vs placebo, N = 207 vs N = 209)

- **jakiegokolwiek AEs:** 204 (98,6%) vs 183 (87,6%), przeważnie 1. lub 2. stopnia, we wczesnym etapie leczenia
- **ciężkie (ang. serious) AEs** 77 (37,2%) vs 55 (26,3%)
- **najczęstsze AEs:** zespół ręka-stopa (76,3% vs 9,6%), biegunka (68,6% vs 15,3%), łysienie (67,1% vs 7,7%),
- **zakończenie leczenia z powodu AEs:** 39 (18,8%) vs 8 (3,8%)
- **zgony:** 12 (5,8%) vs 6 (2,9%), za związane z leczeniem uznano po jednym zdarzeniu z obu grup

Uwagi

- randomizacja za pomocą interaktywnego systemu głosowego w stosunku 1:1
- czynniki stratyfikacji: wiek (< 60 vs ≥ 60 lat), region (Ameryka Północna vs Europa vs Azja)
- zaślepienie: podwójne w stosunku do pacjentów, badaczy i sponsorów

DECISION (Brose 2011, Brose 2014, doniesienia Brose 2014a, Schlumberger 2013; NCT00984282)

- analiza skuteczności – chorzy poddani randomizacji (populacja ITT), dwóch chorych z grupy sorafenibu omyłkowo poddano randomizacji dwukrotnie, w związku z czym byli uwzględnieni w populacji ITT tylko raz
- analiza bezpieczeństwa – chorzy, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku
- włączenie chorych: od listopada 2009 do sierpnia 2011
- data odcięcia danych dla pierwotnej analizy: 31 sierpnia 2012 – mediana OS nie osiągnięta, 150 (71,4%) chorych z grupy placebo zmieniło interwencję na sorafenib po wystąpieniu PD; ponadto 42 (20,3%) chorych z grupy sorafenibu i 18 (8,6%) z grupy placebo otrzymało dodatkową terapię przeciwnowotworową po zakończeniu badania
- data odcięcia danych dla uaktualnionej analizy OS: 31 maj 2013 (doniesienie Brose 2014a)

3.6.2. Badania bez grupy kontrolnej

Tabela 45. Charakterystyka (critical appraisal) badania Ahmed 2011.

| Ahmed 2011 | | | |
|---|--|--------------------------|---|
| Metodyka | | | |
| Rodzaj badania | prospektywne badanie kohortowe II fazy, bez grupy kontrolnej i zaślepienia | Okres obserwacji | mediana: 19 mies. |
| Skala NICE | 6/8 | Klasyfikacja AOTM | IVA |
| Liczba ośrodków | bd. | Sponsor | NHS Foundation, Bayer Schering Pharma, Institute of Cancer Research |
| Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby | ocenę skuteczności i bezpieczeństwa przedstawiono za pomocą statystyk opisowych (średnie, SD oraz częstości i %); przyjęto poziom istotności $p < 0,05$; oszacowano liczebność populacji na 33 chorych, 90% moc badania | | |
| Interwencja | <p>Sorafenib, w dawce 400 mg dwa razy dziennie:</p> <p>Mediana okresu leczenia: 16,5 miesięcy</p> <ul style="list-style-type: none"> • dostosowanie dawki w razie wystąpienia toksyczności terapii <p>Dodatkowe leczenie: leczenie zastępcze tyroksyną (N = 34; 100%)</p> | | |
| Kryteria włączenia | <ul style="list-style-type: none"> • rozpoznanie progresywnego, przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego DTC, lub MTC potwierdzony histologicznie • włączano chorych z DTC z przeciwwskazaniami do terapii RaI, zdefiniowanymi jako: obniżona jodochwytność w trakcie leczenia (n = 17) lub w momencie badania diagnostycznego (n = 1), przeciwwskazania z powodu rozległych zmian w obrębie dróg oddechowych (n = 1) • ECOG < 2 • choroba mierzalna wg RECIST • wiek > 18 lat • prawidłowa czynność wątroby i układu hematologicznego • oczekiwana długość życia > 12 tyg. • aktywność lipaz i amylaz < 2 × GGN | | |
| Kryteria wykluczenia | <ul style="list-style-type: none"> • ATC • wcześniejsze leczenie inhibitorami kinazy tyrozynowej lub lekami anty-angiogennymi • wcześniejszy nowotwór złośliwy | | |

Ahmed 2011

| | | | | | |
|----------------------------------|---|---------------------|-------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|
| Charakterystyka populacji | <ul style="list-style-type: none"> • chorzy z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym krwi lub przyjmowanie ≥ 2 leków obniżających ciśnienie krwi • przerzuty wewnątrzczaszkowe (z ang. <i>cranial</i>) niestabilizowane w obrazie radiologicznym w okresie 6 mies. • rozpoznanie aktywnej choroby wieńcowej • skaza krwotoczna • klirens kreatyniny < 30 ml/min • stosowanie dziurawca zwyczajnego (z ang. <i>St John's Wort</i>), ryfampicyny lub warfaryny | | | | |
| | N | Liczba mężczyzn (%) | Mediana wieku (zakres) [lata] | Stan sprawności ECOG, n (%) | Rodzaj TC, n (%) |
| Populacja ITT | 34 | 19 (56%) | 55 (21-78) | 0: 21 (62%) 1: 13 (38%) | DTC: 19 (56%) MTC: 15 (44%) |
| Przeptyw chorych | <p>do badania włączono 34 chorych; wszyscy rozpoczęli leczenie; leczenie przerwało 9 (26%) chorych, przyczyny: progresja choroby 5 (15%), AEs 2 (6%), zgon 2 (6%) pacjentów; na podstawie opisu przeptywu chorych można stwierdzić, że żadnego pacjenta nie utracono z obserwacji (z ang. <i>lost to follow-up</i>)</p> <p><u>Chorzy z DTC (n = 19):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • radiologiczna ORR: 16% po 6 mies., 18% po 12 mies. • 1-roczone PFS: 68%; 2-letnie PFS: 62% • 1-roczone OS: 79%; 2-letnie OS: 72% • zmniejszenie średniego stężenia Tg po 3 mies. terapii u chorych z DTC; powrót do poziomu wyjściowego po 9 mies.; odnotowano kolejne zmniejszenie stężenia Tg w 12. i 15. miesiącu wyłącznie u chorych z PR lub StD kontynuujących leczenie <p><u>Populacja ITT (N = 34):</u></p> | | | | |
| Skuteczność kliniczna | | | | | |
| Bezpieczeństwo | <ul style="list-style-type: none"> • przerwanie leczenie z powodu AEs: 2 (6%) chorych • zgon: 2 (6%) chorych • czasowe wstrzymanie leczenia z powodu AEs: 28 (82%) chorych • redukcja dawki z powodu AEs: 27 (79%) chorych do 400 mg/dziennie, a 1/3 z nich do 400 mg co drugi dzień • czas do redukcji dawki: mediana 14 dni, średnia 35 dni • najczęstsze AEs: inne zmiany dermatologiczne u 30 (88,2%) chorych, HFSR u 27 (79,4%), biegunka u 26 (76,5%) • najczęstsze AEs (3-4. stopień): HFSR u 15 (44,1%) chorych, zakażenia, zmęczenie, zapalenie błony śluzowej, bóle stawów i nadwrażliwość na lek u 3 (8,8%) | | | | |
| Uwagi | <ul style="list-style-type: none"> • ocena skuteczności i bezpieczeństwa – populacja ITT (wszyscy włączeni chorzy, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku) • odpowiedź biochemiczna (CR + PR): CR: brak definicji; częściowa odpowiedź (PR) – $> 25\%$ zmniejszenie stężenia tyreoglobuliny (Tg) w porównaniu do wartości początkowej; choroba stabilna (StD) – zwiększenie lub zmniejszenie o 25 % stężenia Tg; progresja choroby (PD) – wzrost stężenia Tg o 25% w porównaniu do wartości początkowej; • PFS – czas od rozpoczęcia podawania leku do progresji choroby lub zgonu pacjenta | | | | |

Tabela 46. Charakterystyka (critical appraisal) badania Gupta-Abramson 2008.

Gupta-Abramson 2008

Metodyka

Gupta-Abramson 2008

| | | | | | |
|---|---|---------------------|-----------------------------|---|-----------------------------|
| Rodzaj badania | prospektywne badanie kohortowe II fazy, bez grupy kontrolnej i zaślepienia | | Okres obserwacji | okres zbierania danych: 28 lutego 2006-13 września 2007 data odcięcia danych dla odpowiedzi radiologicznej: 19 stycznia 2008 | |
| Skala NICE | 6/8 | | Klasyfikacja AOTM | IVA | |
| Liczba ośrodków | 1 (USA) | | Sponsor | finansowane ze środków fundacji i z grantów* | |
| Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby | ocenę skuteczności i bezpieczeństwa przedstawiono za pomocą statystyk opisowych (średnie, SD oraz częstości i %); przyjęto poziom istotności $p < 0,05$ używając metody Simon'a (z ang. <i>Simon two-stage design</i>) oszacowano liczebność populacji na 30 chorych w I etapie i opcjonalnie 25 dodatkowych w II etapie jeśli zostanie zaobserwowana ≥ 1 odpowiedź | | | | |
| Interwencja | <p>Sorafenib, doustnie w dawce 400 mg dwa razy dziennie Mediana okresu leczenia: 6,8 miesiąca (minimalna długość okresu leczenia: 4 mies.)</p> <p>Modyfikacja leczenia: dostosowanie dawki lub czasowe wstrzymanie leczenia w razie wystąpienia toksyczności terapii</p> <p>Dodatkowe leczenie: leki przeciwzapalne w celu kontroli HFSR, zalecenia dietetyczne i suplementacja diety w przypadku utraty masy ciała; megestrol 800 mg/dzień celem poprawy łaknienia; zastępcza terapia hormonalna</p> | | | | |
| Kryteria włączenia | <ul style="list-style-type: none"> rozpoznanie raka tarczycy, nieoperacyjnego lub przerzutowego, bez możliwości podjęcia terapii z zamiarem wyleczenia wiek ≥ 18 lat choroba mierzalna wg RECIST ECOG < 2 progresja choroby w czasie 1 roku przed rozpoczęciem badania oczekiwana długość życia > 3 miesiące liczba leukocytów $\geq 3000/\mu\text{l}$, ANC $\geq 1500/\mu\text{l}$, PLT $> 100000/\mu\text{l}$, stężenie Hb ≥ 9 g/dl, osoczowe stężenie kreatyniny $\leq 1,5 \times$ GGN (lub klirens kreatyniny ≥ 75 ml/min. w całodobowej zbiórce moczu), stężenie bilirubiny $\leq 1,5 \times$ GGN, aktywność AST i ALP $\leq 2,5 \times$ GGN, PT/INR $\leq 1,5 \times$ GGN wcześniejsze leczenie radioaktywnym jodem i stosowanie 1 terapii biologicznej (inhibitora kinazy, szczepionek, leczenia opartego na przeciwciałach) > 3 tyg. przed rozpoczęciem leczenia ujemny wynik testu ciążyowego u kobiet w wieku reprodukcyjnym, wymóg stosowania środków antykoncepcyjnych | | | | |
| Kryteria wykluczenia | <ul style="list-style-type: none"> wcześniejsze stosowanie inhibitorów szlaku Ras (w tym trastuzumab, inhibitory EGFR, inhibitory transferazy farnazyli i inhibitory kinazy ERK aktywowanej mitogenami) brak możliwości doustnego przyjęcia leku | | | | |
| Charakterystyka populacji | N | Liczba mężczyzn (%) | Średni wiek (zakres) [lata] | Rodzaj TC, n (%) | Stan sprawności ECOG, n (%) |
| Populacja ITT | 30 | 15 (50%) | 63 (31-89) | DTC: 27 (90%) ATC: 2 (7%) MTC: 1 (3%) | 0: 19 (63%) 1:11 (37%) |
| Przeptyw chorych | Skrzyning: 31 chorych, analiza skuteczności: 30 (97%) pacjentów; wykluczenie 1 (3%) z powodu małej liczby białych krwinek, 5 chorych zakończyło badanie w czasie pierw- | | | | |

Gupta-Abramson 2008

| | |
|------------------------------|---|
| Skuteczność kliniczna | <p>szych 2 miesięcy, więc nie wykonano u nich oceny radiologicznej;</p> <p>Ogółem leczenie przerwano u 10 (33%) pacjentów, w tym z powodu AEs u 6 (20%) i z innych przyczyn u 4 (13%) chorych; na podstawie opisu przebiegu chorych można stwierdzić, że żadnego pacjenta nie utracono z obserwacji (z ang. <i>lost to follow-up</i>)</p> <p>Ocena dla N = 30 chorych</p> <ul style="list-style-type: none"> • chorzy poddani ocenie radiologicznej: n = 25 (83%) • odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST: <ul style="list-style-type: none"> – CR: 0 (0%) chorych – PR: 7 (23%) chorych; (95% CI: 10%;42%); p = 0,0005 – StD: 16 (53%) chorych; (95% CI: 34%;72%) (w tym 1 chory z MTC; pozostali z DTC) – CB : 23 (77%) chorych – PD : 2 (3%) chorych (z niskozróżnicowanym lub anaplastycznym TC; brak przypadków progresji w podgrupie pacjentów z DTC) • mediana PFS: 84 tyg. u chorych na DTC (n = 27) |
| Bezpieczeństwo | <p>Ocena dla N = 30 chorych</p> <ul style="list-style-type: none"> • przerwanie leczenia z powodu AEs: 6 (20%) chorych • redukcja dawki z powodu AEs: 14 (47%) chorych; u 4 chorych do 600 mg/dzień i u 10 chorych do 400 mg/dzień • czasowe wstrzymanie leczenia z powodu AEs: 19 (63%) chorych • najczęstsze AEs związane z leczeniem (przeważnie 1-2. stopnia): HFSR u 25 (83%) chorych, biegunka u 22 (73%), wysypka u 21 (70%), niestrawność/wzdęcia u 19 (63%) • najczęstsze AEs związane z leczeniem (3-4. stopnia): nadciśnienie tętnicze u 9 (30%) chorych, wysypka u 3 (10%), HFSR u 3 (10%), utrata masy ciała u 3 (10%) • zgon: u 1 (3,3%) chorego z nieprawidłowymi wartościami testów wątrobowych 3-4. stopnia w 8 tyg. leczenia; zgon z powodu niewydolności wątroby po 12 tyg. pomimo zmniejszenia dawki i wstrzymania leczenia) |
| Uwagi | <ul style="list-style-type: none"> • populacja ITT – wszyscy włączeni chorzy, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku • częściowa odpowiedź (PR) – zmniejszenie sumy najdłuższych pomiarów $\geq 30\%$ • choroba stabilna (StD) – zmiany sumy najdłuższych pomiarów między -30% a +20% • korzyść kliniczna (CB) – PR + StD • radiologiczna ocena odpowiedzi na leczenie po 8. i 16. tyg. terapii, następnie co 12 tyg. • w badaniu obecni również chorzy na ATC (n = 2) i MTC (n = 1), ale podano oddzielnie wyniki dla chorych na DTC (n = 27) |

* Templeton Family Cancer Research Fund, the Damon Runyon Cancer Research Foundation (CI-25-05; M.S.B.); granty: 1K08CA090431 (M.S.B.) i K12-CA 076931 (V.G.-A.) National Institutes of Health/National Cancer Institute.

Tabela 47. Charakterystyka (critical appraisal) badania Hoftijzer 2009.

| Hoftijzer 2009 (Hoftijzer 2009, Schneider 2012; NCT00887107) | | | |
|--|--|--------------------------|--|
| Metodyka | | | |
| Rodzaj badania | prospektywne badanie kohortowe II fazy, bez grupy kontrolnej i zaślepienia | Okres obserwacji | okres zbierania danych: 13 października 2007-7 października 2008; mediana (zakres): 15,8 (7-20) mies. (wstępna analiza) i 25 (3,5-39) mies. (uaktualniona analiza) |
| Skala NICE | 6/8 | Klasyfikacja AOTM | IVA |

Hoftijzer 2009 (Hoftijzer 2009, Schneider 2012; NCT00887107)

| | | | | | |
|---|---|---------------------|-------------------------------|--|------------------|
| Liczba ośrodków | 1 | | Sponsor | grant IMP 12791 (Bayer) | |
| Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby | <p>ocenę skuteczności i bezpieczeństwa przedstawiono za pomocą statystyk opisowych (średnie, SD oraz częstości i %); przyjęto poziom istotności $p < 0,05$</p> <p>Hoftijzer 2009: używając metody Simon'a (z ang. <i>Simon two-stage design</i>) oszacowano liczebność populacji na 24 chorych</p> <p>Sorafenib, doustnie w dawce 400 mg dwa razy dziennie; Okres leczenia: 6 miesięcy (26 tyg.), z możliwością kontynuacji u chorych całkowitą lub częściową odpowiedzią, lub chorobą stabilną wg RECIST</p> <p>Dodatkowe leczenie: leki obniżające ciśnienie w przypadku ciśnienia tętniczego krwi, zalecenia dietetyczne, suplementacja niedoborów mineralnych lub żywienie dojelitowe w przypadku utraty masy ciała; terapia zastępcza tyroksyną</p> | | | | |
| Interwencja | <p>Hoftijzer 2009:</p> <ul style="list-style-type: none"> • mediana okresu leczenia (zakres): 8 (0,1-19,8) mies. [32 tyg. (3 dni-79 tyg.)] • dostosowanie dawki w razie wystąpienia toksyczności terapii <p>Schneider 2012:</p> <ul style="list-style-type: none"> • mediana okresu leczenia sorafenibem (zakres): 15 (0,1-39) mies. | | | | |
| Kryteria włączenia | <ul style="list-style-type: none"> • rozpoznanie przerzutowego lub nieoperacyjnego (wznowa miejscowa) DTC • progresja choroby (wg RECIST) w czasie 1 roku przed rozpoczęciem badania • brak skuteczności leczenia radioaktywnym jodem (RaI) potwierdzona scyntyografią całego ciała (WBS) w trakcie skryningu • tyreoidektomia i leczenie ablacyjne RaI • ECOG ≤ 2 (w <i>Schneider 2012</i> ECOG < 2) • oczekiwana długość życia > 3 miesiące | | | | |
| Kryteria wykluczenia | <ul style="list-style-type: none"> • przeciwwskazania do stosowania rTSH i sorafenibu • słaba odpowiedź na leczenie, w przypadku której zakładano małe prawdopodobieństwo przywrócenia jodochwytności w wyniku terapii sorafenibem • wcześniejsze stosowanie terapii biologicznych • ciąża | | | | |
| Charakterystyka populacji | N | Liczba mężczyzn (%) | Mediana wieku (zakres) [lata] | Mediana czasu od rozpoznania DTC (zakres) [lata] | Rodzaj TC, n (%) |
| Hoftijzer 2009 (Populacja ITT) | 32 | 19 (59%) | 65 (53-82) | 3 (0-18) | DTC: 32 (100%) |
| Schneider 2012 (Populacja poddana leczeniu) | 31 | 19 (61%) | 64 (53-82) | 3,9 (0,3-18) | DTC: 31 (100%) |
| Przeptyw chorych | <p>Hoftijzer 2009: <u>26 tyg. okresu obserwacji:</u> włączono 32 chorych, leczenie sorafenibem rozpoczęło 31 (97%) pacjentów (1 chory wycofał się po podpisaniu zgody na udział w badaniu – wliczony do analizy ITT); 26 tyg. badania ukończyło 22 (69%) chorych; przyczyny wykluczenia 9 (28%) chorych: AEs 4 (13%), progresja 4 (13%), wycofanie zgody przez pacjenta 1 (3%)</p> <p><u>kontynuacja terapii:</u> kontynuację leczenia rozpoczęło 19 (59%) chorych (wykluczenie 3 chorych z powodu progresji choroby); 11 (34%) chorych otrzymywało leczenie w momencie odcięcia danych dla wstępnej analizy ; przyczyny wykluczenia 8 (25%) pacjentów: progresja 6 (19%),</p> | | | | |

Hoftijzer 2009 (Hoftijzer 2009, Schneider 2012; NCT00887107)

| | |
|-------------------------------------|--|
| | <p>AEs 2 (6%)</p> <p>Schneider 2012:</p> <p>spośród 31 włączonych chorych, 26 chorych uwzględniono w analizie skuteczności; 26 tyg. leczenia ukończyło 22 (71%) chorych; kontynuację leczenia rozpoczęło 19 (61%) chorych (wykluczenie 3 chorych z powodu progresji choroby); przyczyny wykluczenia 15 (48%) pacjentów: progresja choroby u 9 (29%) chorych, AEs u 6 (19%); pozostałych 4 (13%) chorych otrzymywało leczenie w momencie odcięcia danych (1 marzec 2011 r.) dla uaktualnionej analizy oraz w późniejszym okresie;</p> <p>Na podstawie opisu przeływu chorych można stwierdzić, że żadnego chorego nie utraciono z obserwacji (z ang. <i>lost to follow up</i>)</p> |
| <p>Skuteczność kliniczna</p> | <p>Hoftijzer 2009, Populacja ITT: N = 32 chorych</p> <ul style="list-style-type: none"> • radiologiczna odpowiedź na leczenie: <ul style="list-style-type: none"> – CR: 0 (0%) chorych – PR: 8 (25%) chorych – StD: 11 (34%) chorych – CB: 19 (59%) chorych – PD: 7 (22%) chorych • mediana PFS (95% CI): 58 (47; 68) tyg. • mediana czasu do wystąpienia <i>nadiru</i> stężenia Tg: 3 (zakres: 0-5) mies. • mediana zmiany stężenia Tg w 26 tyg. vs w.p. (zakres) [µg/l]: -16 (-2746 do 17836) • istotnie gorsza odpowiedź na sorafenib u chorych z obecnymi przerzutami do kości niż u pacjentów bez przerzutów: p = 0,004 <p>Schneider 2012, Populacja <i>per-protocol</i>: N = 26 chorych</p> <ul style="list-style-type: none"> • radiologiczna odpowiedź na leczenie: <ul style="list-style-type: none"> – CR: 0 (0%) chorych – PR: 8 (31%) chorych – StD: 3 (12%) chorych – PD: 15 (58%) chorych – DCR: 7 (27%) chorych • mediana PFS: 18 mies. (95% CI: 7; 29) • mediana OS: 34,5 mies. (95% CI: 19; 50) |
| <p>Bezpieczeństwo</p> | <p>Hoftijzer 2009, Populacja ITT: N = 32 chorych</p> <ul style="list-style-type: none"> • przerwanie leczenia z powodu AEs: 6 (19%) chorych • redukcja dawki z powodu AEs: 18 (56%) chorych, mediana dawki w 26 tyg. 400 mg/dziennie • najczęstsze AEs (ogółem): zespół ręka-stopa u 21 (66%) chorych, utrata masy ciała u 18 (56%), biegunka u 16 (50%) <p>Schneider 2012, Populacja poddana leczeniu: N = 31 chorych</p> <ul style="list-style-type: none"> • przerwanie leczenia z powodu AEs: 10 (32%), w tym u 7 (23%) chorych z powodu AEs związanych z leczeniem • redukcja dawki z powodu AEs: 13 (42%) chorych po 3 mies., 16 (52%) po 6 mies., 18 (58%) po 12 mies. • najczęstsze AEs: HFSR u 22 (71%) chorych, utrata masy ciała u 18 (58%), wysypka u 17 (55%), biegunka i łysienie u 16 (52%) |
| <p>Uwagi</p> | <ul style="list-style-type: none"> • ocena skuteczności – wstępna analiza: populacja ITT (wszyscy włączeni chorzy, bez względu na to czy otrzymali leczenie czy nie); uaktualniona analiza: populacja <i>per-protocol</i> (chorzy otrzymujący leczenie do momentu pierwszej oceny odpowiedzi radiologicznej w 6. miesiącu lub dłużej) • ocena bezpieczeństwa – wstępna analiza: populacja ITT; uaktualniona analiza: popu- |

Hoftijzer 2009 (Hoftijzer 2009, Schneider 2012; NCT00887107)

lacja poddana leczeniu (chorzy otrzymujący ≥ 1 dawkę leku)

Tabela 48. Charakterystyka (critical appraisal) badania Kloos 2009.

| Kloos 2009 | | Metodyka | |
|---|--|--------------------------|--|
| Rodzaj badania | prospektywne badanie kohortowe II fazy, bez grupy kontrolnej i zaślepienia | Okres obserwacji | okres zbierania danych: październik 2004-sierpień 2005 |
| Skala NICE | 6/8 | Klasyfikacja AOTM | IVA |
| Liczba ośrodków | bd. (Wielka Brytania) | Sponsor | granty National Cancer Institute, Bethesda, MD |
| Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby | <p>ocenę skuteczności i bezpieczeństwa przedstawiono za pomocą statystyk opisowych (średnie, SD oraz częstości i %)</p> <p>Kohorta docelowa (z ang. <i>main statistical arm</i>): używając metody Simon'a (z ang. <i>Simon two-stage design</i>) oszacowano liczebność populacji na 16 chorych w I etapie i dodatkowo 9 (II etap) jeżeli > 1 chory (z etapu I) uzyska CR lub PR na leczenie</p> <p>Kohorta eksploracyjna (z ang. <i>exploratory arm</i>): nie przeprowadzono oszacowania wielkości próby; chorych włączano do momentu uzyskania wymaganej liczby pacjentów w docelowej kohorcie</p> | | |
| Interwencja | <p>Sorafenib, doustnie w dawce 400 mg dwa razy dziennie (dostosowanie dawki w razie wystąpienia toksyczności terapii)</p> <p>Leczenie kontynuowano do momentu progresji choroby, wstrzymanie leczenia z jakiegokolwiek przyczyny (przez >21 kolejnych dni), wystąpienia choroby współistniejącej uniemożliwiającej dalsze leczenie, wystąpienia nieakceptowalnych AEs, wycofania pacjenta;</p> <p>Mediana (zakres) okresu leczenia: 14 (0,25-32) mies. (kohorta docelowa, n = 19); 10 (0,25-33) mies. (chorzy z PTC z kohorty eksploracyjnej, n = 22); 8 (0,25-26) mies. (chorzy na FTC/HTC z kohorty eksploracyjnej, n = 11)</p> <p>Dodatkowe leczenie: bd.</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat dobry stan sprawności choroba mierzalna wg RECIST liczba leukocytów $\geq 3000/\mu\text{l}$, ANC $\geq 1500/\mu\text{l}$, PLT $\geq 100000/\mu\text{l}$, stężenie bilirubiny, aktywność ALT, AST i kreatynina $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ | | |
| Kryteria włączenia | <p>Kohorta docelowa:</p> <ul style="list-style-type: none"> rozpoznanie przerzutowego PTC oporność lub przeciwwskazania do terapii Ral (u pacjentów z PTC) brak wcześniejszej chemioterapii zachowany materiał tkankowy (dostępność wyników biopsji guza) <p>Kohorta eksploracyjna:</p> <ul style="list-style-type: none"> inne rodzaje TC (pęcherzykowy, anaplastyczny lub mieszany, z komórek Hurthle'a) oporność lub przeciwwskazania do terapii Ral (u pacjentów z PTC) 1-3 wcześniejsze schematy chemioterapii (u pacjentów z PTC) | | |

Kloos 2009

| | | | | | |
|----------------------------------|---|---------------------|-------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------|
| Kryteria wykluczenia | <ul style="list-style-type: none"> dopuszczano udział pacjentów bez zachowanego materiału tkankowego (konieczność rozpoznania PTC) chemioterapia lub radioterapia w okresie 4 tygodni przed włączeniem do badania terapia RaI w okresie 24 tygodni przed włączeniem do badania (lub 4 tyg. jeśli nie potwierdzono skanem wychwyty jodu) | | | | |
| Charakterystyka populacji | N | Liczba mężczyzn (%) | Mediana wieku (zakres) [lata] | Wcześniejsza terapia RaI, n (%) | Rodzaj TC, n (%) |
| Kohorta docelowa | 19 | 11 (58%) | 67 (33-90) | 19 (100%) | PTC: 19 (100%) |
| Kohorta eksploracyjna | 37 | 20 (54%) | bd. (27-86) | 33 (89%) | PTC/HTC/FTC: 33 (89%) ATC: 4 (11%) |
| Ogółem | 56 | 31 (55%) | bd. | 52 (93%) | DTC: 52 (93%) ATC: 4 (7%) |
| Przeływ chorych | <p>do badania włączono 58 chorych, analizie poddano 56 (97%), 2 (3%) chorych nie rozpoczęło leczenia sorafenibem; leczenie przerwało łącznie 54 (93%) chorych, przyczyny wykluczenia: progresja choroby u 35 (30%), AEs u 14 (24%), inne przyczyny u 5 (9%); na podstawie opisu przeływu chorych można stwierdzić, że żadnego pacjenta nie utraciono z obserwacji (z ang. <i>lost to follow-up</i>)</p> <p><u>Chorzy z PTC nieleczeni chemioterapią (N = 33):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> odpowiedź na leczenie wg RECIST: <ul style="list-style-type: none"> CR: 0 (0%) chorych PR: 5 (15%) chorych StD: 19 (57%) chorych PD: 4 (12%) chorych mediana PFS: 16 mies. (95% CI: 8; 27,5); 1-roczone PFS: 59% (95% CI: 40; 78) mediana OS: 23 mies. (95% CI: 18; 34); 1-roczone OS: 87% (95% CI: 75; 99) <p><u>Chorzy z PTC leczeni chemioterapią z kohorty eksploracyjnej (N = 8):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> odpowiedź na leczenie wg RECIST: <ul style="list-style-type: none"> CR: 0 (0%) chorych PR: 1 (13%) chorych StD: 6 (75%) chorych PD: 1 (13%) chorych mediana PFS: 10 mies. (95% CI: 4; 28); 1-roczone PFS: 47% (95% CI: 10; 83) mediana OS: 37,5 mies. (95% CI: 4; 42,5); 1-roczone OS: 63% (95% CI: 29; 96) <p><u>Chorzy z HTC lub FTC z kohorty eksploracyjnej (N = 11):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> odpowiedź na leczenie wg RECIST: <ul style="list-style-type: none"> CR: 0 (0%) chorych PR: 0 (0%) chorych StD: 9 (82%) chorych PD: 1 (9%) chorych mediana PFS: 4,5 mies. (95% CI: 2;16); 1-roczone PFS: 30% (95% CI: 5; 55) mediana OS: 24,2 mies. (95% CI: 11;37,5); 1-roczone OS: 64% (95% CI: 38; 90) <p><u>Populacja ogółem (N = 56):</u></p> | | | | |
| Skuteczność kliniczna | | | | | |
| Bezpieczeństwo | <ul style="list-style-type: none"> sorafenib był dobrze tolerowany wykluczenie z badania z powodu AEs: 14 (24%) chorych redukcja dawki z powodu AEs: u 30 (52%) chorych AEs 4. stopnia: wysięk osierdziowy u 1 (2%) chorego, neutropenia (odwracalna) u 2 (4%) | | | | |

Kloos 2009

| | |
|--------------|---|
| Uwagi | <p><u>Kohorta docelowa (n = 19):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • najczęstsze AEs (1-2. stopień): ból brzucha lub odbyticy u 17 (89%) chorych, zmiany dermatologiczne (suchość skóry) u 16 (84%), biegunka, wzdęcia i świąd u 15 (79%), • najczęstsze AEs (3. stopień): zmęczenie i HFSR u 2 (11%) chorych <p><u>Kohorta eksploracyjna (n = 37):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • najczęstsze AEs (1-2. stopień): utrata masy ciała u 32 (89%) chorych, zmiany dermatologiczne (sucha skóra) u 31 (84%), łysienie u 29 (78%) • najczęstsze AEs (3. stopień): zmęczenie u 7 (19%) chorych, ból dłoni i stóp u 6 (16%), bóle stawów u 5 (14%), ból w klatce piersiowej u 4 (11%) <p>• czas trwania odpowiedzi na leczenie – czas od rozpoczęcia terapii sorafenibem do wystąpienia PD</p> <p>• odpowiedź biochemiczna – $\geq 25\%$ redukcja stężenia TG w porównaniu do wartości wyjściowych (odnotowana w 2 kolejnych pomiarach wykonanych co 8 tygodni)</p> |
|--------------|---|

Tabela 49. Charakterystyka (critical appraisal) badania Pitoia 2014.

| Pitoia 2014 | | | | | |
|---|--|---------------------|---------------------------------|--|-----------------------------|
| Metodyka | | | | | |
| Rodzaj badania | prospektywne badanie kohortowe bez grupy kontrolnej i zaślepienia | | Okres obserwacji | średnia: 12 (SD: 3) (zakres: 6-16) mies.; okres zbierania danych: maj 2010 – styczeń 2013 | |
| Skala NICE | 5/8 | | Klasyfikacja AOTM | IVA | |
| Liczba ośrodków | 1 (Argentyna) | | Sponsor | bd. | |
| Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby | ocenę skuteczności i bezpieczeństwa przedstawiono za pomocą statystyk opisowych (średnie, SD oraz częstości i %); przyjęto poziom istotności $p < 0,05$ | | | | |
| Interwencja | <p>Sorafenib, doustnie w dawce 400 mg dwa razy dziennie (dostosowanie dawki w razie wystąpienia toksyczności terapii)</p> <p>Dodatkowe leczenie: bd.</p> | | | | |
| Kryteria włączenia | <ul style="list-style-type: none"> • rozpoznanie przerzutowego raka tarczycy (PTC lub FTC), potwierdzonego histologicznie, opornego na terapię Ral • wiek > 18 lat • progresja choroby (wg RECIST) w czasie 12 mies. przed rozpoczęciem badania • choroba mierzalna wg RECIST • ECOG = 2 • zachowana czynność nerek, wątroby i szpiku kostnego • wcześniejsze leczenie: tyreoidektomia i Ral (u wszystkich chorych); dozwolona radioterapia, ablacja prądem o częstotliwości radiowej, przezskórne wstrzyknięcie etanolu | | | | |
| Kryteria wykluczenia | <ul style="list-style-type: none"> • nie sprecyzowano | | | | |
| Charakterystyka populacji | N | Liczba mężczyzn (%) | Średni wiek (SD; zakres) [lata] | Rodzaj TC, n (%) | Stan sprawności ECOG, n (%) |
| Ogółem | 8 | 4 (50%) | 61 (12; 48-73) | DTC: 8 (100%) | 2: 8 (100%) |

Pitoia 2014

| | |
|------------------------------|--|
| Przebieg chorych | do badania włączono 8 chorych, z badania wykluczono 1 (12,5%) pacjentkę z powodu AE związanego z podawanym lekiem |
| Skuteczność kliniczna | <p>ocena dla N = 8 chorych</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie: <ul style="list-style-type: none"> – PR: u 1 (12,5%) chorego; regresja guza o -35% po 3 mies. od rozpoczęcia leczenia (utrzymanie odpowiedzi 16 mies. leczenia sorafenibem w pełnej dawce) – StD: u 5 (62,5%) chorych; po średnio 8 mies. (SD: 3 mies.) leczenia – PD: u 2 (25%) chorych; uzyskanie StD po 8 i 12 mies., następnie progresja choroby i zgon obu chorych • średnie zmniejszenie stężenia Tg: 50% (SD: 23%) <p>ocena dla N = 8 chorych</p> |
| Bezpieczeństwo | <ul style="list-style-type: none"> • wykluczenie z badania z powodu AE: 1 (12,5%) chory (niewydolność serca prawdopodobnie związana z lekiem) • redukcja dawki z powodu AEs: 4 (50%) chorych (u 2 z nich redukcja do 400 mg/dzień, u 2 kolejnych do 600 mg/dzień) • zgony: 2 (25%) chorych • AEs: zmęczenie, biegunka: n = 3 (38%) chorych, HFSR, zapalenie błon śluzowych, wysypka, łysienie: n = 1 (12,5%) • nie stwierdzono nadciśnienia tętniczego • częściowa odpowiedź (PR) – $\geq 30\%$ zmniejszenie sumy średnic największych zmian patologicznych |
| Uwagi | <ul style="list-style-type: none"> • choroba stabilna (StD) – brak zwiększenia lub zmniejszenia wielkości największych zmian patologicznych uznawanych za znaczące • korzyść kliniczna (CB) – PR lub StD |

3.7. Wkład autorów w opracowanie raportu

| Autorzy | Udział w opracowaniu raportu |
|------------|--|
| [Redacted] | redakcja naukowa, bieżące konsultacje, strategia wyszukiwania, projekt metodologiczny, wnioski, ocena jakości i ostateczna weryfikacja raportu |
| [Redacted] | przegląd systematyczny, opracowanie badań wykluczonych z analizy, ekstrakcja danych i ocena wiarygodności badań, dyskusja, kwerendy i liczba trafień, korekta i formatowanie tekstu, skróty i piśmiennictwo |
| [Redacted] | opis badania RCT (opis metodyki, populacji, interwencji, skuteczności i bezpieczeństwa, skrócony opis wyników), charakterystyka badań RCT, wyszukiwanie doniesień konferencyjnych, dyskusja, korekta i formatowanie tekstu, skróty i piśmiennictwo |
| [Redacted] | przegląd systematyczny, opis wyszukiwania badań pierwotnych, opracowanie badań wykluczonych z analizy, korekta i formatowanie tekstu, skróty i piśmiennictwo |
| [Redacted] | opis badań bez grupy kontrolnej (opis metodyki, populacji, interwencji, skuteczności i bezpieczeństwa, skrócony opis wyników), ograniczenia, wnioski, opis skal, korekta i formatowanie tekstu, skróty i piśmiennictwo |
| [Redacted] | opis badań wtórnych, opis badań w toku, dodatkowa analiza bezpieczeństwa na podstawie URPL, EMA i FDA, charakterystyka badań bez grupy kontrolnej, korekta i formatowanie tekstu, skróty i piśmiennictwo |
| [Redacted] | ocena jakości raportu, korekta i formatowanie tekstu |
| [Redacted] | bieżące konsultacje medyczne |
| [Redacted] | bieżące konsultacje statystyczne |

3.8. Spis tabel

| | |
|--|---|
| Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed..... | 3 |
| Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier. | 3 |
| Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych oraz opracowań wtórnych w bazie Cochrane. | 3 |
| Tabela 4. Charakterystyka badań wtórnych włączonych do oceny efektywności klinicznej sorafenibu. | 3 |
| Tabela 5. Charakterystyka metodyki badania RCT (DECISION) włączonego do oceny efektywności sorafenibu..... | 3 |
| Tabela 6. Wynik oceny jakości badania DECISION według skali Jadad. | 3 |
| Tabela 7. Przeływ chorych w badaniu DECISION..... | 3 |
| Tabela 8. Kryteria selekcji chorych w badaniach włączonych do oceny efektywności porównania sorafenib vs placebo..... | 3 |
| Tabela 9. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniu DECISION..... | 3 |
| Tabela 10. Opis interwencji stosowanej w badaniu DECISION. | 3 |
| Tabela 11. Przeżycie wolne od progresji choroby; sorafenib vs placebo; badanie DECISION. | 3 |
| Tabela 12. Przeżycie całkowite; sorafenib vs placebo; badanie DECISION. | 3 |
| Tabela 13. Liczba i odsetek chorych z obiektywną odpowiedzią na leczenie (ORR) oraz kontrolą choroby (DCR); sorafenib vs placebo; badanie DECISION..... | 3 |
| Tabela 14. Czas do progresji choroby; sorafenib vs placebo; badanie DECISION. | 3 |
| Tabela 15. Ocena jakości życia chorych w badaniu DECISION. | 3 |
| Tabela 16. Liczba i odsetek chorych, u których odnotowano działania niepożądane ogółem, ciężkie działania niepożądane, działania niepożądane prowadzące do zmian leczenia oraz zgonu; badanie DECISION. | 3 |
| Tabela 17. Liczba i odsetek chorych, u których odnotowano poszczególne ciężkie działania niepożądane; badanie DECISION..... | 3 |
| Tabela 18. Liczba i odsetek chorych, u których odnotowano określone działanie niepożądane; badanie DECISION)..... | 3 |
| Tabela 19. Liczba i odsetek chorych, u których odnotowano określone działanie niepożądane w 3. lub 4. stopniu nasilenia; badanie DECISION. | 3 |
| Tabela 20. Opis metodyki badań bez grupy kontrolnej włączonych do oceny skuteczności klinicznej sorafenibu..... | 3 |
| Tabela 21. Przeływ chorych w badaniach bez grupy kontrolnej włączonych do oceny efektywności klinicznej sorafenibu..... | 3 |
| Tabela 22. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badań bez grupy kontrolnej. | 3 |

| | |
|---|----------|
| Tabela 23. Wyjściowe charakterystyki chorych w badaniach bez grupy kontrolnej włączonych do oceny efektywności klinicznej sorafenibu..... | 3 |
| Tabela 24. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby w badaniach bez grupy kontrolnej włączonych do oceny efektywności klinicznej sorafenibu. | 3 |
| Tabela 25. Odpowiedź obiektywna na leczenie u chorych w badaniach bez grupy kontrolnej..... | 3 |
| Tabela 26. Odpowiedź na leczenie na podstawie stężenia Tg w badaniach bez grupy kontrolnej..... | 3 |
| Tabela 27. Zmiana stężenia Tg w trakcie leczenia w badaniach Hoftijzer 2009 i Pitoia 2014..... | 3 |
| Tabela 28. Przeżycie całkowite u chorych w badaniach bez grupy kontrolnej. | 3 |
| Tabela 29. Przeżycie wolne od progresji choroby u chorych w badaniach bez grupy kontrolnej..... | 3 |
| Tabela 30. Liczba i odsetek chorych, u których przerwano leczenie lub była konieczna modyfikacja leczenia z powodu działań niepożądanych w badaniach bez grupy kontrolnej..... | 3 |
| Tabela 31. Działania niepożądane ogółem i 3. lub 4. stopniu ciężkości występujące u chorych w badaniach bez grupy kontrolnej..... | 3 |
| Tabela 32. Pozostałe działania niepożądane występujące w pojedynczych przypadkach w badaniach Ahmed 2011, Gupta-Abramson 2008, Hoftijzer 2009 i Kloos 2009. | 3 |
| <i>Tabela 33. Wszystkie działania niepożądane obserwowane u chorych otrzymujących sorafenib w licznych badaniach klinicznych i po wprowadzeniu leku do obrotu (ChPL Nexavar 2014).</i> | <i>3</i> |
| <i>Tabela 34. Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych spowodowane leczeniem, zgłaszane w trakcie podwójnego zaślepienia badania u pacjentów z DTC (ChPL Nexavar 2014).</i> | <i>3</i> |
| Tabela 35. Badania w toku dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania sorafenibu. | 3 |
| Tabela 36. Podsumowanie wyników badań z randomizacją wg GRADE: sorafenib vs placebo; badanie DECISION. | 3 |
| <i>Tabela 37. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.</i> | <i>3</i> |
| <i>Tabela 38. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.</i> | <i>3</i> |
| <i>Tabela 39. Ocena stanu sprawności według skali ECOG/WHO/Zubrod.</i> | <i>3</i> |
| <i>Tabela 40. Kategorie odpowiedzi na leczenie według kryteriów RECIST.....</i> | <i>3</i> |
| Tabela 41. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed..... | 3 |
| Tabela 42. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier. | 3 |
| Tabela 43. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych oraz opracowań wtórnych w bazie Cochrane. | 3 |
| Tabela 44. Charakterystyka (critical appraisal) badania DECISION. | 3 |
| Tabela 45. Charakterystyka (critical appraisal) badania Ahmed 2011. | 3 |
| Tabela 46. Charakterystyka (critical appraisal) badania Gupta-Abramson 2008..... | 3 |
| Tabela 47. Charakterystyka (critical appraisal) badania Hoftijzer 2009..... | 3 |

| | |
|---|---|
| Tabela 48. Charakterystyka (critical appraisal) badania Kloos 2009. | 3 |
| Tabela 49. Charakterystyka (critical appraisal) badania Pitoia 2014. | 3 |

3.9. Spis wykresów

| | |
|---|---|
| Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych. | 3 |
|---|---|