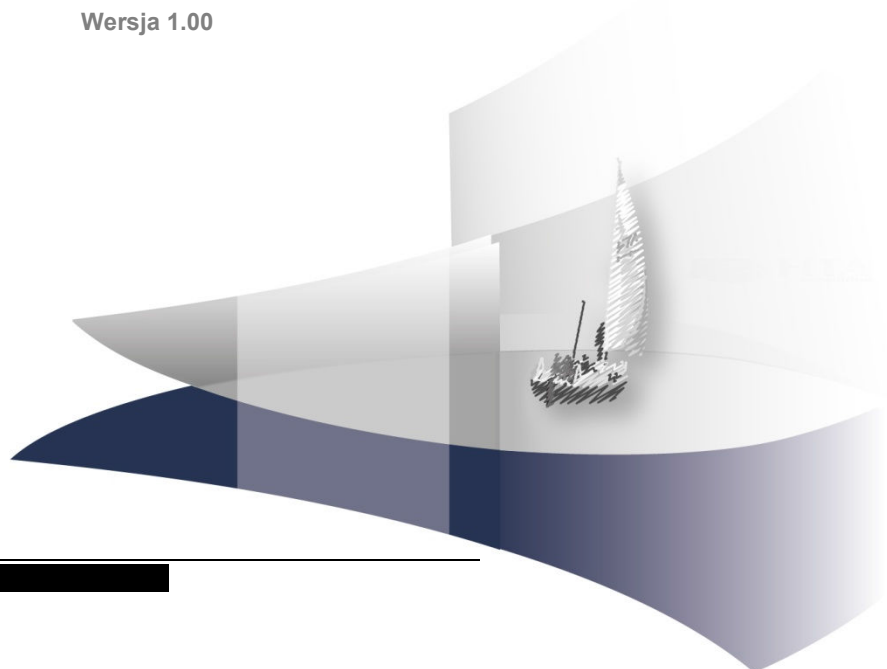


ANALIZA KLINICZNA

**ZASTOSOWANIE PAZOPANIBU W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW
Z OKREŚLONYMI PODTYPAMI ZAAWANSOWANEGO MIĘSAKA TKANEK
MIĘKKICH (ZGODNIE Z CHARAKTERYSTYKĄ PRODUKTU
LECZNICZEGO), KTÓRZY WCZEŚNIEJ OTRZYMALI CHEMIOTERAPIĘ W
LECZENIU CHOROBY ROZSIANEJ LUB U KTÓRYCH NASTĄPIŁA
PROGRESJA CHOROBY W CIĄGU 12 MIESIĘCY OD LECZENIA
NEOAJUWANTOWEGO I (LUB) AJUWANTOWEGO**

Wersja 1.00



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

SPIS TREŚCI

Streszczenie	10
1. Wstęp.....	15
1.1. Cel analizy klinicznej.....	15
1.2. Definicja problemu decyzyjnego	15
2. Problem zdrowotny	17
2.1. Definicja	17
2.2. Etiologia i patomorfologia.....	17
2.3. Epidemiologia.....	19
2.4. Objawy kliniczne	21
2.5. Rozpoznanie	22
2.6. Ocena stopnia zaawansowania klinicznego	25
2.7. Rokowanie i czynniki prognostyczne	27
2.8. Leczenie.....	28
2.8.1. Aktualne standardy postępowania terapeutycznego	28
2.8.2. Nowe leki w terapii mięsaków tkanek miękkich.....	31
3. Charakterystyka interwencji i komparatorów.....	34
3.1. Pazopanib	34
3.2. Trabectedyna	36
3.3. Best supportive care (BSC)	38
4. Metodyka analizy klinicznej.....	39
4.1. Schemat przeprowadzania analizy klinicznej	39
4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia.....	39
4.2.1. Kryteria włączenia badań do analizy	39
4.2.2. Kryteria wykluczenia badań z analizy.....	41
4.2.3. Wyszukiwanie badań klinicznych	41
4.2.4. Strategia wyszukiwania	42
4.2.5. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej	42
4.2.6. Selekcja badań klinicznych	43
4.2.7. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych.....	43
4.2.8. Ekstrakcja danych z badań klinicznych	44
4.3. Analiza statystyczna wyników.....	45

4.3.1.	Porównanie bezpośrednie.....	45
4.3.2.	Porównanie pośrednie	45
4.3.3.	Ocena siły dowodów naukowych	45
5.	Wyszukiwanie badań klinicznych	46
5.1.	Wyniki wyszukiwania w bazach informacji medycznej	46
5.2.	Charakterystyka badań klinicznych RCT	48
5.2.1.	Pazopanib	48
5.2.2.	Trabectedyna	51
5.3.	Ocena homogeniczności badań.....	53
5.4.	Charakterystyka badań klinicznych nRCT	57
6.	Wyniki analizy klinicznej dla pazopanibu	59
6.1.	Wpływ terapii na przeżycie oraz progresję choroby	59
6.1.1.	Przeżycie wolne od progresji choroby.....	59
6.1.2.	Czas do progresji choroby.....	60
6.1.3.	Przeżycie całkowite	60
6.2.	Odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST	61
6.3.	Jakość życia	62
6.4.	Bezpieczeństwo	63
6.4.1.	Zdarzenia niepożądane ogółem	63
6.4.2.	Szczegółowe zdarzenia niepożądane	63
7.	Wyniki analizy klinicznej dla trabectedyny	66
7.1.	Wpływ terapii na przeżycie i progresję choroby.....	66
7.1.1.	Przeżycie wolne od progresji choroby.....	66
7.1.2.	Czas do progresji choroby.....	66
7.1.3.	Przeżycie całkowite	67
7.2.	Odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST	68
7.3.	Jakość życia	69
7.4.	Bezpieczeństwo	69
7.4.1.	Zdarzenia niepożądane ogółem	69
7.4.2.	Szczegółowe zdarzenia niepożądane	70
8.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania pazopanibu z trabectedyną.....	72
8.1.	Skuteczność terapii	72
8.2.	Jakość życia	73
8.3.	Bezpieczeństwo terapii	73
9.	Wyniki analizy klinicznej na podstawie badań bez randomizacji	78

9.1.	Skuteczność terapii	78
9.2.	Bezpieczeństwo terapii	80
9.2.1.	Zdarzenia niepożądane ogółem	80
9.2.2.	Szczegółowe zdarzenia niepożądane	80
10.	Poszerzona analiza bezpieczeństwa	83
10.1.	Informacje ze stron FDA, MHRA, EMA i URPL	83
10.2.	Specjalne środki ostrożności i inne dane z ChPL	86
11.	Opracowania wtórne	87
12.	Wnioski końcowe	89
13.	Ograniczenia	91
14.	Dyskusja	92
15.	Aneks	97
15.1.	Wyniki wyszukiwania w bazach i pozostałych źródłach informacji medycznej	97
15.2.	Charakterystyka i ocena wiarygodności badań włączonych do analizy klinicznej	101
15.2.1.	Badania RCT	101
15.2.2.	Badania nRCT	105
15.3.	Badania wykluczone z analizy	111
15.4.	Badania w toku	119
15.5.	Szczegółowe wyniki analizy bezpieczeństwa	124
15.5.1.	PZB vs BSC	124
15.5.2.	TRBq3wk vs TRBqwk	129
15.5.3.	Wyniki badań nRCT II fazy	133
15.5.4.	Specjalne środki ostrożności z ChPL	138
15.6.	Skale stosowane do oceny stanu sprawności	141
15.7.	Definicje ocenianych punktów końcowych	142
15.8.	Formularze oceny wiarygodności badań klinicznych	143
15.8.1.	Badania RCT	143
15.8.2.	Badania nRCT	143
15.9.	Formularze dla ekstrahowanych danych	144
16.	Bibliografia	146
17.	Spis tabel	157
18.	Spis rysunków	160

INDEKS SKRÓTÓW

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

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

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

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

STRESZCZENIE

Cele

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa pazopanibu (produkt leczniczy Votrient®) względem najlepszej terapii podtrzymującej (BSC) oraz trabektedyny (TRB) u dorosłych pacjentów, w terapii wybranych typów histologicznych zaawansowanego mięsaka tkanek miękkich (MTM) po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii, w tym MTM typu: fibroblastycznego, fibrohistocytarnego, mięsaka gładkokomórkowego, złośliwego guza kłębka, złośliwego guza mięśni szkieletowych, guza naczyńniowego, guza o niepewnej histogenezie oraz złośliwe obwodowe guzy osłonek nerwowych.

Metodyka

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

Charakterystyka badań klinicznych

W wyniku przeszukania źródeł informacji medycznej odnaleziono łącznie 1 452 publikacji (w tym powtarzające się tytuły). Kryteria włączenia do analizy spełniło 6 badań opisanych w 16 publikacjach, wśród których 2 badania zaprojektowano jako RCT, podczas gdy pozostałe prace pod względem metodologicznym stanowiły prospektywne, jednoramienne próby kliniczne fazy II.

Odnalezione badania RCT to wieloośrodkowe, międzynarodowe próby kliniczne, przeprowadzone dla porównania PZB vs BSC (1 RCT) oraz dwóch różnych schematów dawkowania TRB: 1,5 mg/m² q3wk 24-godz (TRBq3wk). vs 0,58 mg/m² qwk 3-godz. (TRBqwk, 1 RCT). Spośród nich jedynie badanie dla PZB stanowiło próbę kliniczną III fazy (PALETTE), natomiast różne dawki TRB oceniano wyłącznie na etapie fazy II (ET-743-STS-201). W obu pracach podano prawidłowy opis zastosowanej metody randomizacji oraz przyczyny utraty pacjentów z badania, przy czym wyłącznie w badaniu dla PZB zastosowano metodę podwójnego zaślepienia oraz informację o ukryciu kodu alokacji w wyniku czego uzyskało ono lepszą ocenę wiarygodności w skali Jadad niż badanie dla TRB (5/5 vs 3/5 pkt.).

W obu badaniach uczestniczyli dorośli pacjenci z zaawansowanym, nieoperowalnym MTM po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii, w tym schematami uwzględniającymi antracykliny. W badaniu dla PZB uczestniczyli chorzy poddani uprzednio intensywnemu leczeniu przeciwnowotworowemu, spośród których niepowodzenie II linii leczenia stwierdzono u 58% pacjentów, III linii u 21%, a IV linii 6,5%, wskazując tym samym, że uczestnicy badania PALETTE to grupa pacjentów znacznie obciążonych chorobą. Populacja badania dla TRB obejmowała pacjentów z dwoma typami histologicznymi tj. mięsakiem gładkokomórkowym oraz tłuszczakomięsakiem. Do badania dla PZB nie kwalifikowano pacjentów z tłuszczakomięsakiem, natomiast

włączano chorych z mięsakiem gładkokomórkowym, mięsakiem maziówkowym oraz innymi typami histopatologicznymi.

Grupy kontrolne obu badań różniły się pomiędzy sobą pod względem rodzaju stosowanej interwencji. PZB porównywano z placebo, natomiast TRB w dawce o potwierdzonej aktywności ($1,5 \text{ mg/m}^2$ w q3wk w 24-godz infuzji) z inną dawką TRB ($0,58 \text{ mg/m}^2$ qwk w 3-godz. infuzji).

Leczenie stosowano do momentu wystąpienia progresji lub nieakceptowalnych działań niepożądanych związanych z leczeniem, jednakże tylko w badaniu dla PZB podano dokładną medianę okresu obserwacji.

Wśród dodatkowo zidentyfikowanych badań nRCT fazy II jedno przeprowadzono dla PZB, natomiast trzy pozostałe dla TRBq3wk.

■ Wyniki analizy klinicznej

Wyniki analizy klinicznej dla pazopanibu

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

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

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

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

Wyniki analizy klinicznej dla trabectedyny

Wyniki analizy skuteczności wskazują na istotną statystycznie przewagę TRBq3wk nad TRBqwk w odniesieniu do:

- wydłużenia **przeżycia wolnego od choroby** (HR = 0,76 [0,57; 0,99]),
- wydłużenia **czasu do progresji choroby** (HR = 0,73 [0,55; 0,97]),

- odpowiedzi na leczenie (wg RECIST) w odniesieniu do:
 - zmniejszenia odsetka pacjentów z **progresją choroby** (NNT = 8 [4; 67]).

Nie obserwowano znamiennego statystycznie wzrostu odsetka pacjentów z odpowiedzią częściową lub stabilizacją choroby w grupie TRBq3wk w porównaniu z TRBqwk. Mediana OS w grupie TRBq3wk wynosiła 13,8 mies., natomiast w grupie TRBqwk 11,8 mies.; przy czym obserwowana różnica nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej. W badaniu dla TRB nie oceniano jakości życia.

Nie odnaleziono danych umożliwiających ocenę działań niepożądanych ogółem oraz ciężkich AEs. Nie stwierdzono istotnych statystycznie pomiędzy grupami w odniesieniu do AEs wymagających przerwania terapii, ciężkich AEs związanych z leczeniem oraz zdarzeń zakończonych hospitalizacją lub zgonem. Szczegółowa analiza bezpieczeństwa wykazała, że do typowych AEs związanych z leczeniem TRB (w obu dawkach) należą powikłania hematologiczne oraz hepatologiczne, w tym stosunkowo często poważne powikłania tego typu. Wykazano także wpływ TRB na występowanie dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego (wymioty, nudności, zaparcia). Nie raportowano natomiast danych dotyczących kardiotoxyczności.

Wyniki porównania pazopanibu z trabectedyną

Z uwagi na heterogeniczność pomiędzy włączonymi do analizy badaniami związaną z różnicami w metodyce, populacji oraz rodzaju interwencji w grupach kontrolnych porównanie pośrednie PZB vs TRBq3wk przeprowadzono bez dostosowania. Wykazano, że oba leki prowadzą do znamiennego statystycznie wydłużenia PFS, przy jednoczesnym braku istotnego statystycznie wydłużenia OS. W grupie PZB mediana PFS była numerycznie wyższa i wynosiła 4,6 mies., a w grupie TRBq3wk 3,3 mies. Dodatkowo przy porównywalnych wynikach w grupach referencyjnych, jedynie PZB zwiększał prawdopodobieństwo stabilizacji choroby, czego nie obserwowano w przypadku TRBq3wk (RR = 1,74 [1,37; 2,22] vs RR = 1,25 [0,95; 1,65])

Porównawcza analiza bezpieczeństwa na podstawie badań RCT wskazuje, że w przypadku TRBq3wk częściej niż w przypadku PZB może dochodzić do negatywnego wpływu na funkcje wątroby, a także takich objawów jak: nudności (54% vs 75%), wymioty (33% vs 44%), zaparcia (16% vs 35%), gorączka (10% vs 25%) oraz ból głowy (23% vs 28%).

Wyniki uzupełniających doniesień (badania II fazy)

Wyniki uzupełniającej analizy skuteczności są zgodne z obserwacją pochodzącą z badań RCT i wskazują na korzystny wpływ PZB oraz TRBq3wk na wydłużenie przeżycia wolnego od progresji, przeżycia całkowitego oraz uzyskiwanie odpowiedzi na leczenie. Wyniki analizy bezpieczeństwa umożliwiły poszerzenie informacji z zakresu profilu toksyczności obu interwencji i wskazały, że w odniesieniu do zaburzeń hematologicznych oraz hepatologicznych TRBq3wk cechuje się gorszym profilem bezpieczeństwa niż PZB. Odzwierciedlało się to przede wszystkim w odsetku pacjentów z poważnymi AEs (stopień 3-4), które dla neutropenii, leukopenii oraz podwyższonego wzrostu poziomu ALT przekraczały 40% w przypadku TRBq3wk, natomiast dla PZB raportowane były sporadycznie ($\leq 4\%$ pacjentów). W przypadku PZB obserwowano wzrost odsetka pacjentów z nadciśnieniem. Zdarzenia niepożądane ze strony przewodu pokarmowego o poważnym nasileniu nie były obserwowane, bądź występowały rzadko ($\leq 8\%$ pacjentów) zarówno w grupie PZB, jak również w grupie TRBq3wk.

Wyniki poszerzonej analizy bezpieczeństwa

Poszerzona analiza bezpieczeństwa przeprowadzona na podstawie doniesień publikowanych na stronach EMA, FDA, URPL oraz MHRA potwierdziła wyniki analizy bezpieczeństwa z badań RCT oraz nRCT. Wskazano, że do charakterystycznych działań niepożądanych terapii PZB należą dolegliwości ze strony układu krążenia (m.in. możliwe incydenty zakrzepowe, nadciśnienie, zaburzenia rytmu serca), które zazwyczaj były dobrze kontrolowalne farmakologicznie. Mogą pojawiać się także incydenty odmy opłucnowej czy perforacje przewodu pokarmowego. W przypadku terapii TRB typowe powikłania to neutropenia i trombocytopenia w stopniu poważnym, a także reakcje w miejscu podania leku. W trakcie terapii TRB obserwowano także przypadki rabdomiolizy, spośród których 5 zakończyło się zgonem. Terapii TRB towarzyszą także zaburzenia skórne w miejscu podania leku.

Wnioski końcowe

PZB jest lekiem, którego skuteczność w terapii zaawansowanego MTM po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii, została potwierdzona w prawidłowo zaprojektowanym badaniu RCT III fazy i obecnie stanowi jedyny taki lek dostępny na rynku. Wykazano, że istotnie statystycznie wydłuża on przeżycie wolne od progresji, a także zwiększa prawdopodobieństwo stabilizacji choroby, zmniejszając tym samym ryzyko progresji.

Do tej pory warunkową rejestrację w terapii zaawansowanego, wcześniej leczonego MTM posiadała jedynie TRB, której efektywność oceniano w badaniu RCT II fazy, wyłącznie w dwóch typach histologicznych MTM. PZB stanowiąc opcję terapeutyczną o potwierdzonej skuteczności w szerszej (tj. bardziej zróżnicowanej histopatologicznie) populacji, stwarza korzystną alternatywę dla TRB w przypadku mięsaka gładkokomórkowego, natomiast dla pozostałych typów pozostaje jedyną dostępną, dopuszczoną do obrotu aktywną terapią w zaawansowanym stadium wcześniej leczonego MTM. TRB pozostaje nadal natomiast jedyną dostępną opcją terapeutyczną do stosowania w tłuszczakomięsaku.

Ocena toksyczności obu cząsteczek wskazała, że w odniesieniu do zaburzeń hematologicznych oraz hepatologicznych PZB cechuje się lepszym profilem bezpieczeństwa niż TRB. Pozostałe AEs są charakterystyczne dla każdego z leków, jednakże ryzyko związane z ich wystąpieniem nie przeważa nad korzyściami terapeutycznymi.

Tabela 1.
Podsumowanie kluczowych informacji z analizy klinicznej dla PZB oraz TRB w terapii zaawansowanego MTM

Kategoria	PZB	TRB		
Aspekty związane z wiarygodnością dowodów naukowych				
Rejestracja w PZB	TAK	TAK		
Zarejestrowane wskazania	LMS	TAK		
	LPS	NIE		
	SVS	TAK		
	Inne	TAK		
Dowody naukowe	Poprawnie zaprojektowane badanie III fazy	Badanie II fazy, posiadające liczne ograniczenia metodyczne		
Randomizacja	TAK	TAK		
Podwójne zaślepienie	TAK	BRAK		
Prawidłowy opis AC	TAK	BRAK		
Jakość badania w skali Jadad [pkt]	5/5	3/5		
Interwencja w grupie badanej	BSC + PLC	BSC + TRB 0,58 qwk 3-godz.		
Okres interwencji (mediana)	Do momentu progresji (16,4 tyg.) ^a	Do momentu progresji (15 tyg.) ^a		
Okres obserwacji (mediana)	14,9 mies ^a	bd		
Pierwszorzędowy punkt końcowy	Przeżycie wolne od progresji (PFS)	Czas do progresji (TTP)		
Analiza wyników dla Sk/ Bp	ITT / mTT	ITT / mITT		
Aspekty związane ze skutecznością				
Przeżycie wolne od progresji	Poprawia (↑)	Poprawia (↑)		
Odpowiedź częściowa	Poprawia (↑)	Nie wykazano różnic ^a (↔)		
Stabilizacja choroby	Poprawia (↑)	Nie wykazano różnic ^a (↔)		
Przeżycie całkowite	Nie wykazano różnic (↔)	Nie wykazano różnic (↔)		
Czas utrzymywania się odpowiedzi [mies.]	9,75 mies.	7,5 mies.		
Aspekty związane z bezpieczeństwem				
Toksyczność hematologiczna	Neutropenia	32%	<	77%
	Trombocytopenia	10%	<	37%
	Leukopenia	42%	<	82%
	Anemia	75%	=	76%
Zaburzenia czynności wątroby	≤13%	<	≤ 62%	
Biegunka	58%	>	24%	
Nudności	54%	<	75%	
Wymioty	33%	<	44%	
Zaparcia	16%	<	35%	
Zmęczenie	65%	<	75%	
Objawy kardiologiczne	TAK	x	NIE DOTYCZY	
Rabdomioliza	NIE DOTYCZY	x	TAK	

AC – ukrycie kodu alokacji; Sk– skuteczność; Bp – bezpieczeństwo; a) w ocenie niezależnego radiologa

1. WSTĘP

1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa pazopanibu (PZB) względem najlepszej terapii podtrzymującej (BSC) oraz trabectedyny (TRB) u dorosłych pacjentów w terapii wybranych typów histologicznych zaawansowanego mięsaka tkanek miękkich (MTM) po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii, w tym MTM typu:

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

1.2. Definicja problemu decyzyjnego

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

Populacja

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

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

Interwencja

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

Komparatory

- Trabectedyna w dawce 1,5 mg/m²q3wk podawana w 24-godz. infuzji dożyłnej w cyklu trwającym 3 tygodnie(**TRBq3wk**)
- Placebo dodane do najlepszej terapii podtrzymującej (**BSC**).

Z uwagi na zakres wskazań rejestracyjnych TRB stanowi komparator dla PZB jedynie w populacji z mięsakiem gładkokomórkowym, natomiast BSC we wszystkich analizowanych typach histologicznych.

Punkty końcowe

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

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

2. PROBLEM ZDROWOTNY

2.1. Definicja

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

2.2. Etiologia i patomorfologia

Etiologia mięsaków tkanek miękkich nie jest dokładnie poznana. Wśród czynników zwiększających ryzyko wystąpienia MTM wymieniane są: przewlekły obrzęk chłonny (zespół Travesa-Stuarta), choroby o podłożu autoimmunologicznym wymagające wyciszenia aktywności układu odpornościowego, promieniowanie jonizujące, działanie czynników chemicznych (związki alkilujące, pestycydy i herbicydy, związki arsenu, polichlorek winylu oraz chlorofenole), przewlekłe stany zapalne. Również pewne choroby o podłożu genetycznym predysponują do wystąpienia choroby (*neurofibromatosis* NF1 oraz NF2, zespół Gardnera, zespół Wernera, zespół Li-Fraumeni, retinoblastoma, stwardnienie guzkowate, zespół Gorlina). [1]

Klasyfikacji MTM dokonuje się na podstawie pochodzenia komórkowego (klasyfikacja histopatologiczna), przy czym nie jest ono jednoznaczne z potencjałem metastatycznym guza. Złośliwość guzów oceniana jest na podstawie stopnia zaawansowania histologicznego (Rozdz. 2.6), przy weryfikacji, którego pod uwagę brane są: liczba mitoz w polu widzenia HPF (ang. *high-power field*), obecność martwicy, morfologia komórki i jądra komórkowego, liczba komórek. Badanie to jest mało precyzyjne, a jego wyniki uzyskane przez niezależnie pracujących patomorfologów mogą się różnić pomiędzy sobą w znacznym stopniu. W przeciwieństwie do raków (nowotwory pochodzenia nabłonkowego) w przypadku MTM nie są znane zmiany *in situ* oraz stany przednowotworowe. Pod względem morfologicznym mięsaki stanowią guzy lite, które wzrastają w obrębie tzw. strefy aktywnej (z ang. *reactive zone*) lub pseudotorebki (z ang. *pseudocapsule*). Struktury te utworzone są przez zwartą warstwę komórek nowotworowych oraz strefę włóknisto-naczyniową, w której obecne są liczne czynniki prozapalne oddziałujące na sąsiednie tkanki niezmiennione nowotworowo. Grubość granicy wzrastania zależna jest od typu histologicznego guza oraz od stopnia złośliwości histologicznej. Nowotwory o wysokim potencjale metastatycznym cechuje słaba granica strefy aktywnej, łatwo naruszana przez wzrastający guz. Przekroczenie strefy aktywnej określa się mianem „przerzutów

skaczących” (z ang. *skip metastases*), które stanowią mikroprzerzuty, najczęściej w obrębie tego samego kompartmentu anatomicznego. [1–3]

Najbardziej rozbudowany system klasyfikacji zróżnicowania histopatologicznego MTM został opracowany przez WHO w 2002 r. i obowiązuje po dzień dzisiejszy. Zgodnie z tym systemem MTM podzielono na 9 dużych grup wyodrębnionych na podstawie pochodzenia histologicznego guzów. Do każdej z grup przyporządkowano poszczególne, diagnozowane typy histologiczne nowotworów tkanek miękkich (Tabela 2).

Tabela 2.
Klasyfikacja zróżnicowania histologicznego mięsaków tkanek miękkich wg WHO 2002

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

Klasyfikacja zróżnicowania histologicznego mięsaków tkanek miękkich (WHO, 2002*)	
Grupy MTM	Typy histologiczne
3. Mięsaki o niepewnej histogenezie <i>Tumours of uncertain differentiation</i>	4. Mięsak maziówkowy (<i>Synovial sarcoma</i>) Mięsak epitelioidny (<i>Epithelioid sarcoma</i>) Mięsak pęcherzykowy (<i>Alveolar soft part sarcoma</i>) Mięsak jasnokomórkowy (<i>Clear cell sarcoma of soft tissue</i>) Prymitywne guzy neuroektodermalne/ mięsak Ewiga (<i>Primitive neuroectodermal tumours (PNET)/extraskeletal Ewing tumour</i>) Desmoplastyczny guz drobnookrągłokomórkowy (<i>Desmoplastic small round cell tumour</i>) Pozanerkowy guz rabdoidalny (<i>Extra-renal rhabdoid tumour</i>) Mięsak mezenchymalny (<i>Malignant mesenchymoma</i>) Grupa rzadkich nowotworów pochodzenia mezenchymalnego (PEComa), Jasnokomórkowy miomelanocytowy guz (<i>Neoplasms with perivascular epithelioid cell differentiation (PEComa), clear cell myomelanocytic tumour</i>) Mięsak błony wewnętrznej (<i>Intimal sarcoma</i>)

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

**wyluczając skórę

Pomimo iż **nowotwory GIST** mają pochodzenie mezenchymalne różnią się w istotny sposób pod względem immunohistochemicznym od pozostałych typów histologicznych MTM, i z tego względu stanowią obszar odrębnych rozważań klinicznych. [4]

2.3. Epidemiologia

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

Według Krajowego Rejestru Nowotworów w Polsce na przestrzeni 10 lat (od 1999 do 2009 roku) odnotowano 3205 nowych zachorowań i 1369 zgonów z powodu MTM wśród mężczyzn i odpowiednio 3108 i 1129 wśród kobiet. Współczynniki zachorowalności w tym okresie wynosiły od 1,4 do 1,8 dla mężczyzn i od 1,1 do 1,7 dla kobiet. [1] Współczynniki zapadalności z podziałem na płeć, nie zmieniały się znacznie na przestrzeni lat 1999 – 2009 i wynosiły średnio ok.0,5 (C48Nowotwór złośliwy przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej) i 1,3 (C49Nowotwory złośliwe tkanki łącznej i innych tkanek miękkich) dla mężczyzn oraz ok. 0,5 (C48Nowotwór złośliwy przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej) i 1,0 (C49Nowotwory złośliwe tkanki łącznej i innych tkanek miękkich) dla kobiet. Standaryzowane współczynniki zapadalności z podziałem na płeć i kody: C48, C49 przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 3). [3, 5].

Tabela 3.
Standaryzowane współczynniki zapadalności dla kodów C48 (Nowotwór złośliwy przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej) oraz C49 (Nowotwory złośliwe tkanki łącznej i innych tkanek miękkich) w latach 1999 - 2009

Lata	Mężczyźni		Kobiety	
	C48	C49	C48	C49
1999	0,6	1,4	0,6	1,2
2000	0,5	1,2	0,6	1
2001	0,5	1,2	0,6	1
2002	0,6	1,2	0,6	1
2003	0,6	1,2	0,6	1
2004	0,5	1,2	0,4	0,8
2005	0,5	1,2	0,4	0,8
2006	0,5	1,2	0,5	1,1
2007	0,5	1,2	0,5	1,1
2008	0,4	1,4	0,5	1,1
2009	0,4	1,4	0,5	1,1

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

Tabela 4.
Standaryzowane współczynniki dla zgonów dla kodów C48 (Nowotwór złośliwy przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej) oraz C49 (Nowotwory złośliwe tkanki łącznej i innych tkanek miękkich) w latach 1999 - 2009

Lata	Mężczyźni		Kobiety	
	C48	C49	C48	C49
1999	0,3	0,4	0,3	0,3
2000	0,4	0,5	0,4	0,4
2001	0,4	0,4	0,3	0,3
2002	0,4	0,5	0,3	0,3
2003	0,3	0,4	0,3	0,3
2004	0,3	0,6	0,3	0,4
2005	0,4	0,5	0,3	0,3
2006	0,3	0,5	0,3	0,3
2007	0,3	0,4	0,3	0,4
2008	0,3	0,8	0,3	0,4
2009	0,3	0,6	0,3	0,5

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

2.4. Objawy kliniczne

Najczęstszym i niejednokrotnie jedynym objawem choroby jest bezbolesny, kilkucentymetrowy guz położony podpowięziowo w okolicach mięśni, który wzrasta systematycznie na przestrzeni kilku tygodni do kilku miesięcy. Guzy powstające w okolicach kończyn powodują najczęściej łatwo zauważalne zgrubienia i zniekształcenia ich zarysu. Ucisk w kończynie daje czasami inne, niespecyficzne objawy, takie jak ograniczenia ruchomości stawu, obrzęk, zaburzenia naczyniowe czy ból. Chorzy z zaotrzewnową lokalizacją mięśniaka często uskarżają się na uporczywy, rozlany ból jamy brzusznej i okolic lędźwiowych. W przypadku lokalizacji zaotrzewnowej lub śródtrzewnowej mięsaki mogą doprowadzić do ostrych powikłań pod postacią niedrożności lub perforacji przewodu

pokarmowego. Obwodowe zaburzenia neurologiczne pojawiają się rzadko i dotyczą najczęściej MTM powstających na podłożu komórek osłonek mielinowych pni nerwowych tzw. komórek Schwanna (*schwannoma malignum*). Na złośliwy charakter guzów wskazuje najczęściej ich bardzo szybki wzrost. [1–3]

Rzadko obserwuje się objawy paranowotworowe takie, jak nieprawidłowe wyniki badań krwi (np. oporna na leczenie niedokrwistość, trombocytoza, leukocytoza), zmienne ciśnienie tętnicze krwi, cukrzyca, zaburzenia gospodarki wapniowej, czy stany gorączkowe niemające związku z innym stanem chorobowym. [1–3]

2.5. Rozpoznanie

Podstawę rozpoznania MTM stanowi wynik badania histopatologicznego przeprowadzonego na materiale pobranym w wyniku biopsji diagnostycznej. Przeprowadzenie biopsji powinno być poprzedzone wywiadem oraz serią badań przedmiotowych i podmiotowych. [2, 3]

W pierwszym kroku diagnostykę MTM należy rozpocząć od **badań obrazowych**, na podstawie których ustala się stopień miejscowego zaawansowania nowotworu. Badania obrazowe pozwalają także zaplanować biopsję oraz dobrać odpowiednią strategię terapeutyczną. Rutynowo powinno wykonywać się rentgenogram kości okolicy zmienionej chorobowo, co pozwala odróżnić MTM o głębokim położeniu od mięsaka kości z wtórnym naciekaniami tkanek miękkich, a także ocenić obecność zwapnień charakterystycznych dla niektórych typów MTM. Dodatkowo należy wykonać RTG w dwóch projekcjach (opcjonalnie CT) klatki piersiowej w celu wykluczenia przerzutów w miejscu, w którym powstają one najczęściej. Uzupełniając do badań obrazowych konieczne jest zebranie pełnego **wywiadu** (ocena czynników ryzyka, czasu trwania choroby), przeprowadzenie **badania fizykalnego** oraz **badań laboratoryjnych** (morfologia krwi, badanie biochemiczne krwi, badanie ogólne moczu). Opcjonalnie pacjentów można skierować na badanie rezonansem magnetycznym oraz/lub spiralną tomografią komputerową z kontrastem podanym dożylnie, szczególnie w sytuacji, w której standardowe techniki obrazowania dają niejednoznaczne wyniki. Spiralna CT jest jednocześnie podstawową metodą oceny guzów zlokalizowanych zaotrzewnowo i śródtrzewnowo. [2, 3]

Wyniki badań obrazowych oraz laboratoryjnych sugerujące obecność zmian o charakterze nowotworowym stanowią podstawę do dalszej diagnostyki z wykorzystaniem **biopsji**. Technika pobrania materiału do oceny histopatologicznej zależy od lokalizacji, wielkości oraz zaawansowania histologicznego guza. Biopsję należy wykonać w taki sposób, żeby nie utrudniła dalszych procedur terapeutycznych związanych z radykalnym postępowaniem chirurgicznym. Podstawowe techniki obejmują biopsję gruboigłową, za pomocą której pobieranych jest kilka fragmentów tkankowych oraz nacinającą biopsję otwartą. Z reguły, w większości sytuacji wybiera się biopsję otwartą, wykonywaną w miejscu planowanego zabiegu. Biopsja grubą igłą jest łatwiejsza do wykonania i tańsza, z drugiej jednak strony dostarcza mniej materiału do badań, niejednokrotnie złej jakości, co w praktyce utrudnia lub uniemożliwia uzyskanie wiarygodnego wyniku. Biopsja wycinająca (biopsja rozszerzona guza) jest

najczęściej równoważna z „wyluszczeniem guza”, nie jest zalecana w przypadku zmian, których wymiary przekraczają 5 cm oraz które położone są podpowięziowo, ponieważ niesie ryzyko naruszenia struktury guza i pozostawienia zmian ogniskowych rozsianych po sąsiednich tkankach. W wyniku biopsji wycinającej może również dojść do zmiany lokalizacji przedziałowej guza i utrudnienia przeprowadzenia właściwej terapii neoadjuwantowej. Najbardziej optymalne rozwiązania zakładają przeprowadzenie wszystkich procedur diagnostycznych w ośrodkach, w których planowane jest leczenie radykalne. Obecnie postuluje się, aby biopsję wykonywał doświadczony chirurg, który przeprowadzi resekcję guza. [2, 3]

Ocena morfologiczna oraz immunohistochemiczna powinna być uzupełniona o badania z zakresu biologii molekularnej. Dwa podstawowe rodzaje **technik molekularnych** wykorzystywane są w diagnostyce MTM: fluorescencyjna hybrydyzacja in situ (FISH) oraz łańcuchowa reakcja polimerazy z wykorzystaniem odwrotnej transkrypcji (RT-PCR, *reverse transcriptase-polymerase chain reaction*). Pozwalają one na detekcję specyficznych dla MTM genów fuzyjnych, których produkty pełnią rolę onkoprotein odpowiedzialnych za stymulowanie komórek nowotworowych do wzrostu i namnażania. [2, 3]

W **diagnostyce różnicowej** najważniejsze jest rozróżnienie pomiędzy zmianami o charakterze łagodnym i złośliwym. Wśród zmian o charakterze łagodnym lub wątpliwie nowotworowym, które mylnie mogą zostać zaklasyfikowane jako mięsaki wymienić należy:

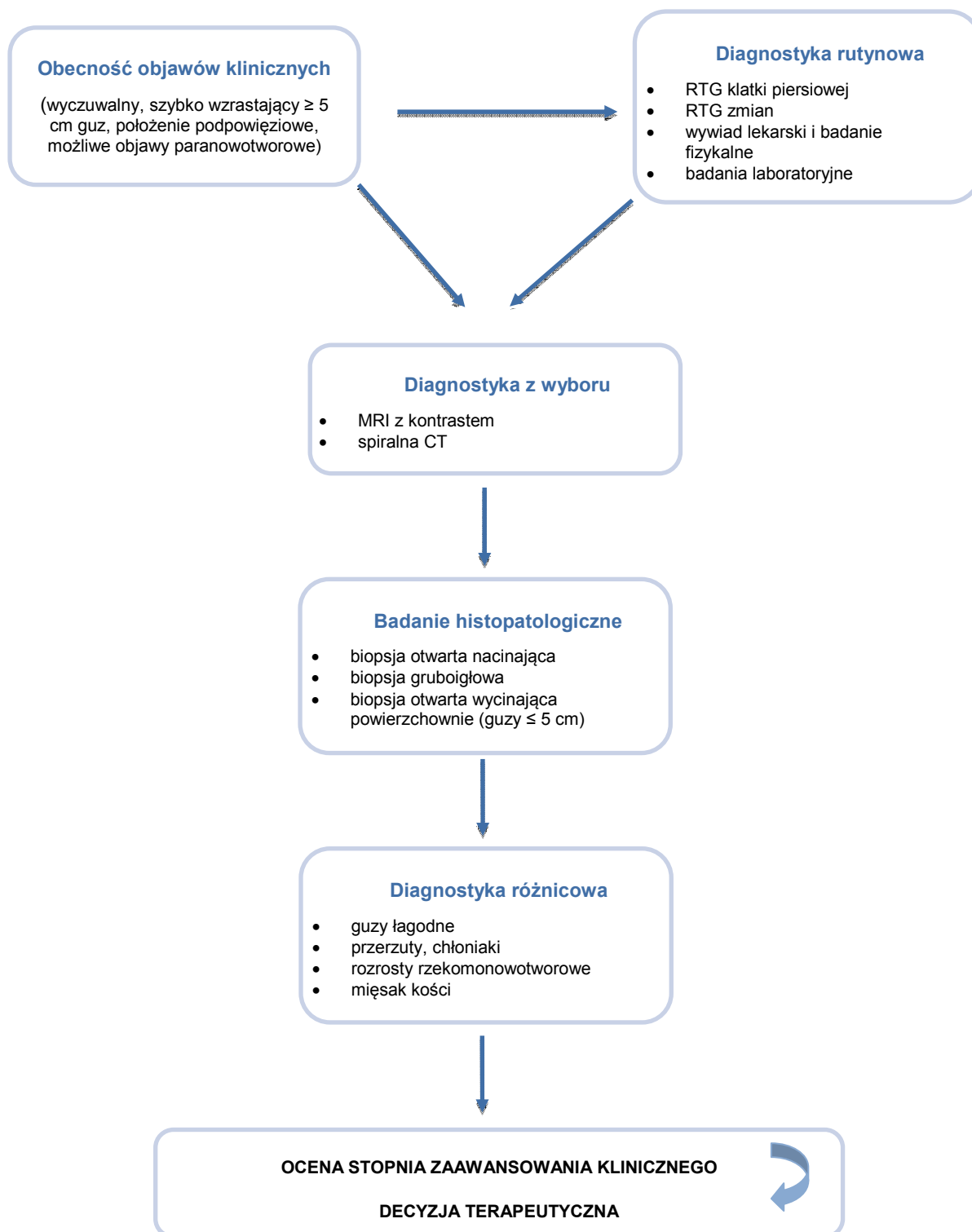
1. Grupę ksantomatyczną (żółtaków):
 - a. włókniakożółtak (*fibroxanthoma, histiocytoma fibrosum*)
 - i. włókniakożółtak nietypowy (*fibroxanthoma atypicum*)
 - b. żółtak (*xanthoma*)
 - c. ziarniniak żółtakowy młodzieńczy (*xanthogranuloma juvenile, aeoxanthoendothelioma*)
 - d. ziarniniak żółtakowy zaotrzewnowy (*xanthogranuloma retroperitoneale*; m. Oberlinga)
 - e. guz olbrzymiokomórkowy pochewek ścięgnistych (*tumor gigantocellularis, tenosynovitis nodularis et synovitis villonodularis pigmentosus*)
2. Torbiel galaretowata (*ganglion*)
3. Obrzęk śluzowaty (*myxoedema localisatum*)
4. Zapalenie kostniejące mięśni (*myositis ossificans*)
5. Zapalenie mięśni postępujące (*myositis proliferans*)

Na etapie różnicowania wykluczyć należy również przerzuty raków anaplastycznych do tkanek miękkich, mięsaki kości z wtórnym narastaniem tkanek miękkich oraz chłoniaki. [2, 3]

Najczęstsze błędy diagnostyczne dotyczą rozpoznawania nieobecnych jednostek chorobowych: naciągnięcie lub pęknięcie brzośca mięśnia, przewlekły krwiak lub obrzęk pourazowy tkanek miękkich lub samoistna przepuklina mięśniowa. [2, 3]

Schemat postępowania diagnostycznego w MTM przedstawia Rysunek 1

Rysunek 1.
Schemat postępowania diagnostycznego w MTM (na podstawie Ruka 2009)



2.6. Ocena stopnia zaawansowania klinicznego

Ocena stopnia klinicznego zaawansowania MTM stanowi kluczowy element przy podejmowaniu właściwej decyzji terapeutycznej oraz przy określeniu rokowania. Obecnie obowiązujący system oceny stopnia zaawansowania MTM opracowany został przez AJCC/UICC w 2010 r. W skrócie system ten określany jest jako TNM i uwzględnia 4 kryteria klasyfikacji: rozmiar guza (T), stan węzłów chłonnych (N), stopień zaawansowania histologicznego (G) oraz obecność lub brak przerzutów (M). [7]

W poszczególnych kategoriach wyróżniane są odpowiednie podkategorie, których wzajemna korelacja determinuje zaklasyfikowanie guza do odpowiedniego stopnia zaawansowania klinicznego. [7]

1. Rozmiar guza (**Cecha T**)

- a. T1: guz o maksymalnej średnicy ≤ 5 cm:
 - i. T1a: położenie powierzchowne (ponad powięzią powierzchowną bez jej naciekania)
 - ii. T1b: położenie głębokie (podpowięziowe, także położenie zaotrzewnowe, śródpiersiowe, w miednicy)
- b. T2: guz o maksymalnej średnicy > 5 cm:
 - i. T2a: położenie powierzchowne
 - ii. T2b: położenie głębokie

2. Stan węzłów chłonnych (**Cecha N**):

- a. N0: brak przerzutów
- b. N1: obecność przerzutów

3. Stopień zaawansowania histologicznego (**Cecha G**):

- a. G1: niski; MTM dobrze zróżnicowany
- b. G2: pośredni; MTM średnio zróżnicowany
- c. G3: wysoki; MTM źle zróżnicowany/niezróżnicowany

4. Obecność przerzutów w odległych narządach (**Cecha M**):

- a. M0: brak przerzutów
- b. M1: przerzuty obecne.

Systemu klasyfikacji AJCC/UICC nie stosuje się w odniesieniu do *fibromatosis desmoid*, GIST oraz MTM wywodzących się z opony twardej, mózgu, narządów mięsaszowych lub posiadających światło (przewód pokarmowy, układ oddechowy). [7]

System AJCC/UICC wprowadza 4-stopniowy podział zaawansowania choroby. Stopnie I–III odnoszą się do MTM zlokalizowanych miejscowo z ewentualnymi przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych, w stopniu IV obecne są zarówno przerzuty lokalne do węzłów chłonnych, jak i te odległe. Ten stopień zaawansowania klinicznego cechuje najgorsze rokowanie z szacunkowym odsetkiem 5-letnich przeżyć nieprzekraczającym 15%. Szczegóły z zakresu systemu klasyfikacji AJCC/UICC

przedstawia Tabela 5. [7] W literaturze określenie nowotworu w zaawansowanym stadium oznacza chorobę: zaawansowaną lokalnie z guzem nieresekcyjnym, metastatyczną lub nawracającą.

Tabela 5.
Stopnie zaawansowania klinicznego MTM wg systemu AJCC/UICC z 2010 r.

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

Poza systemem AJCC/UICC, którego składową jest ocena zaawansowania histopatologicznego, jednym z częściej używanych systemów dedykowanych wyłącznie ocenie złośliwości histologicznej MTM jest system FNCLCC (*French Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer*). Oparty jest on na ocenie trzech parametrów odpowiadających cechom nowotworu: zróżnicowania guza, wskaźnika mitotycznego oraz wielkości nekroz. Każdy z tych trzech parametrów jest oceniany oddzielnie, w skali od 1 do 3 dla zróżnicowania guza i wskaźnika mitotycznego, oraz od 0 do 2 dla wielkości nekroz. System klasyfikacji FNCLCC oparty jest na trzy stopniowej skali uzyskanej poprzez zsumowanie poszczególnych punktów dla każdego z ocenianych parametrów. Gdy suma punktów dla wszystkich trzech parametrów wynosi od 2 do 3 w systemie FNCLCC jest to I (najniższy) stopień złośliwości, dla sumy 4 lub 5 jest to stopień II, a dla sumy od 6 do 8 jest to stopień III (Tabela 6). [8, 9]

Tabela 6
Kryteria klasyfikacji wg. systemu FNCLCC

Definicje parametrów system klasyfikacji FNCLCC	
Zróżnicowanie histologiczne guza	
1 punkt	Mięsaki blisko przypominające normalną tkankę mezenchymalną dorosłego
2 punkty	Mięsaki o pewnym typie histologicznym
3 punkty	Mięsaki zarodkowe i niezróżnicowane, mięsaki o niepewnej histogenezie, mięsaki maziówkowe, mięsaki kościopochodne, PNET
Wskaźnik mitotyczny	
1 punkt	0-9 mitoz na 10 HPF
2 punkty	10-19 mitoz na 10 HPF
3 punkty	≥20 mitoz na 10 HPF
Liczba nekroz	
1 punkt	Brak nekroz
2 punkty	<50% nekroz nowotworu

Definicje parametrów system klasyfikacji FNCLCC	
3 punkty	≥50 % nekroz nowotworu
Stopień histologiczny	
Stopień I	Suma punktów: 2, 3
Stopień II	Suma punktów: 4,5
Stopień III	Suma punktów: 6, 7, 8

2.7. Rokowanie i czynniki prognostyczne

Cechą charakterystyczną MTM jest fakt, że niekorzystne czynniki prognostyczne lokalnego nawrotu choroby nie pokrywają się z czynnikami pozwalającymi przewidzieć wystąpienie odległych przerzutów i związanej z występowaniem nowotworu śmiertelności. [10] Do niezależnych czynników rokowniczych związanych ze zwiększoną śmiertelnością w MTM należą: obecność przerzutów w odległych narządach i węzłach chłonnych łącznie, wysoki stopień złośliwości histopatologicznej oraz wielkość guza powyżej 5 cm [1], a wg PUO również wystąpienie wznowy [2]. Najważniejszym spośród wymienionych jest stopień złośliwości histopatologicznej nowotworu, uznawany również za najważniejszy element diagnostyki. [1, 2, 10] W przypadku niskiego stopnia złośliwości odsetek przeżyć 5-letnich wynosi 85–97% przy zastosowaniu wyłącznie leczenia chirurgicznego, natomiast w przypadku stopni pośrednich i wysokich rokowanie jest trudniejsze do przewidzenia, a odsetek przeżyć waha się w granicach 26–60%. [1] Kolejnym czynnikiem rokowniczym w odniesieniu do przeżycia całkowitego oraz miejscowej kontroli choroby, do którego odwołuje się większość doniesień jest wielkość guza. [1, 2, 10] Przedmiotem dyskusji jest wielkość graniczna, decydująca o dobrym bądź złym rokowaniu. Wg klasyfikacji AJC/UICC wynosi ona 5 cm, jednak podawane są również wielkości 6 i 8 cm. [1] Niekorzystną wartością prognostyczną ma również położenie guza w głębi tkanek miękkich, poniżej powięzi powierzchownej ciała w porównaniu z położeniem nadpowięziowym w przedziale podskórnym. [1, 2, 10] Do czynników rokowniczych w MTM o stopniach zaawansowania IIAB i IIIAB należy również stan skóry pokrywającej guz. Naciek lub owrzodzenie świadczy o znacznym zaawansowaniu choroby i tym samym wyznacza złe rokowanie – odsetek przeżyć 5-letnich wynosi w przypadku wystąpienia nacieku 25%, a w przypadku owrzodzenia nowotworowego 16%. Podobna zależność dotyczy naciekania przez nowotwór kości – odsetek przeżyć 5-letnich wynosi wówczas 14%. [1] Bardzo dużą wartość prognostyczną posiadają również parametry leczenia chirurgicznego – ważne są zarówno rodzaj, jak i jakość zabiegów. Korzystny wpływ na przeżycie ma zachowanie szerokiego (radykalnego) marginesu chirurgicznego oraz resekcja miejscowa z oszczędzeniem kończyny. [1, 2] Niewłaściwie przeprowadzone leczenie operacyjne, obecność gorączki pooperacyjnej, a także konieczność amputacji kończyny są uznawane za niekorzystne czynniki rokownicze. Znaczenie rokownicze może mieć również charakterystyka proliferacji komórek nowotworowych określana na podstawie poziomu antygenu Ki-67 i poziom P-glikoproteiny. Nieprawidłowo zwiększona ekspresja Ki-67 i podniesiony poziom P-glikoproteiny niekorzystnie wpływają na rokowanie, podobnie jak, w opinii części badaczy, aktywność mitotyczna (powyżej 20

mitoz na 10 pól obserwowanych pod dużym powiększeniem), wyższy stopień samoistnej martwicy guza i mikroskopowe nacieki nowotworowe drobnych naczyń krwionośnych w obrębie guza. Określenie tych parametrów jest możliwe jedynie w wysoko wyspecjalizowanych ośrodkach, co znacząco wpływa na możliwości ich praktycznego wykorzystania. [1]

Dotychczas nie udowodniono jednoznacznie niezależnej wartości prognostycznej w przypadku takich czynników, jak typ histologiczny, umiejscowienie i inne cechy kliniczne guza (czas trwania choroby do momentu rozpoczęcia leczenia, rozwój wielogniskowy, naciek pęczków naczyniowo-nerwowych i/lub kości, położenie guza wewnątrz- lub pozaprziedziałowe, okołoperacyjne przetaczanie krwi i resekcja guza pierwotnego lub wznowy), a także wiek i płeć pacjentów. [1] Pomimo tego lokalizacja anatomiczna bywa również podawana jako niezależny czynnik prognostyczny. [10]

Korzystnymi czynnikami rokowniczymi w przypadku całkowitego czasu przeżycia w obecności przerzutów są: fizyczna wydolność chorego, brak przerzutów do wątroby i operacyjność ognisk nowotworowych (zarówno przerzutów, jak i wznowy miejscowej). Wartość prognostyczną ma również liczba przerzutów – obecność mniej niż 5 przerzutów do płuc uznaje się za korzystny czynnik rokowniczy. Wartość prognostyczna typu MTM w przypadku czasu przeżycia w obecności przerzutów nie została jednoznacznie udokumentowana. [1] Szacuje się, że odsetek 5-letnich przeżyć w IV stadium zaawansowania nie przekracza 15% [7], mediana czasu do zgonu wynosi 12 miesięcy. [11]

Naukowcy z Memorial Sloan-Kettering Cancer Center opracowali narzędzie pozwalające oszacować 12-letnie przeżycie pacjentów z MTM. Jest to nomogram uwzględniający takie czynniki kliniczno-patologiczne jak lokalizacja (zarówno umiejscowienie anatomiczne, jak i położenie w głębi tkanek) i charakterystyka nowotworu (podtyp histologiczny, stopień złośliwości histopatologicznej i wielkość guza) oraz wiek pacjenta. Wzajemna korelacja poszczególnych czynników prognostycznych pozwala oszacować prawdopodobieństwo zgonu pacjenta w ciągu 12 lat z przyczyn związanych z MTM. Do szczególnie niekorzystnych czynników prognostycznych zaliczono: znaczną wielkość guza (> 5 cm), lokalizację inną niż w obrębie kończyn, nowotwór wywodzący się z nerwów obwodowych, późny wiek oraz położenie inne niż powierzchniowe [10, 12]

2.8. Leczenie

2.8.1. Aktualne standardy postępowania terapeutycznego

Przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych wskazana jest wielospecjalistyczna indywidualizacja leczenia z uwzględnieniem postępowania uzupełniającego tj. radioterapii i/lub chemioterapii stosowanych przed lub po operacji. Zgodne w tym zakresie są zarówno polskie zalecenia opracowane przez onkologów klinicznych [1, 3], jak również zagraniczne dokumenty opisujące standardy postępowania terapeutycznego [10].

Leczenie radykalne

Podstawowym celem terapeutycznym w MTM jest radykalne leczenie chirurgiczne ogniska pierwotnego oraz przerzutów. O zakresie leczenia chirurgicznego decyduje lekarz przeprowadzający operację, mając na uwadze wielkość i lokalizację guza, obecność nacieków do sąsiednich tkanek oraz możliwość/konieczność zastosowania technik rekonstrukcyjnych. W trakcie wykonywania zabiegu dąży się do zachowania kilkucentymetrowego marginesu tkanek zdrowych, w praktyce jednak takie podejście napotyka na szereg trudności wynikających przede wszystkim z umiejscowienia guza pomiędzy kompartmentami o strukturach zwartych, ciężkich do resekcji (np. okostna, powięź mięśniowa). Znaczne kłopoty sprawia także leczenie guzów położonych zaotrzewnowo, głównie z racji szybkiego i bezobjawowego wzrastania do znacznych rozmiarów, naciekania tkanek i organów niezbędnych do prawidłowego funkcjonowania oraz braku rzeczywistych przedziałów mięśniowych, stanowiących najłatwiejsze do wyznaczenia bariery anatomiczne. Obecnie dąży się do przeprowadzania operacji oszczędzających, amputacje przeprowadzane są nie częściej niż w 10% przypadków. [1, 3]

Radioterapia

Radioterapia u chorych na MTM stanowi leczenie z wyboru w promienioczułych, drobnokomórkowych MTM w połączeniu z chemioterapią. Może być stosowana, jako leczenie uzupełniające pooperacyjnie, leczenie paliatywne lub samodzielne leczenie w przypadku guzów potencjalnie operowalnych, ale przy braku możliwości leczenia chirurgicznego (przeciwwskazania do zabiegu lub brak zgody chorego). W przypadku małych (<5 cm) guzów o niskiej złośliwości radioterapia pooperacyjna do dawki całkowitej 60 Gy stosowana jest w przypadku wątpliwości dotyczących zachowania odpowiednich marginesów resekcyjnych. Przy wyższych stopniach złośliwości stosowana jest jako postępowanie rutynowe w dawce 60–75 Gy. Napromieniowanie powinno objąć wszystkie blizny pooperacyjne. U chorych niekwalifikujących się do leczenia chirurgicznego stosuje się napromienianie w dawce całkowitej 7000–7500 Gy. Radioterapię stosuje się również jako leczenie uzupełniające po operacji MTM. Samodzielna radioterapia (tj. bez jednoczesnego leczenia chirurgicznego) stosowana jest w leczeniu paliatywnym, gdy postępowanie resekcyjne nie jest możliwe. Radioterapii przedoperacyjnej nie zaleca się rutynowo ze względu na jej doświadczalny charakter i możliwe powikłania. Wstępne wskazania do naświetlania przedoperacyjnego obejmują sytuacje, w których zachodzi konieczność zastosowania wolnego przeszczepu w celu pokrycia ubytku skóry lub ograniczenia zasięgu i czasu trwania operacji ze względu na choroby współistniejące, a także u pacjentów o złych czynnikach rokowniczych i wysokim ryzyku istnienia przerzutów odległych, u których wycięcie miejscowe następuje w ramach leczenia paliatywnego lub u chorych z guzami o dużej średnicy, u których nie ma możliwości ich radykalnego wycięcia lub amputacji. [1, 2, 10]

Chemioterapia

Rola i miejsce chemioterapii w leczeniu MTM w stadium operacyjnym nie są jeszcze jednoznacznie określone. Jedną z opcji w miejscowo zaawansowanym MTM zlokalizowanym w obrębie kończyny jest zastosowanie przedoperacyjnej, izolowanej perfuzji kończynowej cytostatykiem w hipertermii. [2] Jako leczenie uzupełniające chemioterapia stosowana zarówno przed, jak i pooperacyjnie jest w dalszym ciągu przedmiotem badań klinicznych [1, 2], jednak przedoperacyjne leczenie może być zastosowane u pacjentów wysokiego ryzyka. [10]

Chemioterapia pełni kluczową rolę w terapii MTM w przypadku guzów zaawansowanych, dających przerzuty i niekwalifikujących się do postępowania resekcyjnego. Obecnie złoty standard postępowania w pierwszej linii leczenia stanowią antracykliny (doksorubicyna, rzadziej epirubicyna). [2] Doksorubicyna jest rutynowo stosowana w dawce 75 mg/m² w bolusie dożylnym podawanym co 21 dni. [1] W skojarzeniu z antracyklinami w pierwszej linii leczenia może być stosowany ifosfamid, jednakże zasadność takiego postępowania, jak również stosowania innych połączeń doksorubicyny z lekami przeciwnowotworowymi należy rozważyć indywidualnie u każdego pacjenta. Istnieją bowiem przesłanki, że korzyści ze stosowania terapii skojarzonej antracyklin z innymi lekami odnoszą wyłącznie chorzy z guzami o wysokiej wrażliwości toksycznej. [13]

Zalecenia dotyczące postępowania w kolejnych liniach terapii nie są tak jednoznaczne. Ze względu na silne zróżnicowanie histopatologiczne mięsaków tkanek miękkich oraz jednocześnie rzadki charakter choroby, badania projektowane w tej populacji chorych ukierunkowane są najczęściej na wybrane podgrupy pacjentów zawężane do konkretnych typów histologicznych. To z kolei utrudnia wyciągnięcie spójnych wniosków w zakresie jednolitego schematu leczenia, który stanowiłby standard postępowania w kolejnych liniach terapii zaawansowanego MTM. Zgodnie z obliczeniami EORTC, aby lek I linii zaawansowanego MTM mógł być uznany za aktywny, w grupie nim leczonej odsetek pacjentów z 6-miesięcznym okresem wolnym od progresji (PFR) musi być większy od 36–50% (w zależności od typu histologicznego MTM). Do potwierdzenia skuteczności terapii II linii konieczne jest, aby odsetek pacjentów z 3-miesięcznym okresem wolnym od progresji wynosił 40% lub więcej, natomiast uzyskanie tego punktu końcowego u 20% lub mniejszej liczby pacjentów pozwala uznać lek za nieaktywny. [14]

W grupie leków wymienianych przez wytyczne praktyki klinicznej jako aktywne w terapii kolejnych rzutów tj. po niepowodzeniu antracyklin, wymieniane są: **ifosfamid, dakarbazyna, trabectedyna oraz gemcytabina z/bez docetakselu, paklitaksel**. Inne leki, takie jak daktynomycyna, cisplatyna, metotrekast, etopozyd mają mniejsze znaczenie. Zasadniczo zaleca się, aby w pierwszej kolejności zastosować ifosfamid. [13, 15] Lek ten może być podawany w dawkach standardowych (do 10 mg/m²/cykl) lub wysokich (do 18 mg/m²/cykl). [16] Kolejność wprowadzania dawek nie jest jednoznacznie ustalona. Jeżeli pacjent otrzymywał dawkę standardową, jednakże nie stwierdzono u niego odpowiedzi na leczenie, w kolejnym rzucie można rozważyć opcję wysokodawkową. [13]. Efektywność kliniczna poszczególnych leków dotyczy przede wszystkim wybranych typów

histologicznych. Zalecenia dotyczące ich stosowania w terapii konkretnych rodzajów histologicznych przedstawiono poniżej (Tabela 7).

Tabela 7.
Aktualne wskazania do stosowania leków cytostatycznych w terapii MTM [2]

Lek	Linia leczenia	Schemat leczenia	Wskazania z uwzględnieniem typu histologicznego
Antracykliny	I linia	W monoterapii lub terapii skojarzonej*	<u>Dowolny</u> typ histologiczny MTM
Ifosfamid	I linia	W terapii skojarzonej z doksorubicyną	<u>Mięsak maziówkowy (synovial sarcoma)</u>
	II linia	W monoterapii, dawka standardowa lub podwyższona	
Trabectedyna	II/III linia	W monoterapii ^a	<u>Mięsak gładkokomórkowy (leiomyosarcoma)</u> <u>Tłuszczakomięsak (liposarcoma)</u>
Gemcytabina	≥II linia	W monoterapii lub w skojarzeniu z docetakselem	<u>Mięsak gładkokomórkowy</u> głównie o lokalizacji macicznej (<u>uterine leiomyosarcoma</u>)
Dakarbazyna	≥II linia	W monoterapii lub w skojarzeniu z gemcytabiną	Nie uszczegółowiono
Taksoidy^b	II linia	W monoterapii	<u>Mięsak naczyniowy (angiosarcoma)</u>

* badania kliniczne nie wykazały przewagi terapii skojarzonej nad monoterapią

a) po niepowodzeniu terapii antracyklinami i ifosfamidem

b) głównie wymieniany jest paklitaksel

2.8.2. Nowe leki w terapii mięsaków tkanek miękkich

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

Pazopanib został dopuszczony do leczenia wybranych typów histologicznych MTM określonymi zgodnie z populacją docelową randomizowanego badania III fazy (PALETTE). Kryteria włączenia do pracy PALETTE poparto wynikami wcześniej przeprowadzonego badania II fazy (Slejffer 2009), w którym zaobserwowano, że pazopanib wykazywał aktywność we wszystkich analizowanych podgrupach pacjentów definiowanych na podstawie typów histologicznych MTM, za wyjątkiem subpopulacji z tłuszczakomięsakiem. [17, 18] W związku z tym do badania PALETTE nie kwalifikowano pacjentów z guzami o podłożu adipocytarnym. Wykluczono również niektóre inne typy histologiczne MTM (Tabela 14).

Ostatecznie w ramach badania wyodrębniono trzy subpopulacje chorych z MTM:

- dwie homogenne z:
 - mięsakiem gładkokomórkowym (LMS),
 - mięsakiem maziówkowym o niepewnej histologii (SVS)

- jedna heterogenna, określoną jako „pozostałe” zdefiniowane w protokole typy histologiczne MTM (wymienione w Tabeli 14).

Tabela 8.
Charakterystyka populacji w badaniu rejestracyjnym III fazy dla pazopanibu (PALETTE)

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

Obecnie trwają również badania nad innymi, nowymi lekami, które w przyszłości będą mogły stanowić obiecujące alternatywy terapeutyczne dla pacjentów z nieoperowalnym zaawansowanym MTM. Przedmiot szczególnego zainteresowania stanowi terapia celowana molekularnie. Z danych udostępnionych na stronach rejestru badań klinicznych oraz amerykańskiego towarzystwa onkologicznego (ASCO) wynika, że w fazie badań znajduje się aktualnie dziewięć cząsteczek, w tym trzy (ridaforolimus, eribulin oraz ombrabulin) w III fazie badań klinicznych, przy czym dla żadnej z nich nie zostały do tej pory opublikowane wyniki tych prac w formie pełnotekstowej. Dla ridaforolimusu dostępne są doniesienia konferencyjne, z których wynika, że do badania kwalifikowano wyłącznie pacjentów z chorobą stabilną na wcześniejszej chemioterapii. Ponadto z doniesień prasowych wynika, że lek ten uzyskał negatywną opinię komitetu doradczego FDA w sprawie dopuszczenia do obrotu w terapii MTM. W pozostałych przypadkach trwają lub zakończone zostały badania fazy II, ale nie odnaleziono informacji o badaniach kolejnych faz dla tych cząsteczek (Tabela 9).

Tabela 9.
Leki stosowane w leczeniu MTM znajdujące się w fazie badań klinicznych

Lek	Mechanizm działania	Faza badania (NCT)	Główne analizowane typy histologiczne	Wstępne wyniki
Brivanib	Inhibitor FDF i VEGF	II (NCT00633789)	LMS, LIP, mięsak naczyniowy, inne ^b	Dane konferencyjne / Brak publikacji pełnotekstowej [19]
Ridaforolimus	Inhibitor mTOR	III (NCT00538239)	bd ^a	Dane konferencyjne / Brak publikacji pełnotekstowej [20]
Cixutumumab	Przeciwciało anti-IGF-R-1 i -2	II (NCT00668148)	LMS, LIP, SVS, mięsak prążkowanokomórkowy, mięsak Ewinga / prymitywne guzy neuroektodermalne	Dane konferencyjne / Brak publikacji pełnotekstowej [21]
Eribulin	Inhibitor dynamiki mikrotubul	II (NCT01458249)	LMS, LIP, SVS, inne ^b	Dane konferencyjne / Brak publikacji pełnotekstowej [22]
Eribulin	Inhibitor dynamiki mikrotubul	III (NCT01327885)	LMS, LIP	Badanie na etapie rekrutacji pacjentów
Omrabulin	Destabilizator tubuliny	III (NCT00699517)	bd	Brak doniesień naukowych
Gefitinib	Inhibitor HER-1	II (NCT00052754)	SVS	Publikacja pełnotekstowa [23]
Sorafenib	Niskocząsteczkowy inhibitor B-raf-R i VEGF-R	(NCT00874874)	Mięsak naczyniowy	Publikacja pełnotekstowa [24]
		(NCT00406601)	LMS, LIP	Dane konferencyjne / Brak publikacji pełnotekstowej [25]
Sunitinib	Inhibitor kinaz tyrozynowych	II (NCT00400569)	LMS, LIP, włókniakomięsak złośliwy	Publikacja pełnotekstowa [26]
		II (NCT00378911)	LMS	Publikacja pełnotekstowa [27]
Bevacizumab	Przeciwciało anti VEGF-A	II (NCT00288015)	Mięsak naczyniowy, <i>epithelioid hemangioendothelioma</i>	Dane konferencyjne / Brak publikacji pełnotekstowej [28]

a) populacja mieszana mięsaków tkanki miękkiej oraz tkanki kostnej

b) brak bardziej precyzyjnych danych

3. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I KOMPparatorÓW

3.1. Pazopanib

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

Mechanizm działania: pazopanib jest silnym inhibitorem kinazy tyrozynowej o wielokierunkowym działaniu. Na skutek oddziaływania leku z kinazą zablokowane zostają ścieżki sygnalizacyjne biegnące od receptorów naczyniowego czynnika wzrostu śródbłonna (VEGFR) typu 1, 2 i 3, płytkowopochodnego czynnika wzrostu (PDGFR) typu α i β , receptora czynnika komórek macierzystych (c-KIT), fibroblastycznego czynnika wzrostu (FGFR) typu 1 i 3, a także innych receptorów, w aktywacji których uczestniczy kinaza tyrozynowa. [29] Inaktywując kinazy odpowiedzialne za angiogenezę, takie jak VEGFR czy PDGFR, pazopanib może ograniczyć wzrost i rozprzestrzenianie się zmian nowotworowych. W badaniach przedklinicznych wykazano, że pazopanib w sposób zależny od dawki hamuje indukowaną przez ligand autofosforylację receptorów VEGFR-2, c-Kit i PDGFR- β w komórkach. *In vivo* wykazano, że pazopanib hamuje indukowaną przez VEGF fosforylację VEGFR-2 w płucach myszy, angiogenezę w różnych modelach zwierzęcych oraz wzrost licznych ksenoprzeszczepów nowotworowych pochodzenia ludzkiego u myszy. [29]

Wskazania do stosowania: wskazanie rejestracyjne pazopanibu (Votrient®) obejmuje leczenie dorosłych pacjentów z określonymi podtypami histologicznymi (patrz Tabela 10) zaawansowanego mięsaka tkanek miękkich, którzy wcześniej otrzymali chemioterapię w leczeniu choroby rozsianej lub u których nastąpiła progresja choroby w ciągu 12 miesięcy od leczenia (neo)adjuwantowego.

Tabela 10.
Typy histologiczne wymienione w ChPL

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

Pozostałe wskazania rejestracyjne pazopanibu uwzględniają leczenie pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego oraz leczenie kolejnej linii u dorosłych pacjentów leczonych wcześniej chemioterapią [29]

Dawkowanie i sposób podania: pazopanib dostępny jest w postaci tabletek doustnych. W populacji dorosłych zalecana dawka wynosi 800 mg raz na dobę. W zależności od indywidualnej tolerancji leczenia przez pacjenta dawkę należy dostosować przez stopniowe zmiany (každorazowo o 200 mg), przy czym nie powinna być ona większa, niż zalecana. [29]

Przeciwwskazania: zgodnie z ChPL do przeciwwskazań należą: nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek z substancji pomocniczych oraz ciężkie zaburzenia czynności wątroby. [30] Natomiast wg FDA brak przeciwwskazań do stosowania pazopanibu. [29]

Działania niepożądane: działania niepożądane występujące najczęściej po zastosowaniu preparatu Votrient wymieniono w tabeli poniżej (Tabela 11).

Tabela 11.
Działania niepożądane występujące najczęściej po zastosowaniu pazopanibu [30]

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

Rejestracja: pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu (w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego) ważne na terenie całej Unii Europejskiej pazopanib (Votrient®) uzyskał w dniu 14 czerwca 2010 roku, natomiast we wskazaniu leczenia mięsaka tkanek miękkich w dniu 25 maja 2012 roku na, podstawie pozwoleń odpowiednio EU/1/10/628/001 oraz EU/1/10/628/002. [30] Na terenie Stanów Zjednoczonych rejestracja pazopanibu w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego nastąpiła w dniu 19 października 2009 roku, natomiast w leczeniu mięsaka tkanek miękkich w dniu 26 kwietnia 2012 roku.[29]

Status refundacyjny: pazopanib nie jest aktualnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w terapii MTM, uzyskał natomiast pozytywną rekomendację w sprawie finansowania w I i II linii leczenia w raku nerkowokomórkowym. [31]

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

3.2. Trabektedyna

Grupa farmakoterapeutyczna: Lek przeciwnowotworowy (ATC: L01CX0)

Mechanizm działania: trabektedyny polega na wiązaniu się z małym rowkiem DNA, zginając helisę nici do dużego rowka. Uwalnia to kaskadę zdarzeń wpływających na szereg czynników transkrypcyjnych, białka wiążące DNA i ścieżki naprawy DNA, której efektem są zaburzenia cyklu komórkowego. Wykazano antyproliferacyjne działanie trabektedyny in vitro i in vivo wobec szeregu ludzkich linii komórek raka i guzów doświadczalnych, w tym złośliwych (mięsaki, rak piersi, niedrobnokomórkowy rak płuc, rak jajnika i czerniak złośliwy). [32]

Wskazania do stosowania: trabektedyna zarejestrowana jest w leczeniu zaawansowanego mięsaka tkanek miękkich po niepowodzeniu leczenia antracyklinami i ifosfamidem lub u pacjentów niekwalifikujących się do leczenia tymi lekami (dane dotyczące skuteczności opierają się głównie na

wynikach uzyskanych u pacjentów z tłuszczakomięsakami i mięsakami gładkokomórkowymi). Ponadto trabektedyna może być stosowana w skojarzeniu z pegylowaną liposomalną doksorubicyną w leczeniu wznowy raka jajnika wrażliwego na związki platyny. [32]

Dawkowanie i sposób podania: Zalecana dawka preparatu trabektedyny w terapii MTM wynosi 1,5 mg/m² pc. podawana w infuzji dożylniej trwającej 24 godziny, z 3-tygodniową przerwą pomiędzy cyklami. Podczas leczenia należy podawać pacjentom kortykosteroidy w ramach profilaktyki przeciwwymiotnej oraz ze względu na działanie osłaniające na wątrobę.

Trabektedynę można stosować w przypadku spełnienia przez pacjenta poniższych kryteriów (również przed ponownym podaniem preparatu):

- bezwzględna liczba neutrofilii (ANC) $\geq 1\ 500/\text{mm}^3$,
- liczba płytek $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$,
- bilirubina \leq górna granica normy (GGN),
- fosfataza zasadowa $\leq 2,5 \times$ GGN (należy brać pod uwagę izoenzymy wątrobowe 5-nukleotydu lub GGT, jeśli podwyższenie może być pochodzenia kostnego),
- albumina ≥ 25 g/l,
- aminotransferaza alaninowa (AIAT) i aminotransferaza asparaginianowa (AspAT) $\leq 2,5 \times$ GGN,
- klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min (monoterapia), stężenie kreatyniny w surowicy $\leq 1,5$ mg/dl ($\leq 132,6$ $\mu\text{mol/l}$) lub klirens kreatyniny ≥ 60 ml/min (terapia skojarzona),
- kinaza kreatyninowa (CK) $\leq 2,5 \times$ GGN,
- stężenie hemoglobiny ≥ 9 g/dl.

W przypadku niespełnienia powyższych kryteriów przez pacjenta należy opóźnić podanie produktu maksymalnie do 3 tygodni aż do spełnienia tych kryteriów przez pacjenta. [32]

Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na trabektedynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, współistniejące poważne lub niekontrolowane zakażenie, karmienie piersią, jednoczesne podanie szczepionki przeciwko żółtej febrze. [32]

Działania niepożądane: działania niepożądane zgłaszane najczęściej w trakcie terapii trabektedyną przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 12).

Tabela 12.
Działania niepożądane najczęściej towarzyszące terapii trabektedyną [4]

Częstość	Rodzaje działań niepożądanych
Bardzo częste ($\geq 1/10$)	Neutropenia, trombocytopenia, niedokrwistość, leukopenia, ból głowy, wymioty, nudności, zaparcia, jadłowstręt, zmęczenie, astenia, hiperbilirubinemia, podwyższenie AspAT/AIAT
Częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Zmniejszenie masy ciała, gorączka neutropeniczna, neuropatia czuciowa obwodowa, zaburzenia smaku, zawroty głowy, parestezje, duszność, kaszel, biegunka, zapalenie jamy ustnej, ból brzucha, dyspepsja, ból w nadbrzuszu, łysienie, bóle mięśni i stawów, ból pleców, odwodnienie, zmniejszenie apetytu, hipokalcemia, zakażenie, niedociśnienie, nagłe zaczerwienienie twarzy, gorączka, obrzęk, obrzęk obwodowy, odczyn w miejscu wstrzyknięcia, bezsenność.

Rejestracja: Trabektedyna (Yondelis®) jest dopuszczona do obrotu w chorobach rzadkich na terenie UE od 17 września 2007 roku na podstawie pozwoleń EU/1/07/417/001 i EU/1/07/417/002. [32] Również na terenie Stanów Zjednoczonych preparat Yondelis został wpisany na listę leków sierocych w terapii MTM (30.09.2004 r.) oraz raka jajnika (29.03.2005 r.). [33]

Status refundacyjny: aktualnie w Polsce trabektedyna finansowana jest ze środków publicznych w terapii MTM w ramach Programu Lekowego. [34]

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce: Pharma Mar S.A. (preparat Yondelis®) [32]

3.3. Best supportive care (BSC)

Cele terapeutyczne: *Best supportive care* określane najczęściej, jako najlepsza terapia podtrzymująca, ma charakter leczenia objawowego wdrażanego w celu złagodzenia przebiegu choroby niezależnie od stosowanej chemioterapii, po wyczerpaniu się wszystkich aktywnych opcji terapeutycznych lub gdy są one niedostępne. W leczeniu chorób nowotworowych ma ono charakter multidyscyplinarnego podejścia do zaspokojenia potrzeb terapeutycznych pacjentów wynikających z ich ogólnej kondycji fizyczno-psychicznej. [35, 36]

Składowe BSC: BSC i jego składowe nie są w literaturze ściśle zdefiniowane. Terapie wchodzące w skład BSC wynikają zarówno z charakteru samej jednostki chorobowej i jej powikłań, jak również schorzeń współistniejących. W badaniach oceniających skuteczności aktywnej terapii przeciwnowotworowej względem BSC pojawiają się różne, od lapidarnych poprzez bardziej szczegółowe, definicje BSC. Zgodnie z najprostszymi pojęciami BSC stanowi najlepszą dostępną terapię paliatywną wg uznania badacza. Bardziej szczegółowe definicje doprecyzowują natomiast, że BSC nie uwzględnia jedynie leków chemioterapeutycznych, wszystko poza terapią cytotoksyczną może wchodzić w skład BSC – zarówno interwencje lekowe jak i pozalekowe. Wśród terapii lekowych wymieniane są najczęściej: antybiotyki, antiemetyki, analgetyki, żywienie pozajelitowe, czynniki wzrostu granulocytów czy przetaczanie krwi. Niektóre opracowania w skład BSC zaliczają także radioterapię. [35, 36]

Sposób finansowania: na potrzeby niniejszej analizy przyjęto, że w warunkach polskich BSC równoważne jest opiece paliatywnej, która finansowana jest w pełni w ramach świadczeń opieki paliatywnej rozliczanych za osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej (5.15.00.0000075) lub w ramach hospicjum domowego (5.15.00.0000002). [37]

4. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ

4.1. Schemat przeprowadzania analizy klinicznej

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

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

4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia

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

4.2.1. Kryteria włączenia badań do analizy

Populacja

- Dorośli pacjenci z zaawansowanym MTM po niepowodzeniu co najmniej jednego cyklu chemioterapii
- Dorośli pacjenci z progresją choroby (wg kryteriów RECIST) w ciągu 12 miesięcy od zakończenia chemioterapii neoadjuwantowej i/ lub adjuwantowej.

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

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

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

Interwencja

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

Komparatory

- Trabectedyna w dawce 1,5 mg/m² podawana w 24-godz. infuzji dożylniej w cyklu trwającym 3 tygodnie (**TRBq3wk**) w terapii mięsaka gładkokomórkowego,
- Placebo dodane do najlepszej terapii podtrzymującej (**BSC**) w terapii wybranych typów histologicznych MTM.

Poszukiwano zarówno badań porównujących bezpośrednio pazopanib z BSC lub TRBq3wk, jak również badań oceniających TRBq3wk względem innych opcji terapeutycznych. Uwzględniano również badania bez grupy kontrolnej dotyczące PZB oraz TRBq3wk.

Punkty końcowe

- Związane z progresją choroby i przeżyciem:
 - Przeżycie wolne od progresji choroby (**PFS**)
 - Czas do progresji choroby (**TTP**)
 - Odsetek pacjentów z progresją ocenianą na końcu badania,
 - Przeżycie całkowite (**OS**)

- Związane z najlepszą odpowiedzią na leczenie wg kryteriów RECIST lub WHO²:
 - Odpowiedź całkowita lub częściowa (**CR**, **PR**, **ORR**)
 - Stabilizacja choroby (**SD**)
 - Progresa choroby (**PD**)
 - Czas utrzymywania się odpowiedzi
- Jakość życia oceniana za pomocą dowolnego kwestionariusza,
- Bezpieczeństwo, w tym:
 - AEs w tym poważne i prowadzące do przerwania terapii lub zgonu,
 - SAEs,
 - Szczegółowe bezpieczeństwo.

Metodyka badań klinicznych

- randomizowane próby kliniczne (RCT) z zaślepieniem lub bez zaślepienia
- prospektywne badania II fazy z lub bez grup kontrolnych (jako dane uzupełniające wnioskowanie z badań RCT).

Pozostałe kryteria kwalifikacji

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

4.2.2. Kryteria wykluczenia badań z analizy

Za niespełniające kryteriów włączenia do analizy uznawano:

- badania z retrospektywną analizą danych,
- badania, w których nie określono wieku pacjentów, linii leczenia i/lub kwalifikowanych typów histologicznych,
- opracowania wtórne danych pierwotnych lub prace pogładowe,
- opisy przypadków.

4.2.3. Wyszukiwanie badań klinicznych

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

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

4.2.4. Strategia wyszukiwania

W pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych dotyczących interwencji, komparatorów, populacji (Tabela13). Odpowiednie słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi Boole'a, uzyskując strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukania najważniejszych baz informacji medycznej. W trakcie wyszukiwania doniesień naukowych nie stosowano żadnych automatycznych filtrów. Strategia wyszukiwania obejmowała wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania.

Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą wszystkie punkty końcowe, dotyczące zarówno skuteczności, jak i bezpieczeństwa (w tym rzadkich działań niepożądanych). Nie wprowadzono również ograniczeń ze względu na metodykę badań, co umożliwiło identyfikację wszystkich opublikowanych doniesień naukowych.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie. Przeszukanie w oparciu o ustaloną strategię przeprowadził jeden analityk (BS). Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (zapis słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została potwierdzona przez drugiego analityka (AM). Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach przedstawiono w Aneksie (Rozdz.15.1).

Tabela13.
Słowa kluczowe użyte w strategii wyszukiwania

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

4.2.5. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej

W celu identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi zdrowotnemu przeprowadzono przeszukanie elektronicznych źródeł informacji zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych.[38] Korzystano z:

- elektronicznych baz informacji medycznej, do których zaimplementowano strategię wyszukiwania,
- referencji odnalezionych doniesień naukowych,

- rejestrów badań klinicznych oraz stron producentów leków.

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

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

Przeszukania głównych baz informacji medycznej dokonano 7 stycznia 2013 roku. Przeszukane bazy danych, strony internetowe oraz użyte słowa kluczowe wraz z wynikami wyszukiwania umieszczono w Aneksie (Rozdz.15.1).

4.2.6. Selekcja badań klinicznych

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

4.2.7. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych

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

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

Przyjęta skala oceny wiarygodności badań różnicuje publikacje w zależności od ich prawidłowego zaplanowania i przeprowadzenia, zapewniając obiektywność i precyzję uzyskanych wyników. Randomizacja i zaślepienie pozwalają na eliminację lub istotne zmniejszenie roli potencjalnych czynników zakłócających (wiek, płeć, zaawansowanie choroby, schorzenia współistniejące, ocena kliniczna i zachowanie lekarza badającego itp.). Podanie pełnych informacji o utracie pacjentów z okresu obserwacji umożliwia zastosowanie analizy ITT (*intention-to-treat*). Zapobiega to potencjalnym odchyleniom wyników poprzez nieuzasadnione wykluczanie pacjentów z badania na skutek świadomego bądź nieświadomego działania osób przeprowadzających badanie (Aneks; Rozdz. 15.8.1).

Wiarygodność nierandomizowanych badań jednoramiennych została oceniona przy użyciu formularza służącego do oceny serii przypadków, zaproponowanego przez brytyjską agencję HTA (NICE). Na podstawie domen ocenianych w formularzu współczynnik wiarygodności może przyjąć wartości całkowite w granicach od 0 do 8 pkt. [39]Najwyższą punktację w zakresie poprawności zaprojektowania próby klinicznej przyznaje się wielośrodkowym prospektywnym badaniom, z konsekwentną rekrutacją pacjentów, w których jasno określone zostały: cel, kryteria włączenia i wykluczenia, definicje punktów końcowych. Ocenie podlega również sposób przedstawienia najważniejszych wyników badania. Punktacje w tej kategorii przyznaje się, za analizę wyników umożliwiającą jasne wnioskowanie na jej podstawie oraz za przeprowadzenie w ramach badania analizy w warstwach (Rozdz. 15.8.2).

Każde badanie scharakteryzowano pod względem:

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

4.2.8. Ekstrakcja danych z badań klinicznych

Ekstrakcji danych z badań włączonych do analizy dokonywało dwóch analityków (AM, BS) według opracowanego formularza, którego wzór zamieszczono w Aneksie (Rozdz. 15.9). Poprawność ekstrakcji oraz kontrola obliczeń została wykonana przez jednego analityka (SS).

4.3. Analiza statystyczna wyników

4.3.1. Porównanie bezpośrednie

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

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2007,

4.3.2. Porównanie pośrednie

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

4.3.3. Ocena siły dowodów naukowych

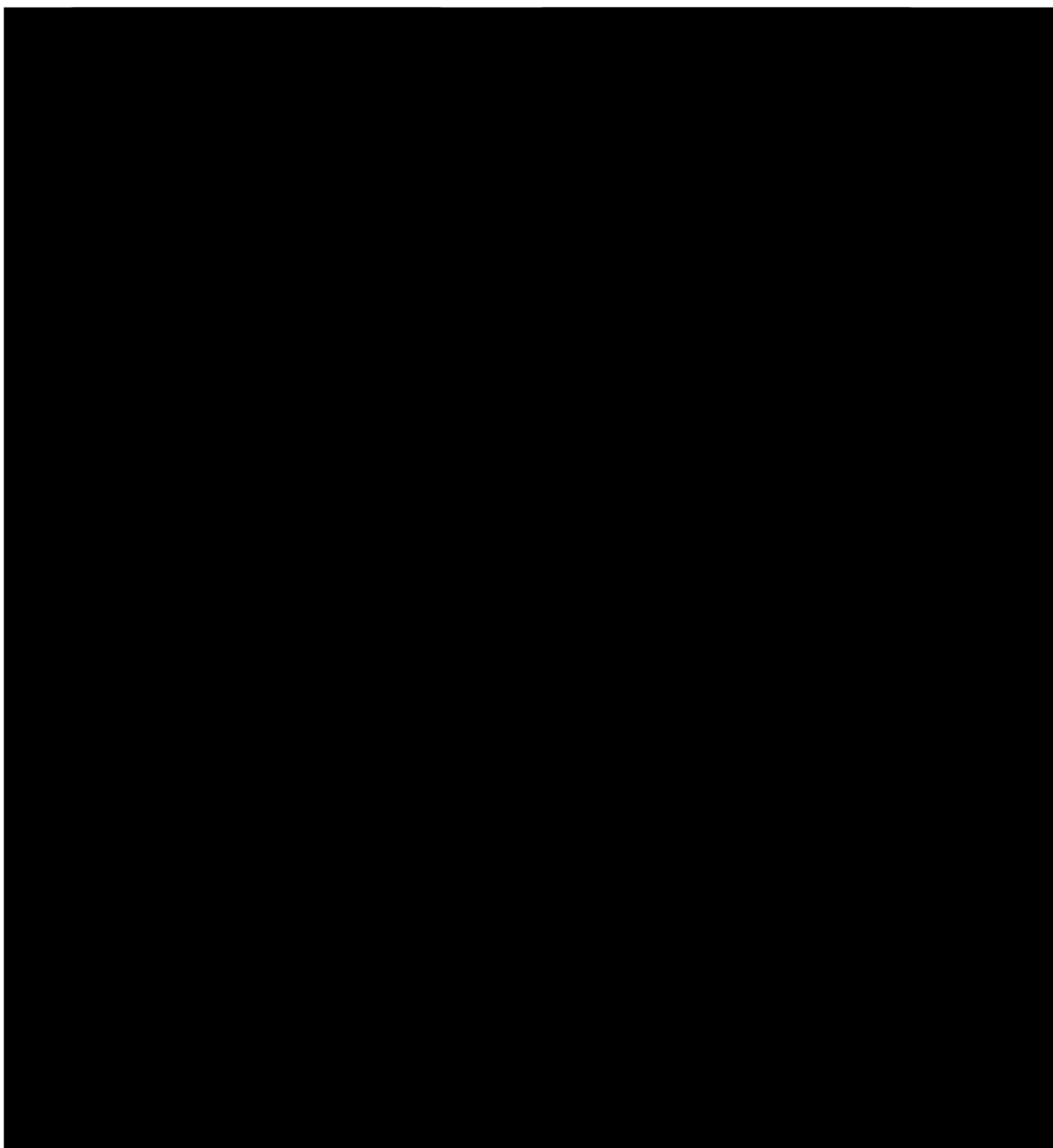
Siłę dowodów naukowych dla każdego punktu końcowego oceniono przy pomocy skali GRADE – korzystając z programu GradePro.[40]

5. WYSZUKIWANIE BADAŃ KLINICZNYCH

5.1. Wyniki wyszukiwania w bazach informacji medycznej

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej, stron internetowych towarzystw naukowych oraz rejestru badań klinicznych zidentyfikowano łącznie **1 452** publikacji, w tym powtarzające się tytuły i abstrakty (1252 pozycji po wykluczeniu duplikatów). Na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych dowodów naukowych. Do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano **209** publikacji. Kryteria włączenia do analizy spełniły **2** badania randomizowane opisane w **16** publikacjach. Dodatkowo w ramach uzupełniającej analizy skuteczności i bezpieczeństwa zakwalifikowano **4** prospektywne, jednoramienne próby kliniczne fazy II (**5** publikacji). Stopień zgodności pomiędzy analitykami na etapie selekcji prac pełnotekstowych wyniósł 100%

Rysunek 2.
Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA



5.2. Charakterystyka badań klinicznych RCT

5.2.1. Pazopanib

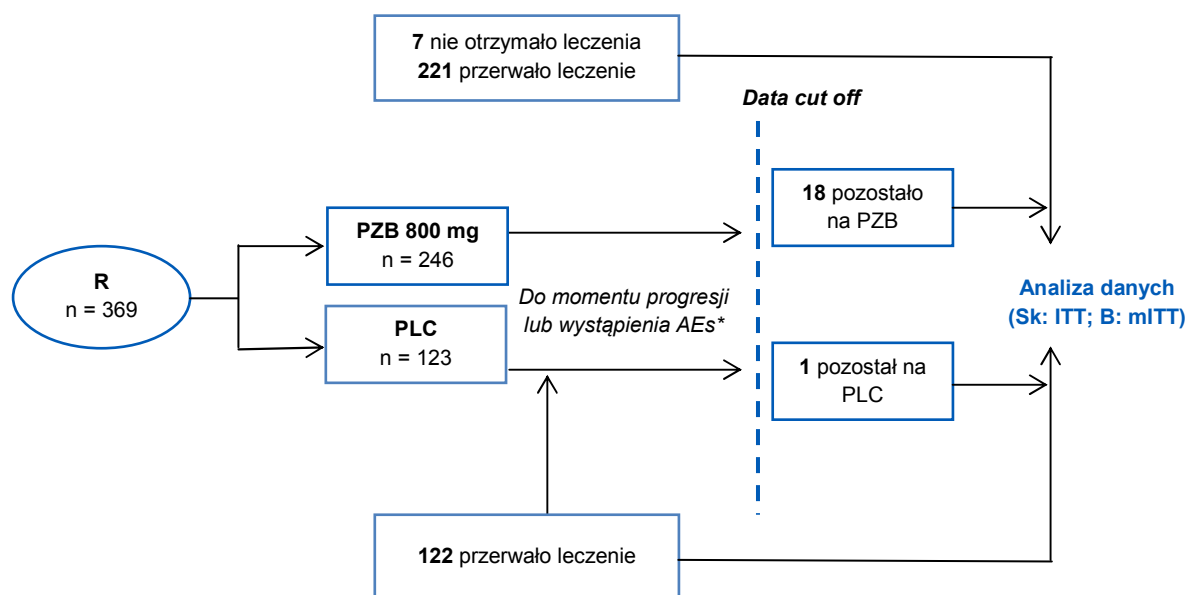
W wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej odnaleziono jedno badanie z randomizacją ukierunkowane na ocenę efektywności klinicznej pazopanibu w zaawansowanym MTM spełniające kryteria włączenia do przeglądu (PALETTE).[41–44]

Metodyka

Badanie miało charakter wieloośrodkowej, międzynarodowej próby klinicznej fazy III, przeprowadzonej w układzie grup równoległych (pazopanib vs placebo), do których przydział odbywał się w sposób losowy w stosunku 2:1. Randomizację przeprowadzono komputerowo z wykorzystaniem interaktywnego systemu głosowego, zapewniającego właściwe ukrycie kodu alokacji. Przy generowaniu kodu randomizacyjnego zastosowano metodę bloków permutowanych oraz stratyfikację pacjentów ze względu na wyjściowy status sprawności wg WHO (0 vs 1) oraz liczbę wcześniejszych linii leczenia (0-1 vs ≥ 2). Przydział pacjentów do poszczególnych ramion podlegał potrójnemu zaślepieniu: przed badaczem, pacjentem oraz osobami odpowiedzialnymi za ocenę wyników. W publikacji potwierdzono, że zaślepienie zostało prawidłowo podtrzymane aż do momentu zakończenia badania. Losy wszystkich pacjentów były właściwie śledzone przez cały okres obserwacji, nie odnotowano żadnego przypadku utraty z badania bez informacji o jej przyczynie i dalszych losach pacjenta. Z uwagi na prawidłowy opis metod randomizacji oraz zaślepienia, a także właściwy sposób prezentacji przepływu pacjentów, badanie uzyskało maksymalną punktację w skali Jadad (5/5 pkt.), wskazując tym samym na jego bardzo dobrą jakość metodologiczną.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu było przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), zdefiniowane poprzez czas od momentu randomizacji pacjenta do wystąpienia progresji lub zgonu z dowolnej przyczyny. Ponad to drugorzędowo w badaniu ocenie poddano: przeżycie całkowite (OS), obiektywną odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST, jakość życia oraz profil bezpieczeństwa terapii. Wyniki z zakresu skuteczności terapii analizowano w odniesieniu do wszystkich pacjentów poddanych randomizacji (analiza ITT), natomiast bezpieczeństwo oceniano w grupie chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (analiza mITT). Badanie ukierunkowano na detekcję różnic pomiędzy poszczególnymi interwencjami z założoną wyjściową hipotezą przewagi (*superiority*) pazopanibu nad placebo w (Rysunek 3).

Rysunek 3.
Schemat badania PALETTE dla porównania PZB vs PLC w terapii zaawansowanego MTM



R: Randomizacja; Sk: Skuteczność; Bp: Bezpieczeństwo
 * - dotyczy nieakceptowalnych działań niepożądanych powiązanych z leczeniem

Populacja

Populację docelową stanowili dorośli pacjenci (≥ 18 r.ż.) z zaawansowanym MTM w stadium rozsiałym oraz z progresją choroby w trakcie 6 mies. poprzedzających rekrutację lub 12 mies. w przypadku wcześniejszej terapii okołoperacyjnej. Wszyscy pacjenci stosowali wcześniej chemioterapię opartą na antracyklinach (w monoterapii lub terapii kombinacyjnej). Ponadto znaczny odsetek chorych przeszedł również terapię ifosfamidem (71%). Zgodnie z kryteriami kwalifikacji liczba wcześniejszych schematów lekowych w monoterapii nie mogła przekroczyć czterech, a w przypadku schematów kombinacyjnych dwóch. Dodatkowymi wymogami w odniesieniu do populacji docelowej były: stan sprawności wg WHO w zakresie 0-1 oraz brak przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego. Łącznie w badaniu udział wzięło 369 pacjentów, w tym 246 przypisanych do grupy z PZB oraz 123 do grupy z PLC. Mediana wieku wynosiła 55,5 (18,8-83,7) lat, u 240 pacjentów (65%) stwierdzono obecność przerzutów do wątroby. Nierównomierny liczbowo rozkład pacjentów pomiędzy grupami podyktowany został koniecznością zmniejszenia ryzyka alokacji chorego do ramienia z terapią nieaktywną. Wybór PLC jako grupy kontrolnej uznano za zgodny z zasadami GCP oraz wymogami bioetycznymi ponieważ dla znacznego odsetka pacjentów biorących udział w badaniu nie istniała inna alternatywna opcja terapeutyczna i pacjenci Ci w normalnych warunkach również otrzymywaliby standardową opiekę (BSC, *Best Supportive Care*). Zgodnie z charakterystyką przedstawioną w Rozdz. 3.3 w skład BSC wchodzi wszystkie terapie stosowane w postępowaniu paliatywnym w celu złagodzenia przebiegu choroby, BSC nie obejmuje natomiast leczenia chemioterapeutycznego. Z informacji opublikowanych w badaniu PALETTE wynika, że pacjenci w trakcie badania mieli możliwość otrzymywania leków obniżających ciśnienie tętnicze oraz leków przeciwzakrzepowych.

Protokół nie wykluczał przyjmowania antybiotyków, leków przeciwwymiotnych oraz innych terapii łagodzących objawy choroby. W związku z tym grupa placebo w badaniu PALETTE odpowiadała terapii BSC i w dalszej części analizy ramię kontrolne będzie określone tym terminem.

Zgodnie z protokołem do badania kwalifikowano najczęściej diagnozowane w populacji dorosłych typy histologiczne MTM, z wyjątkiem mięsaka o pochodzeniu tłuszczowym (*adipocytic sarcoma*, w tym *liposarcoma*), w przypadku, którego nie wykazano aktywności pazopanibu na etapie badań II fazy (Tabela 14). Na podstawie typów histologicznych w badaniu wyodrębniono 3 podgrupy pacjentów: z mięsakiem gładkokomórkowym (*leiomyosarcoma*), mięsakiem maziówkowym (*synovial sarcoma*) oraz heterogenną grupę uwzględniającą wszystkie pozostałe, zakwalifikowane typy histologiczne. Wszystkie rozpoznania przeprowadzone zostały centralnie przez niezależnych patomorfologów.

Tabela 14.
Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania PALLETE w aspekcie typów histologicznych MTM

Kryteria	Typy histologiczne zdefiniowane w protokole badania
Włączenia:	Guzy pochodzenia fibroblastycznego oraz fibrohistocytnego, mięsak gładkokomórkowy, złośliwy guz kłębkka, złośliwy guz mięśni szkieletowych, guz naczyńniowy, guzy o niepewnej histogenezie (w tym min. mięsaki maziówkowe, epitelioidalne, pęcherzykowe), złośliwe obwodowe guzy osłonek nerwowych.
Wykluczenia:	Guzy pochodzenia chrzęstno-szkieletowego, mięsaki Ewinga, tłuszczakomięsak, złośliwy obwodowy guz osłonek nerwowych, wszystkie mięśniaki prążkowanokomórkowe inne niż pleomorficzne i pęcherzykowe, GIST, zapalny guz miofibroblastyczny, złośliwy międzybłoniak, mieszane guzy mezodermalne trzonu macicy.

Interwencja

Pazopanib stosowano doustnie w dawce 800 mg/dobę w jednorazowym podaniu, z możliwością modyfikacji dawki w uzasadnionych przypadkach związanych z bezpieczeństwem terapii. Do dozwolonych kointerwencji należały preparaty stosowane w nadciśnieniu tętnicznym oraz leki przeciwzakrzepowe. Decyzję odnośnie przerwania terapii podejmowano w oparciu o aktualny stan zdrowia pacjenta, który podlegał regularnej ocenie. Leczenie przerywano w momencie stwierdzenia: progresji choroby, nieakceptowalnych działań niepożądanych związanych z lekiem lub w momencie wycofania zgody pacjenta na dalszy udział w badaniu. Pacjenci, u których dochodziło do progresji mieli możliwość rozpoczęcia terapii kolejnej linii. Łącznie 51% pacjentów (PZB: 61% vs BSC: 45%) po stwierdzeniu progresji otrzymało chemioterapię kolejnego rzutu. W momencie finalnego zbierania danych mediana i zakres okresu interwencji wynosiły w grupie pazopanibu 16,4 (0-79) tyg., natomiast w grupie placebo 8,1 (1-52) tyg. Okres obserwacji wynosił odpowiednio 14,9 (11,0-18,2) mies. oraz 14,6 (11,3-19,7) mies.

Szczegółowa charakterystyka badania PALETTE zamieszczona została w Rozdz. 15.2.1 (Aneks, Tabela 48)

5.2.2. Trabektedyna

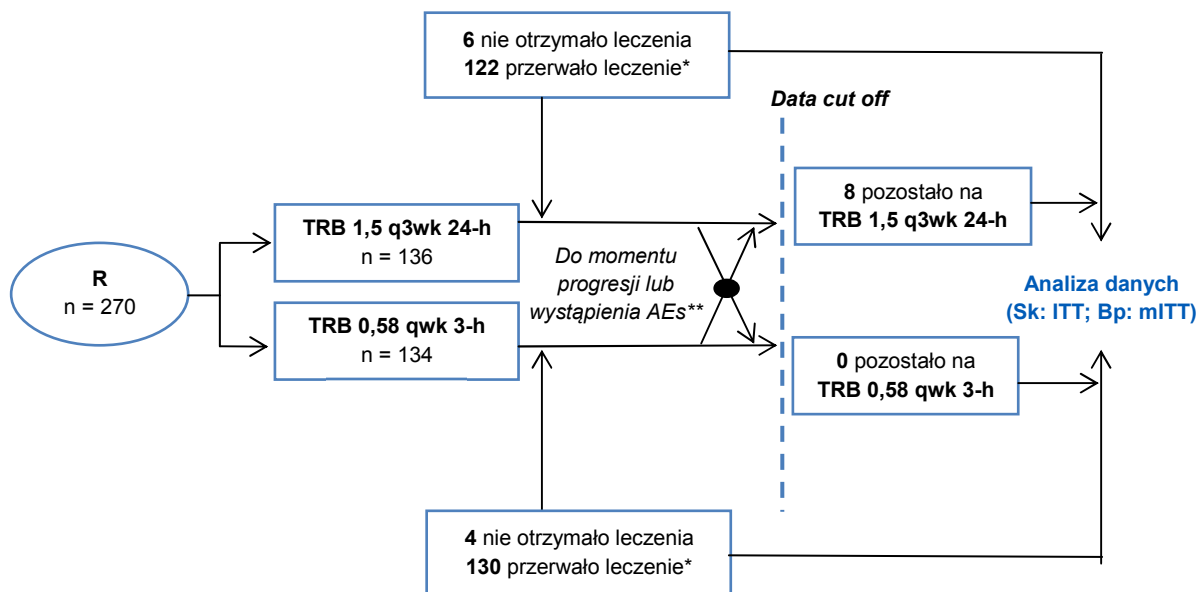
W wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej odnaleziono jedno badanie z randomizacją ukierunkowane na ocenę trabektedyny w terapii zaawansowanego MTM, które spełnia kryteria włączenia do przeglądu (ET473-STS-201).[45–51]

Metodyka

Badanie zaprojektowano jako wielośrodkową, międzynarodową, próbę kliniczną fazy II (przedrejestracyjnej) ukierunkowaną na porównanie TRB w dawce 1,5 mg/m² w 24-godz. infuzji w cyklu 3 tyg. z TRB w dawce 0,58mg/m² w 3-godz. infuzji podawanej 3 razy w cyklu trwającym 4 tyg. (w dniu 1,8 oraz 15). Randomizację przeprowadzono metodą bloków permutowanych w schemacie 1:1, z dodatkową stratyfikacją pacjentów ze względu na wyjściowy stan sprawności wg ECOG (0 vs 1). Rodzaj otrzymywanej interwencji nie podlegał zaślepieniu przed pacjentem oraz badaczem (próba otwarta), maskowaniu poddane zostały natomiast osoby oceniające wyniki. Nie podano informacji pozwalających na potwierdzenie prawidłowego ukrycia kodu alokacji. Badanie przebiegało w układzie grup równoległych z warunkową możliwością przejścia krzyżowego do przeciwnego ramienia w sytuacji stwierdzenia progresji choroby. W badaniu przedstawiono pełną informację z zakresu utraty pacjentów z badania wraz z podaniem przyczyn przerywania terapii. Za prawidłowy opis randomizacji oraz kompletność danych z zakresu przepływu pacjentów badanie uzyskało 3/5 pkt. w skali Jadad, wskazując na średnią jakość metodologiczną zidentyfikowanej pracy.

Pierwszorzędowym punktem końcowym był czas do progresji choroby (TTP) zdefiniowany jako czas od randomizacji do wystąpienia progresji lub zgonu pacjenta wynikającego z postępu choroby. Dodatkowo w badaniu weryfikowano wpływ terapii na przeżycie całkowite, obiektywną odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST oraz czas jej utrzymywania, a także profil bezpieczeństwa. Wyniki dotyczące skuteczności analizowano w populacji obejmującej wszystkich pacjentów poddanych randomizacji (ITT), bezpieczeństwo natomiast w populacji stanowiącej modyfikację ITT, polegającą na uwzględnieniu tylko tych chorych, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku. Testowana hipoteza zerowa zakładała istnienie różnic pomiędzy porównywanymi grupami (*non-equivalency*).

Rysunek 4.
Schemat badania ET-743-STS-201 dla porównania TRB 1,5 q3wk 24-h vs TRB 0,58 qwk3-h



R – Randomizacja; Sk: Skuteczność; Bp: Bezpieczeństwo

* - wśród pacjentów, którzy przerywali terapię z powodu progresji choroby 29 przeszło do grupy z dawce 1,5 mg, a 6 do grupy z dawką 0,58 mg
 ** - dotyczy nieakceptowalnych działań niepożądanych powiązanych z leczeniem

Populacja

Populację docelową stanowili dorośli pacjenci (≥ 18 r.ż.) w lokalnie zaawansowanym nieoperowalnym lub rozsiałym MTM w stadium progresji lub nawrotu, o typie histopatologicznym tłuszczakomięsaka lub mięsaka gładkokomórkowego. Protokół badania zakładał kwalifikowanie pacjentów, u których wcześniejsza terapia oparta na antracyklinach oraz ifosfamidzie stosowanych w kombinacji lub sekwencyjnie, okazała się nieskuteczna. Stosowanie więcej niż dwóch linii leków cytotoksycznych w chorobie zaawansowanej (tj. z wyłączeniem chemioterapii okołoperacyjnej zakończonej >18 mies. przed badaniem) nie było dozwolone. Dodatkowo wymagana protokołem była wyjściowa sprawność wg ECOG w zakresie 0-1 oraz brak przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego. Łącznie w badaniu udział wzięło 270 pacjentów, w tym 136 przypisanych do grupy z TRB stosowaną raz na 3 tyg. (TRBq3wk) oraz 134 do grupy z TRB stosowaną raz na tydzień (TRBqwk). Średnia liczba wcześniejszych schematów chemioterapeutycznych wynosiła 2 w obu grupach z zakresem od 1 do 6. Mediana i zakres wieku populacji łącznej 50 (20-83) lata, stadium rozsiałe stwierdzono u 93% pacjentów. W publikacji podano informację, że grupy były właściwie zrównoważone pod względem cech demograficznych.

Pacjentów z tłuszczakomięsakiem oraz mięsakiem gładkokomórkowym kwalifikowano do badania na podstawie rozpoznania postawionego przez badacza. Dodatkowo pobrany materiał tkankowy poddawano niezależnej centralnej weryfikacji patologicznej. W wyniku powtórnej diagnozy pochodzenia tkankowego MTM (niezależna ocena radiologiczna) 23 pacjentów przypisano do innych typów histologicznym bez ich wyszczególnienia. Dane z oceny niezależnej były niedostępne dla 34 pacjentów.

Interwencja

W grupie badanej pacjenci otrzymywali lek w dawce $1,5 \text{ mg/m}^2$ w postaci ciągłego wlewu dożylnego trwającego 24-godziny, w jednokrotnym podaniu na cały 3-tygodniowy cykl terapii. Ramię kontrolne stanowiła dawka $0,58 \text{ mg/m}^2$ w postaci 3-godzinnego wlewu podawanego trzykrotnie w trakcie 4-tygodniowego cyklu (raz w tyg. przez pierwsze 3 tyg.). W obu ramionach pacjenci przed podaniem leku otrzymywali deksametazon znoszący objawy nudności towarzyszące terapii TRB. Dozwolone było również terapeutyczne stosowanie czynników hematopoetycznych. Wyniki wcześniejszych badań II fazy potwierdziły aktywność dawki $1,5 \text{ mg}$ w 24-godz infuzji, natomiast ramię kontrolne stanowiła dawka TRB o niepotwierdzonej wcześniej aktywności. Leczenie kontynuowano do wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnych działań niepożądanych związanych z przyjmowaną terapią lub wycofania zgody pacjenta na udział w badaniu. W publikacji nie przedstawiono dokładnych danych odnośnie czasu trwania okresu obserwacji, przedstawiono jedynie informację, że mediana przyjętych cykli terapii w przeliczeniu na pacjenta wynosiła 15 tyg. (3-111 tyg.) w grupie TRBq3wkoraz 6 tyg. (3-63) w grupie kontrolnej.

Szczegółowa charakterystyka badania ET-743-STS-201 zamieszczona została w Rozdz. 15.2.1 (Aneks, Tabela 49)

5.3. Ocena homogeniczności badań

Z uwagi na brak badań bezpośrednio porównujących PZB z TRBq3wk, rozważono zasadność porównania pośredniego, które możliwe jest tylko w oparciu o badania jednorodnie pod względem metodyki, populacji, komparatora oraz sposobu oceny punktów końcowych. Z tego względu przeprowadzono ocenę homogeniczności pomiędzy badaniem PALETTE (van Graff 2012) dla PZB oraz badaniem ET743-STS-201 (Demetri 2009) dla TRB.

5.3.1.1. Metodyka

Oba badania uwzględnione w analizie klinicznej były randomizowanymi próbami klinicznymi. Badanie PALETTE przeprowadzono w fazie III (rejestracyjnej), natomiast badanie ET743-STS-201 w fazie II. Rodzaj otrzymywanej interwencji podlegał zaślepieniu jedynie w badaniu dla PZB, podczas gdy ocena efektywności dwóch dawek TRB przeprowadzona została metodą otwartej próby. Ponadto w badaniu PALETTE zapewnione było ukrycie kodu alokacji, podczas gdy w badaniu ET743-STS-201 nie podano wystarczających informacji do oceny tego aspektu. W efekcie praca PALETTE charakteryzowała się lepszą jakością metodyczną, wyrażoną w skali Jadad, aniżeli praca ET743-STS-201 (5/5 vs 3/5 pkt.).

W badaniu PALETTE pierwszorzędowym punktem końcowym był czas wolny od progresji choroby (PFS), podczas gdy w badaniu ET743-STS-201 analiza pierwszorzędowego punktu końcowego dotyczyła oceny czasu do progresji choroby (TTP). W obu badaniach drugorzędowo analizowano

także odpowiedź na leczenie, wykorzystując w tym celu kryteria RECIST. W obu przypadkach wyniki dotyczące skuteczności analizowano zgodnie z intencją leczenia (ITT), natomiast ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono zgodnie ze zmodyfikowaną ITT, uwzględniającą wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. Okres interwencji wyznaczony został w obu badaniach momentem progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnych działań niepożądanych związanych z leczeniem, przy czym jedynie w badaniu PALETTE podano medianę czasu trwania terapii.

We włączonych do analizy badaniach wybrano dwa różne sposoby ograniczenia ryzyka otrzymywania terapii nieaktywnej. W badaniu PALETTE zminimalizowano je *a priori* poprzez losowy przydział pacjentów do grup w schemacie 2:1, natomiast w badaniu ET743-STS-201 pacjenci w momencie progresji choroby mieli możliwość krzyżowego przejścia do grupy przeciwnej. Dodatkowo w badaniu PALETTE w momencie wystąpienia progresji pacjenci mieli możliwość przejścia na inną, dowolną terapię w tym również PZB.

5.3.1.2. Komparator

Grupy referencyjne obu badań miały, z założenia, uwzględniać standard postępowania odpowiadający najlepszej terapii podtrzymującej (BSC). Niemniej jednak w ramieniu kontrolnym badania PALETTE pacjenci oprócz standardowego postępowania otrzymywali placebo (z możliwością zmiany na inną terapię w chwili progresji choroby), podczas gdy w badaniu ET473-STS-201 do terapii standardowej dodawano innych schemat podania TRB uwzględniający dawkę leku o niepotwierdzonej wcześniej aktywności. Z tego względu sposób postępowania w grupach kontrolnych obu badań znacznie się różnił, co w praktyce wyklucza możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego z dostosowaniem zakładającego równy efekt terapeutyczny w grupach kontrolnych badań poddawanych statystycznej analizie porównawczej (np. metodą Büchera).

5.3.1.3. Populacja

W obu badaniach uczestniczyli dorośli pacjenci z zaawansowanym MTM po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii. Mediana wieku uczestników była w obu pracach zbliżona (57 vs 53 lat). W badaniu PALETTE wszyscy pacjenci byli obciążeni chorobą w stadium rozsiałym, podczas gdy w badaniu ET743-STS-201 6,3% chorych znajdowało się w stadium lokalnie zaawansowanym, nieoperowalnym. Nieco mniejszy stopień zaawansowania choroby w badaniu dla TRB w porównaniu z PZB obserwowano również w odniesieniu do większego odsetka pacjentów z wyjściowym stanem sprawności 0 wg WHO (51% vs 46%) oraz niższego odsetka pacjentów z wysokim stopniem złośliwości histologicznej (58% vs 68%).

Kryteria kwalifikacji w odniesieniu do typów histologicznych MTM dopuszczały w pracy PALETTE włączanie pacjentów z rozpoznaniem guzów: pochodzenia fibroblastycznego oraz fibrohistocytarnego, mięsaka gładkomórkowego, złośliwego guza kłębka, złośliwego guza mięśni szkieletowych, guzów naczyniowych oraz guzów o niepewnej histogenezie (w tym min. mięsaki maziówkowe, epitelioidalne,

pęcherzykowe). W badaniu ET743-STS-201 próbę docelową ograniczono natomiast wyłącznie do dwóch typów histologicznych, w tym jednego objętego również badaniem PALETTE (mięsak gładkokomórkowy) oraz drugiego niekwalifikowanego do badania dla PZB (tłuszczakomięsak). Oznacza to, że populacje łączne obu badań były niejednorodne w zakresie struktury histopatologicznej. Analizę w podgrupach wyodrębnionych z uwagi na typ MTM przeprowadzono wyłącznie w badaniu PALETTE, wyróżniając dwie homogenne grupy (mięsaka gładkokomórkowego oraz maziówkowego) i jedną heterogenną, uwzględniającą pozostałe zakwalifikowane przypadki rozpoznania. Uniemożliwia to ocenę porównawczą PZB z TRBq3wk w jednorodnej subpopulacji obejmującej pacjentów z mięsakiem gładkokomórkowym.

W obu badaniach wszyscy pacjenci stosowali uprzednio antracykliny. Dodatkowo w pracy ET743-STS-201 wszyscy chorzy, z wyjątkiem dwóch pacjentów, przyjmowali wcześniej ifosfamid. Z kolei w pracy PALETTE wcześniejszą terapię ifosfamidem przeszło 71% pacjentów. W obu badaniach poza antracyklinami i ifosfamidem pewien odsetek pacjentów stosował wcześniej gemcytabinę z/bez docetakselu oraz dakarbazynę. W pracy PALETTE niewielki odsetek pacjentów (15%) stosował także uprzednio TRB.

5.3.1.4. Wyniki w grupach kontrolnych

Wyniki uzyskiwane w grupach kontrolnych potwierdzają heterogeniczność pomiędzy badaniami stwierdzoną na podstawie różnic pomiędzy poszczególnymi pracami w zakresie metodyki, charakterystyki populacji oraz rodzaju interwencji w ramionach referencyjnych. Pacjenci otrzymujący PLC dodane BSC osiągnęli gorsze wyniki, aniżeli pacjenci w grupie, w której do BSC dodawano do TRBqwk. Uwidacznia się to przede wszystkim w odniesieniu do różnic w medianie PFS (1,6 mies. vs 2,3 mies.) oraz odsetku pacjentów z PD (57% vs 51%)

5.3.1.5. Podsumowanie

Wyniki oceny homogeniczności badań RCT włączonych do analizy klinicznej wskazują na znaczną niejednorodność zidentyfikowanych prac zaznaczającą się zarówno w obszarach metodycznych, jak i w zakresie populacji. Również grupy referencyjne obu badań, chociaż w obu stosowano terapię podstawową BSC, różniły się pomiędzy sobą w zakresie doboru stosowanej interwencji (placebo vs inna dawka leku), czego odzwierciedleniem są różnice w efektach terapeutycznych uzyskiwanych w grupach kontrolnych. Powyższe względy wykluczają w sposób jednoznaczny możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego z dostosowaniem. Wobec tego wnioskowanie o względnej skuteczności i bezpieczeństwie obu interwencji oparto wyłącznie na wynikach porównania każdej z nich grupą kontrolną. W badaniu ET743-STS-201 nie przeprowadzono analizy w podgrupach wyodrębnionych z względu na typ histologiczny MTM, nie jest więc możliwe porównanie PZB z TRBq3wk w obrębie wspólnej dla obu badań subpopulacji pacjentów z mięsakiem gładkokomórkowym.

Podsumowanie wyników oceny homogeniczności zebrano w poniższej tabeli (Tabela 15).

Tabela 15.
Porównanie homogeniczności badań włączonych do analizy klinicznej

Charakterystyka	PALETTE	ET743-ST5-201
Metodyka		
Faza badań	III faza	II faza
Randomizacja	TAK	TAK
Podwójne zaślepienie	TAK	BRAK
Prawidłowy opis AC	TAK	BRAK
Jakość badania w skali Jadad [pkt]	5/5	3/5
Interwencja w grupie badanej	BSC + PLC	BSC + TRB 0,58 qwk 3-godz.
Okres interwencji (mediana)	Do momentu progresji (16,4 tyg.) ^a	Do momentu progresji (15 tyg.) ^a
Okres obserwacji (mediana)	14,9 mies. ^a	bd
Pierwszorzędowy punkt końcowy	Przeżycie wolne od progresji (PFS)	Czas do progresji (TTP)
Typ analizy	Sk: ITT B: mITT	Sk: ITT B: mITT
Sposób oceny odpowiedzi	wg RECIST	wg RECIST
Możliwość przejścia z grupy kontrolnej do badanej w chwili progresji choroby	NIE ^c	TAK
Charakterystyka populacji		
Liczebność grupy badanej	123	134
Liczebność grupy kontrolnej	246	136
Wiek (Gb vs Gk)	mediana	57 vs 52
	zakres	20-84 vs 19-79
Stan sprawności wg WHO (% pacjentów)	0	45,8
	1	54,2
Stadium choroby zaawansowanej (% pacjentów)	Rozsiana	100
	Zlokalizowana	0
Stopień złośliwości histologicznej (% pacjentów)	1	7,3
	2	25,2
	3	67,5
Uprzednie leczenie z powodu zaawansowanego MTM	mediana	bd
	zakres	0-4
Wcześniejsze interwencje (% pacjentów)	ANT	100
	IFD	71,0
	GEM	34,4
	DCL	28,2
	DKB	15,0
Kwalifikowane typy histologiczne	LMS	LMS
	SVS	x
	x	LPS

Charakterystyka	PALETTE	ET743-STS-201
	Inne MTM	x
Analiza w podgrupach z uwagi na typ MTM	TAK	NIE
Wyniki w grupach kontrolnych^b		
PFS (mediana [95%CI])	1,6 [0,9; 1,8]	2,3 [2,0; 3,4]
TTP(mediana [95%CI])	bd	2,3 [2,0; 3,5]
OS(mediana [95%CI])	10,7 [8,7; 12,8]	11,8 [9,9; 13,9]
CR (% pacjentów)	0	0
PR (% pacjentów)	0	1
SD (% pacjentów)	38	39
PD (% pacjentów)	57	51
AEs ogółem (% pacjentów)	99	bd
AEs wymagające przerwania terapii (%pacjentów)	15	8

AC – ukrycie kodu alokacji; Gb – grupa badana; Gk – grupa kontrolna

a) dotyczy grupy badanej

b) w ocenie niezależnej

c) w momencie progresji pacjenci mieli możliwość otrzymania innej, dowolnej terapii

5.4. Charakterystyka badań klinicznych nRCT

Na potrzeby uzupełniającego wnioskowania z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa ocenianych interwencji poszukiwano nierandomizowanych, prospektywnych badań II fazy z lub bez grup kontrolnych. W wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano łącznie 4 próby kliniczne odpowiadające niniejszym kryteriom, w tym:

- 1 badanie dla PZB (Sleijffer 2009)[17, 52]
- 3 badania dla TRB w schemacie 1,5 mg/m² q3wk 24-godz(Garcia-Carbonero 2004, Le Cesne 2004, Yovine 2004)[53–55]

Wszystkie zidentyfikowane prace zaprojektowano w charakterze jednoramiennych prób klinicznych przeprowadzonych na stosunkowo niewielkich, pod względem liczebności, grupach pacjentów. W badaniu dla PZB udział wzięło 142 pacjentów, natomiast w 3 pracach oceniających TRBq3wkłącznie 194 pacjentów. Do wszystkich badań kwalifikowano dorosłych pacjentów z zaawansowanym, nieoperowalnym MTM, po wcześniejszym niepowodzeniu chemioterapii lub z przeciwwskazaniami do jej stosowania. Ocenianym pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniach dla PZB był odsetek pacjentów z przeżyciem wolnym od progresji, natomiast w badaniach dla TRBq3wkodsetek pacjentów osiągających całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie (Tabela 16). Wszystkie prace cechowały się dobrą jakością metodologiczną wg skali NICE (6-7 na 8pkt.)

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

Tabela 16.
Podsumowanie charakterystyki badań nRCT

Badanie	Liczba pacjentów	Schemat badania/ (Lokalizacja)	Populacja	Punkty końcowe	
				I-rzędowe	II-rzędowe
Pazopanib					
Sleijffer 2009	142	Badanie jednoramienne, II fazy / wieloośrodkowe (Europa)	<ul style="list-style-type: none"> • MTM o wysokim lub pośrednim stopniu złośliwości, uznany za nieoperowalny lub niemożliwy do wyleczenia za pomocą radioterapii • Pacjenci z przeciwwskazaniami do innej chemioterapii lub u których stosowano wcześniejszą terapię ≤ 2 chemioterapeutykami lub ≤ 1 terapią skojarzoną 	PFR	PFS, ORR, OS, czas trwania odpowiedzi, czas do odpowiedzi, AE
Trabectedyna					
Garcia-Carbonero 2004	36	Badanie jednoramienne, wieloośrodkowe, II fazy / (USA)	<ul style="list-style-type: none"> • Histologicznie potwierdzony nawracający MTM lub rozsianym MTM • Progresja choroby pomimo wcześniejszej terapii ≤ 2 schematami chemioterapii 	ORR	TTP, OS, AE
Le Cesne 2005	104	Badanie jednoramienne, wieloośrodkowe, II fazy / (Europa)	<ul style="list-style-type: none"> • Histologicznie potwierdzony nawracający MTM lub nieoperowalny, lokalnie zaawansowany, nawracający MTM (z wykluczeniem GIST) • Wcześniejsza chemioterapia 	ORR	Czas trwania odpowiedzi, TTP, OS
Yovine 2004	54	Badanie jednoramienne, wieloośrodkowe, II fazy / (Francja)	<ul style="list-style-type: none"> • Zawansowany lub rozsiany, potwierdzony histologicznie MTM • Wcześniejsza terapia 1/2 środkami lub terapią skojarzoną (grupa 1) • Wcześniejsza terapia ≥ 3 środkami lub ≥ 2 terapiami skojarzonymi (grupa 2) 	ORR	Czas trwania odpowiedzi, TTP, OS, AE

6. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ DLA PAZOPANIBU

6.1. Wpływ terapii na przeżycie oraz progresję choroby

6.1.1. Przeżycie wolne od progresji choroby

Mediana PFS (pierwszorzędowy punkt końcowy) wyniosła 4,6 mies. w grupie PZB oraz 1,6 mies. w grupie BSC. Iloraz hazardów wskazuje na znamiennej statystycznie przewagę PZB nad BSC. Wpływ terapii PZB na PFS oceniano także w podgrupach wyodrębnionych z uwagi na typ histologiczny oraz linię leczenia. Istotne statystycznie wydłużenie PFS w trakcie terapii PZB obserwowano we wszystkich analizowanych subpopulacjach (Tabela 17).

Tabela 17.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania PZB vs PLC w odniesieniu do PFS [mies.]

Punkt końcowy/ Podgrupa	PZB		BSC		PZB vs BSC	p	G
	N	Mediana [95%CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]		
PFS [mies.]	246	4,6 [3,7; 4,8]	123	1,6 [0,9; 1,8]	0,31 [0,24; 0,40]	<0,0001	W
Podtyp histologiczny MTM: PFS [tyg.]							
LMS	109	20,1 [13,3; 23,1]	49	8,1 [7,6; 9,3]	0,37 [0,23; 0,60]	<0,001	W
SVS	25	17,9 [8,9; 27,1]	13	4,1 [3,7; 8,9]	0,43 [0,19; 0,98]	0,005	Ś
Inne MTM	112	20,1 [13,0; 27,1]	61	4,3 [4,0; 7,9]	0,39 [0,25; 0,60]	<0,001	W
Liczba wcześniejszych linii leczenia w chorobie rozsianej: PFS [tyg.]							
0-1	bd	24,7 [19,6; 27,4]	bd	7,6 [4,3; 9,1]	0,31 [0,19; 0,50]	<0,001	W
≥ 2	bd	18,9 [11,9; 20,1]	bd	6,1 [4,3; 8,1]	0,39 [0,26; 0,57]	<0,001	Ś

Autorzy badania przedstawili również wyniki analizy statystycznej dla interakcji pomiędzy podgrupami wyodrębnionymi z uwagi na obecność predefiniowanych czynników prognostycznych. Wykazano, że korzystnym czynnikiem prognostycznym w przypadku terapii PZB może być dobry wyjściowy status sprawności (0 vs 1), mniej niż dwie linie wcześniejszej terapii (0-1 vs 2-4) w chorobie zaawansowanej oraz niższy stopień złośliwości histologicznej guza (I-II vs III; Tabela 18).

Tabela 18.
Analiza czynników prognostycznych dla porównania PZB vs BSC w odniesieniu do PFS

Czynnik prognostyczny	Porównanie	Wynik analizy wariancji	
		HR [95% CI]	Wartość p
Stan sprawności wg WHO	0 vs 1	0,72 [0,53;0,97]	0,0312
Liczba wcześniej linii leczenia	0–1 vs 2–4	0,72 [0,53;0,99]	0,0404
Płeć	Kobiety vs mężczyźni	0,80 [0,59;1,09]	0,1529
Wiek	≤50 r.ż. vs >50 r.ż.	0,99 [0,72;1,36]	0,9587
Stopień złośliwości (G)	I–II vs III	0,61 [0,44;0,86]	0,0041
Typ histologiczny	Inne podtypy	1,00	
	LMS	0,88 [0,63;1,21]	0,6129 ^{a)}
	SVS	0,82 [0,51;1,32]	
Choroba lokoregionalna	TAK vs NIE	0,86 [0,62;1,22]	0,4010
Przerzuty do wątroby	TAK vs NIE	0,98 [0,68;1,41]	0,9056

a) mięśniakomięsak gładkokomórkowy vs inne podtypy vs mięsak maziówkowy

6.1.2. Czas do progresji choroby

W badaniu PALETTE nie oceniano skuteczności terapii w odniesieniu do parametru TTP.

Podano jedynie odsetek pacjentów, u których doszło do progresji choroby w momencie zakończenia zbierania danych (*final data cut off*), który był znamienne statystycznie niższy w grupie PZB w porównaniu z grupą otrzymującą BSC. Wynik NNT wskazuje, że stosowanie PZB zamiast BSC w trakcie 15 mies. obserwacji u 6 pacjentów pozwoli uniknąć progresji choroby dodatkowo u jednego z nich.

Tabela 19.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania PZB vs BSC w odniesieniu do odsetka pacjentów z PD

Punkt końcowy	PZB n/N (%)	BSC n/N (%)	RR[95%CI]	NNT[95%CI]	p	G
PD ^a	168/246 (68)	106/123 (86)	0,79 [0,71; 0,89]	5,59 [3,80; 10,57]	bd	W

a) progresja choroby oceniana w momencie zamknięcia zbierania danych, z medianą okresu obserwacji wynoszącą 14,9 mies. (PZB)

6.1.3. Przeżycie całkowite

Mediana OS (*final analysis*) w grupie leczonej PZB wynosiła 12,5 mies., podczas gdy w grupie BSC 10,7 mies., przy czym obserwowana różnica nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej (Tabela 20). Łącznie w momencie przeprowadzania finalnej analizy dla OS (rok po zakończeniu zbierania danych dla PFS) zgony zareportowano u 280 pacjentów (brak danych z podziałem na grupy). W krótszym okresie obserwacji, tj. do momentu przeprowadzania finalnej analizy dla PFS (mediana ok. 15 mies.), zmarło 215 osób, a odsetek zgonów był niższy w grupie PZB aniżeli w grupie BSC (Tabela 21).

Tabela 20.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania PZB vs BSC w odniesieniu do OS

Punkt końcowy	PZB		BSC		PZB vs BSC	p	G
	N	Mediana [95%CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95% CI]		
OS [mies.] (interim analysis)	246	11,9 [10,4; 14,7]	123	10,4 [8,1; 12,7]	0,83 [0,62; 1,09]	0,18	Ś
OS [mies.] (final analysis)	246	12,5 [10,6; 14,8]	123	10,7 [8,7; 12,8]	0,86 [0,67; 1,11]	0,2514	Ś

Tabela 21.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania PZB vs BSC w odniesieniu do śmiertelności^a

Punkt końcowy	PZB n/N (%)	BSC n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	p	G
Zgon ogółem	137/246 (56)	78/123 (63)	0,88 [0,74; 1,05]	-0,08 [-0,18; 0,03]	NS	bd	Ś

a) dane zbierane w okresie obserwacji zgodnym z zamknięciem zbierania danych dla PFS wynoszącym w medianie 14,9 mies. (PZB) oraz 14,6 mies. (BSC)

6.2. Odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST

Odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST analizowano w ocenie badacza oraz w oparciu o niezależną opinię radiologa niezaangażowanego w badanie. W analizie brano pod uwagę najlepszą odpowiedź na leczenie stwierdzoną w okresie badania (ang. *best overall response*).

U żadnego pacjenta nie zaobserwowano całkowitej odpowiedzi na leczenie. Częściową odpowiedź raportowano jedynie u pacjentów otrzymujących PZB zarówno w ocenie badacza (9% pacjentów), jak również w niezależnego ocenie (6% pacjentów) oraz u żadnego z grupy BSC, wskazując na znamienne statystycznie przewagę ocenianej interwencji nad BSC. Istotnie statystycznie korzyści ze stosowania PZB zamiast BSC obserwowano również w odniesieniu do stabilizacji choroby (Tabela 22). Mediana czasu potrzebnego do wystąpienia odpowiedzi na leczenie wynosiła od 8,1 do 8,4 tyg. i utrzymywała się przez 32,1 do 38,9 tyg. (odpowiednio w opinii radiologa oraz badacza; Tabela 23)

Tabela 22.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania PZB vs BSC w odniesieniu do odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie

Punkt końcowy	PZB n (%)	BSC n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	p	G
Odpowiedź na leczenie wg niezależnego radiologa^a							
CR	0/246 (0)	0/123(0)	0 vs 0	0 vs 0	ND	ND	Ś
PR	14/246 (6)	0/123 (0)	14,56 [0,88; 242,04]	0,06 [0,03; 0,09]	18 [12, 40]	bd	W
ORR	14/246 (9)	0/123 (0)	14,56 [0,88; 242,04]	0,06 [0,03; 0,09]	18 [12, 40]	bd	W
SD	164/246 (67)	47/123 (38)	1,74 [1,37; 2,22]	0,28 [0,18; 0,39]	4 [3, 6]	bd	W
PD	57/246 (23)	70/123 (57)	0,41 [0,31; 0,54]	-0,34 [-0,44; -0,24]	3 [3, 5]	bd	W
Odpowiedź na leczenie wg badacza^a							
CR	0/246 (0)	0/123(0)	0 vs 0	0 vs 0	ND	ND	Ś
PR	23/246 (9)	0/123 (0)	23,60 [1,45; 385,24]	0,09 [0,05; 0,13]	11 [8, 19]	bd	W
ORR	23/246 (9)	0/123 (0)	23,60 [1,45; 385,24]	0,09 [0,05; 0,13]	11 [8, 19]	bd	W
SD	138/246 (56)	36/123 (29)	1,92 [1,43; 2,58]	0,27 [0,17; 0,37]	4 [3, 6]	bd	W
PD	70/246 (28)	83/123 (67)	0,42 [0,33; 0,53]	-0,39 [-0,49; -0,29]	3 [3, 4]	bd	W

a) najlepsza odpowiedź pacjenta na leczenie (ang. *best overall response*) w trakcie całego badania

Tabela 23.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania PZB vs BSC w odniesieniu do czasu utrzymywania się odpowiedzi na leczenie

Punkt końcowy		PZB		BSC	
		N	Mediana [95%CI]	N	Mediana [95%CI]
Czas do wystąpienia odpowiedzi [tyg.]	wg niezależnego radiologa	14	8,4 [4,7; 19,1]	0	ND
	wg badacza	23	8,1 [4,6; 11,7]		
Czas trwania odpowiedzi [tyg.]	wg niezależnego radiologa	14	38,9 [16,7; 40,0]		
	wg badacza	23	32,1 [22,6; 44,0]		

6.3. Jakość życia

Jakość życia oceniano za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ C30. Wyniki analizy wskazują, że ogólna ocena stanu zdrowia pacjentów w grupie PZB w trakcie 12 tyg. nie uległa istotnemu statystycznie pogorszeniu w porównaniu z grupą BSC. Zaraportowano, że w domenach związanych z oceną efektów ubocznych terapii (biegunka, utrata apetytu, nudności i wymioty oraz zmęczenie) stosowanie PZB wiązało się z istotnym statystycznie pogorszeniem jakości życia pacjentów (Tabela 24).

Tabela 24.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania PZB vs BSC w odniesieniu do jakości życia

Okres obserwacji	PZB vs BSC: MD [95%CI]				
	Ogólna ocena stanu zdrowia	Występowanie biegunki	Utrata apetytu	Nudności / wymioty	Zmęczenie
Baseline	1,4 [-3,7; 6,4]	1,9 [-2,1; 5,8]	0,1 [-6,1; 6,3]	-0,2 [-3,2; 2,8]	-1,0 [-6,6; 4,7]
4 tyg.	-3,8 [-9; 1,3]	19,0 [12,4; 25,6]	15,3 [7,9; 22,6]	8,3 [3,8; 12,8]	10,1 [3,9; 16,2]
8 tyg.	-2,3 [-8,3; 3,7]	26,4 [18,3; 34,6]	17,1 [7,9; 26,3]	11,0 [5,1; 16,8]	7,6 [1; 14,3]
12 tyg.	-1,6 [-8,4; 5,1]	20,9 [10,4; 31,5]	13,2 [3,3; 23,2]	12,3 [5,8; 18,9]	4,5 [-3,3; 12,4]
Łącznie	p = 0,291	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p = 0,012

*im wyższa wartość tym większa poprawa ogólnego stanu zdrowia pacjentów oraz większe nasilenie efektów ubocznych terapii

6.4. Bezpieczeństwo

6.4.1. Zdarzenia niepożądane ogółem

W grupie PZB istotnie statystycznie częściej niż w grupie BSC raportowano Zdarzenia niepożądane z dowolnej przyczyny, w tym ciężkie oraz prowadzące do przerywania terapii. Nie obserwowano istotnego statystycznie ryzyka wystąpienia ciężkiego zdarzenia niepożądanego prowadzącego do zgonu w trakcie terapii PZB. Łącznie w grupie PZB zaraportowano 8 zgonów, z których jeden nastąpił na skutek wielonarządowej niewydolności, zgodnie z opinią badaczy prawdopodobnie związanej z PZB lub z antybiotykoterapią (Tabela 25).

Tabela 25.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania PZB vs BSC w odniesieniu do działań niepożądanych

Punkt końcowy	PZB n/N (%)	BSC n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95%CI]	G
Zdarzenia niepożądane (AEs)						
Ogółem	237/239 (99)	110/123 (89)	1,11 [1,04; 1,18]	0,10 [0,04; 0,15]	11 [7; 24]	W
Wymagające przerwania terapii^a	37/239 (15)	3/123 (2)	6,35 [2,00; 20,17]	0,13 [0,08; 0,18]	8 [6; 13]	W
Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs)						
Ogółem	99/239 (41)	29/123 (24)	1,76 [1,24; 2,50]	0,18 [0,08; 0,28]	6 [4; 13]	W
Zakończone zgonem	8/239 (3)	6/123 (5)	0,69 [0,24; 1,93]	-0,02 [-0,06; 0,03]	NS	

a) dotyczy zarówno AEs związanych i niezwiązanych z leczeniem

6.4.2. Szczegółowe zdarzenia niepożądane

Wpływ na układ krwiotwórczy

W badaniu PALETTE nie podano szczegółowych danych z zakresu odsetka pacjentów, u których stwierdzono nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych związanych z funkcjami hematologicznymi.

Podano natomiast informację, że ciężkie zdarzenia niepożądane ze strony układu krwiotwórczego raportowano rzadko ($\leq 3\%$ pacjentów), najczęściej dotyczyły one spadku poziomu hemoglobiny (3%). Neutropenię oraz trombocytopenię raportowano u mniej niż 1% pacjentów.

Wpływ na czynność wątroby

Wzrost enzymów wątrobowych (ALT, ASP, GGT) oraz bilirubiny dotyczył nie więcej niż 13% pacjentów leczonych PZB. Istotny statystycznie wzrost ryzyka w grupie PZB w porównaniu z BSC obserwowano w odniesieniu wzrostu poziomu ALT oraz AST, także w przypadku SAEs, przy czym ciężkie zdarzenia niepożądane miały charakter rzadki i dotyczyły $\leq 4\%$ pacjentów w grupie PZB.

Wpływ na przewód pokarmowy

Wyniki analizy bezpieczeństwa w odniesieniu do zaburzeń ze strony przewodu pokarmowego wskazały, że zdarzenia, z uwzględnieniem wszystkich stopni nasilenia, raportowane są często ($\geq 20\%$ pacjentów) w grupie PZB, szczególnie w odniesieniu do: biegunki (58%), nudności (54%), wymiotów (33%) oraz bólów żołądkowo-jelitowych (23%). Dla wszystkich wymienionych punktów końcowych obserwowano istotny statystycznie wzrost ryzyka w grupie PZB w porównaniu z BSC. W grupie PZB raportowano także znamienne statystycznie wzrost ryzyka wystąpienia zapalenia jamy ustnej, nie raportowano natomiast wpływu terapii na wzrost ryzyka wystąpienia zapać.

Wpływ na funkcje kardiologiczne

Stosowanie PZB prowadzi do istotnego statystycznie wzrostu ryzyka nadciśnienia tętniczego oraz spadku LVEF (objawowego oraz bezobjawowego). Ponadto raportowano wystąpienie incydentów zakrzepowo-zatorowych, jednakże różnica pomiędzy PZB a BSC (5% vs 3%) nie przekroczyła progu istotności statystycznej.

Pozostałe AEs

Pozostałe AEs z uwzględnieniem wszystkich stopni nasilenia, które raportowano często w grupie PZB ($>10\%$ pacjentów), to: anoreksja, ból głowy, zaburzenia smaku, zawroty głowy, duszności, kaszel, wpływ na włosy i skórę (min. hipopigmentacja, wysypka lub złuszczenie się naskórka oraz łysienie), bóle mięśniowo-szkieletowe, ból nowotworowy, utrata masy ciała, nieprawidłowe wyniki badań laryngologicznych, obrzęk obwodowy, zapalenie śluzówek oraz zmęczenie. Poważne AEs więcej niż 1% raportowano jedynie w przypadku anoreksji (6%), nadciśnienia tętniczego (7%) oraz zmęczenia (13%). Istotny statystycznie wzrost ryzyka w grupie PZB w porównaniu z BSC obserwowano w odniesieniu do: anoreksji, bólów głowy, zaburzeń smaku, zawrotów głowy, wpływu terapii na włosy i skórę (w odniesieniu do wszystkich ocenianych punktów końcowych), bólu mięśni, nieprawidłowych wyników badań laryngologicznych, utraty masy ciała, zapalenia śluzówek oraz zmęczenia.

Szczegółowe wyniki analizy bezpieczeństwa (wraz parametrami RR oraz NNH) przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 15.5.1)

7. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ DLA TRABEKTEDYNY

7.1. Wpływ terapii na przeżycie i progresję choroby

7.1.1. Przeżycie wolne od progresji choroby

Mediana PFS w grupie pacjentów stosujących TRBq3wk wynosiła 3,3 mies., natomiast w grupie kontrolnej 2,3 mies. Iloraz hazardów raportowany przez autorów badania wskazuje na istotną statystycznie przewagę TRB w schemacie 1,5 mg/m² q3wk-24 godz. nad TRB w schemacie 0,58mg/m² qwk-3 godz. (Tabela 26)

Tabela 26.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania TRBq3wk vs TRBqwk odniesieniu do PFS

Punkt końcowy	TRB _{q3wk}		TRB _{qwk}		TRB _{q3wk} vs TRB _{qwk}	p	G
	N	Mediana [95%CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]		
PFS [mies.]	136	3,3 [2,1; 4,6]	134	2,3 [2,0; 3,4]	0,76 [0,57; 0,99]	0,0418	Ś

* - w ocenie niezależnej

7.1.2. Czas do progresji choroby

Mediana TTP (pierwszorzędowy punkt końcowy) raportowana w ocenie niezależnej oraz ocenie badacza była wyższa w grupie TRBq3wk w porównaniu z grupą kontrolną. Iloraz hazardów wskazuje na istotną statystycznie przewagę TRB w schemacie 1,5 mg/m² q3wk-24 godz. nad TRB w schemacie 0,58mg/m² qwk 3-godz.. Przeprowadzono także analizę wrażliwości uwzględniającą wyłącznie pacjentów z centralnie potwierdzoną diagnozą oraz wielowymiarową analizę wariancji z dostosowaniem do czynników prognostycznych, w obu przypadkach potwierdzając wyniki głównej analizy (Tabela 27).

W momencie zamknięcia zbierania danych dla TTP w obu grupach porównywalny odsetek pacjentów doświadczył progresji choroby. W ocenie niezależnej odsetki pacjentów bez progresji choroby w 3 oraz 6 mies. trwania terapii nie różniły się istotnie statystycznie pomiędzy porównywanymi grupami (Tabela 28).

Tabela 27.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania TRBq3wk vs TRBqwk odniesieniu do czasu wystąpienia i trwania odpowiedzi

Punkt końcowy	TRB _{q3wk}		TRB _{qwk}		TRB _{q3wk} vs TRB _{qwk}	p	G
	N	Mediana [95%CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]		
TTP w ocenie niezależnej	136	3,7 [2,1; 5,4]	134	2,3 [2,0; 3,5]	0,73 [0,55; 0,97]	0,0302	Ś
TTP w ocenie badacza	136	4,2 [2,6; 6,5]	134	2,5 [2,1; 3,5]	0,67 [0,51; 0,88]	0,0046	Ś
TTP centralnie potwierdzona diagnoza	bd	bd	bd	bd	0,65 [0,47; 0,90]	0,0076	Ś
TTP skorygowane o czynniki prognostyczne	136	bd	134	bd	0,68 [0,50; 0,94]	0,0174	Ś

Tabela 28.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania TRBq3wk vs TRBqwk odniesieniu do odsetka pacjentów bez progresji choroby

Punkt końcowy	TRB _{q3wk} n/N (%)	TRB _{qwk} n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	p	G
PD w ocenie niezależnej							
Ogółem ^a	104/136 (76,5)	102/134 (76,1)	1,00 [0,88; 1,15]	0,004 [-0,10; 0,10]	NS	bd	Ś
Brak PD w 3 mies.	73/136 (53,4)	60/134 (45,1)	1,20 [0,94; 1,53]	0,09 [-0,03; 0,21]	NS	bd	N
Brak PD w 6 mies.	51/136 (37,2)	37/134 (27,3)	1,36 [0,96; 1,93]	0,10 [-0,01; 0,21]	NS	bd	N
PD w ocenie badacza							
Ogółem ^a	110/136 (80,9)	106/134 (79,1)	1,02 [0,91; 1,15]	0,02 [-0,08; 0,11]	NS	bd	Ś
Brak PD w 3 mies.	77/136 (56,6)	64/134 (47,8)	1,19 [0,94; 1,49]	0,09 [-0,03; 0,21]	NS	bd	N
Brak PD w 6 mies.	60/136 (44,4)	40/134 (29,5)	1,48 [1,07; 2,04]	0,14 [0,03; 0,26]	8 [4; 35]	bd	ś

a) w momencie finalnego zbierania danych dla TTP (brak danych dotyczących mediany okresu obserwacji)

7.1.3. Przeżycie całkowite

Mediana OS w grupie TRBq3wk wynosiła 13,8 mies., natomiast w grupie TRBqwk- 11,8 mies., bez istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (Tabela 29). Odsetek zgonów w trakcie badania numerycznie był nieznacznie niższy w schemacie 1,5 mg/m² q3wk 24-godz. niż w ramieniu kontrolnym, jednakże różnica nie osiągnęła progu istotności statystycznej (Tabela 30).

Tabela 29.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania TRBq3wk vs TRBqwk w odniesieniu OS

Punkt końcowy	TRB _{q3wk}		TRB _{qwk}		TRB _{q3wk} vs TRB _{qwk}	p	G
	N	Mediana [95%CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]		
OS	136	13,8 [12,5; 17,9]	134	11,8 [9,9; 13,9]	0,84 [0,65; 1,09]	0,1984	N

Tabela 30.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania TRBq3wk vs TRBqwk odniesieniu do śmiertelności

Punkt końcowy	TRB _{q3wk} n/N (%)	TRB _{qwk} n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	p	G
Zgon ogółem	116/136 (85)	119/134 (89)	0,96 [0,88; 1,15]	-0,04 [-0,12; 0,04]	NS	bd	N

7.2. Odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST

Odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST analizowano w ocenie badacza oraz w oparciu o niezależną opinię radiologa niezaangażowanego w badanie. W analizie brano pod uwagę najlepszą odpowiedź na leczenie stwierdzoną w okresie badania (ang. *best overall response*).

W ocenie niezależnej u żadnego pacjenta nie stwierdzono całkowitej odpowiedzi na leczenie. W odniesieniu do częściowej odpowiedzi oraz stabilizacji choroby nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami, natomiast progresję choroby stwierdzano znamienne statystycznie rzadziej w grupie TRBq3wk aniżeli w grupie kontrolnej.

Wyniki raportowane przez niezaślepionego badacza wskazywały na przewagę schematu 1,5 mg/m² q3wk 24-godz. nad schematem 0,58 mg/m² qwk 3-godz. w odniesieniu do odsetka pacjentów uzyskujących odpowiedź częściową oraz brak różnic w zakresie stabilizacji oraz progresji choroby (Tabela 31). Mediana czasu utrzymywania się odpowiedzi wynosiła 7,5 mies. w grupie TRBq3wk oraz 5,6 mies. w grupie TRBqwk, w publikacji nie przedstawiono jednak danych pozwalających na wnioskowanie o istotności statystycznej różnicy między grupami (Tabela 32).

Tabela 31.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania TRBq3wk vs TRBqwk w odniesieniu do odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie

Punkt końcowy	TRB _{q3wk} n/N (%)	TRB _{qwk} n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	p	G
Odpowiedź na leczenie wg niezależnego radiologa^a							
CR	0/136 (0)	0/134 (0)	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0	ND	ND
PR	7/136 (5)	2/134 (1)	3,45 [0,73; 16,30]	0,04 [-0,01; 0,08]	NS	0,1724	N
ORR	7/136 (5)	2/134 (1)	3,45 [0,73; 16,30]	0,04 [-0,01; 0,08]	NS	0,1724	N
SD	66/136 (48)	52/134 (39)	1,25 [0,95; 1,65]	0,10 [-0,02; 0,21]	NS	bd	N
PD	52/136 (38)	69/134 (51)	0,74 [0,57; 0,97]	-0,13 [-0,25; -0,10]	8 [4; 67]	bd	Ś
Odpowiedź na leczenie w ocenie badacza^a							
CR	0/136 (0)	1/134 (<1)	0,33 [0,01; 7,99]	-0,01 [-0,03; 0,01]	NS	bd	N
PR	15/136 (11)	2/134 (1)	7,39 [1,72; 31,69]	0,10 [0,04; 0,15]	11 [7; 26]	bd	Ś
ORR	15/136 (11)	3/134 (2)	4,93 [1,46; 16,63]	0,09 [0,03; 0,15]	12 [7; 34]	bd	Ś
SD	62/136 (46)	59/134 (44)	1,04 [0,79; 1,35]	0,02 [-0,10; 0,13]	NS	bd	N
PD	51/136 (38)	65/134 (49)	0,77 [0,59; 1,02]	-0,11 [-0,23; 0,01]	NS	bd	N

a) najlepsza odpowiedź pacjenta na leczenie (ang. *best overall response*) w trakcie całego badania

Tabela 32.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania TRB_{q3wk} vs TRB_{qwk} odniesieniu do czasu utrzymywania się odpowiedzi na leczenie

Punkt końcowy	TRB _{q3wk}		TRB _{qwk}		TRB _{q3wk} vs TRB _{qwk}	G
	N	Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)		
Czas trwania odpowiedzi	7	7,5 (3,7-7,8)	2	5,6 (3,4-7,8)	bd	ND

7.3. Jakość życia

Nie odnaleziono danych dotyczących oceny jakości życia dla porównania dwóch różnych schematów dawkowania TRB.

7.4. Bezpieczeństwo

Ze względu na fakt, iż w badaniu ET-743-STS-201 w ramieniu kontrolnym stosowano inną dawkę TRB (tj. substancję czynną) większości zdarzeń w grupie badanej i w grupie kontrolnej była raportowana z porównywalną częstością. Dodatkowym ograniczeniem, utrudniającym interpretację uzyskanych wyników, jest fakt, iż w badaniu ET-743-STS-201 nie podano informacji na temat długości okresu obserwacji.

7.4.1. Zdarzenia niepożądane ogółem

W badaniu ET-743-STS-201 nie raportowano danych umożliwiających ocenę ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego, w tym również ciężkiego. Dane dotyczące działań niepożądanych wymagających przerwania terapii, ciężkich działań niepożądanych związanych z leczeniem, a także zdarzeń zakończonych hospitalizacją lub zgonem, raportowano z porównywalną częstością w obu grupach pacjentów (Tabela 33).

Tabela 33.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania TRBq3wk vs TRBqwk odniesieniu do działań niepożądanych

Punkt końcowy	TRB _{q3wk} n/N (%)	TRB _{qwk} n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95%CI]	G
Zdarzenia niepożądane (AEs)						
Ogółem	bd	bd	bd	bd	bd	ND
Wymagające przerwania terapii	11/136 (8)	10/134 (7)	1,08 [0,48; 2,47]	0,01 [-0,06; 0,07]	NS	N
Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs)						
Ogółem	bd	bd	bd	bd	bd	ND
Związane z leczeniem	12/130 (9)	8/130 (6)	1,50 [0,63; 3,55]	0,03 [-0,03; 0,10]	NS	N
Wymagające hospitalizacji (związane z leczeniem)	7/136 (5)	6/134 (5)	1,17 [0,40; 3,38]	0,01 [-0,05; 0,06]	NS	N
Zakończone zgonem	4/130 (3)	3/130 (2)	1,33 [0,30; 5,84]	0,01 [-0,03; 0,05]	NS	N

7.4.2. Szczegółowe zdarzenia niepożądane

Wpływ na układ krwiotwórczy

Wskazano, że większość zdarzeń, niezależnie od stopnia nasilenia występowała z porównywalną częstością w obu grupach. Istotny statystycznie wzrost ryzyka w grupie TRBq3wk w porównaniu z TRBqwk obserwowano w odniesieniu do neutropenii o stopniu nasilenia 3 i 4 (odpowiednio 26% i 21%) oraz trombocytopenii o stopniu nasilenia 1-2 (42%).

Wpływ na czynność wątroby

Wzrost aktywności enzymów wątrobowych (ALT, fosfataza zasadowa, AST) oraz bilirubiny o charakterze łagodnym do poważnego (stopnie nasilenia 1-4) występował u $\geq 21\%$ pacjentów leczonych TRB w schemacie 1,5 mg/m² q3wk 24-godz. Istotny statystycznie wzrost ryzyka w grupie badanej w porównaniu z kontrolą obserwowano w odniesieniu do wzrostu ALT i AST (stopień nasilenia 3-4) oraz bilirubiny (stopień nasilenia 1-2). W grupie kontrolnej istotnie statystycznie częściej raportowano łagodny wzrost ALT, może to być jednak związane ze sposobem podania leku (częstsze podanie leku niż w grupie badanej). Wszystkie raportowane zdarzenia w stopniu nasilenia 4 występowały rzadko ($\leq 2\%$ pacjentów).

Wpływ na przewód pokarmowy

Zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego, z uwzględnieniem wszystkich stopni nasilenia, obserwowano często ($\geq 20\%$ pacjentów) w grupie TRBq3wk to: nudności (75%) i wymioty (44%), bóle brzucha (21%), zaparcia (35%), biegunka (24%), przy czym większość z nich miała charakter łagodny do umiarkowanego (stopień nasilenia 1-2). Dla nudności oraz wymiotów obserwowano istotny statystycznie wzrost ryzyka w grupie TRBq3wk w porównaniu z TRBqwk.

Wpływ na funkcje kardiologiczne

Nie podano danych umożliwiających ocenę wpływu TRB na funkcje kardiologiczne.

Pozostałe AEs

Pozostałe AEs niezależnie od stopnia nasilenia raportowano z porównywalną częstością w obu grupach. Do zdarzeń często raportowanych w grupie TRB q3wk (>10%) należą: ból głowy, anoreksja, zawroty głowy, duszności, kaszel, ból w plecach, gorączka oraz zmęczenie.

Szczegółowe wyniki analizy bezpieczeństwa (wraz parametrami RR oraz NNT/NNH) przedstawiono w Aneksie (Rozdz.15.5.2)

8. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ DLA PORÓWNIANIA PAZOPANIBU ZTRABEKTEDYNĄ

8.1. Skuteczność terapii

Wyniki analizy porównawczej dla PFS w obu przypadkach wskazały przewagę ocenianych interwencji nad grupami kontrolnymi. Dodatkowo PZB wykazał przewagę nad BSC w odniesieniu do redukcji ryzyka progresji choroby, czego nie obserwowano w przypadku TRBq3wk, niemniej jednak wnioskowanie na temat przewagi PZB nad TRBq3wk na podstawie wyników parametrów RR lub HR jest obciążone błędem wynikającym z różnic w efektach osiągniętych w grupach kontrolnych obu badań.

Dodatkowo PZB wykazał znamiennej statystycznie przewagę nad BSC w odniesieniu do prawdopodobieństwa osiągnięcia choroby stabilnej, której nie wykazano dla porównania TRBq3wk z grupą kontrolną (przy porównywalnych wynikach w ramionach referencyjnych; Tabela 34).

Wyniki analizy skuteczności dla PZB oraz TRBq3wk wskazują, że:

- w odniesieniu do **wpływu terapii na progresję oraz przeżycie**:
 - mediana PFS osiągnięta przez pacjentów leczonych PZB wynosiła 4,6 mies. natomiast w przypadku TRBq3wk 3,3 mies.
 - mediana OS osiągnięta przez pacjentów leczonych PZB wynosiła 12,5 mies., natomiast w przypadku TRBq3wk 13,8 mies.
 - odsetek pacjentów z progresją choroby w momencie końcowej analizy wyników wynosił 58% w grupie PZB oraz 76% w grupie TRBq3wk, aczkolwiek ze względu na brak danych odnośnie długości okresu obserwacji interpretacja uzyskanych wyników jest utrudniona (Tabela 34).
- w odniesieniu do najlepszej **odpowiedzi na leczenie wg kryteriów RECIST**, w ocenie niezależnego radiologa:
 - u żadnego pacjenta zarówno w grupie PZB, jak również TRBq3wk nie obserwowano całkowitej remisji choroby,
 - częściową remisję raportowano u 6% leczonych PZB oraz 5% leczonych TRBq3wk,
 - stabilizację choroby stwierdzono u 68% leczonych PZB oraz 48% leczonych TRBq3wk,
 - progresję choroby obserwowano u 23% w grupie PZB oraz 38% w grupie TRBq3wk (Tabela 34).

Tabela 34.
Porównawcze zestawienie wyników dotyczących skuteczności raportowanej dla PZB oraz TRB

Punkt końcowy	Porównanie	Wyniki w grupie badanej	Wyniki w grupie kontrolnej	Wyniki analizy porównawczej		G
				Parametr [95%CI]	p	
Wpływ terapii na progresję oraz przeżycie						
Mediana PFS [mies.]	PZB vs BSC	4,6 [3,7; 4,8]	1,6 [0,9; 1,8]	HR = 0,31 [0,24; 0,40]	<0,0001	W
	TRB _{q3wk} vs TRB _{qwk}	3,3 [2,1; 4,6]	2,3 [2,0; 3,4]	HR = 0,76 [0,57; 0,99]	0,0418	Ś
Mediana TTP [mies.]	PZB vs BSC	x	x	x	x	x
	TRB _{q3wk} vs TRB _{qwk}	3,7 [2,1; 5,4]	2,3 [2,0; 3,5]	HR = 0,73 [0,55; 0,97]	0,0302	Ś
Mediana OS [mies.]	PZB vs BSC	12,5 [10,6; 14,8]	10,7 [8,7; 12,8]	HR = 0,86 [0,67; 1,11]	0,2514	Ś
	TRB _{q3wk} vs TRB _{qwk}	13,8 [12,5; 17,9]	11,8 [9,9; 13,9]	HR = 0,84 [0,65; 1,09]	0,1984	N
PD ^a [% pacjentów]	PZB vs BSC	168/246 (68)	106/123 (86)	RR = 0,79 [0,71; 0,89]	bd	W
	TRB _{q3wk} vs TRB _{qwk}	104/136 (76)	102/134 (76)	RR = 1,00 [0,88; 1,15]	bd	Ś
Odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST w niezależnej ocenie radiologa						
CR [% pacjentów]	PZB vs BSC	0/246 (0)	0/123(0)	0 vs 0	ND	ND
	TRB _{q3wk} vs TRB _{qwk}	0/136 (0)	0/134 (0)	0 vs 0	ND	ND
PR [% pacjentów]	PZB vs BSC	14/246 (6)	0/123 (0)	RR = 14,56 [0,88; 242,04] ^b	bd	Ś
	TRB _{q3wk} vs TRB _{qwk}	7/136 (5)	2/134 (1)	RR = 3,45 [0,73; 16,30]	0,1724	N
ORR: CR + PR [% pacjentów]	PZB vs BSC	14/246 (6)	0/123 (0)	RR = 14,56 [0,88; 242,04] ^b	bd	Ś
	TRB _{q3wk} vs TRB _{qwk}	7/136 (5)	2/134 (1)	RR = 3,45 [0,73; 16,30]	0,1724	N
SD [% pacjentów]	PZB vs BSC	164/246 (67)	47/123 (38)	RR = 1,74 [1,37; 2,22]	bd	W
	TRB _{q3wk} vs TRB _{qwk}	66/136 (48)	52/134 (39)	RR = 1,25 [0,95; 1,65]	bd	N
PD [% pacjentów]	PZB vs BSC	57/246 (23)	70/123 (57)	RR = 0,41 [0,31; 0,54]	bd	W
	TRB _{q3wk} vs TRB _{qwk}	52/136 (38)	69/134 (51)	RR = 0,74 [0,57; 0,97]	bd	Ś
GRADE dla porównania PZB vs TRB_{q3wk}: NISKI						

a)PD ocenianie w domenie wpływu terapii na przeżycie oraz progresję dotyczy wszystkich pacjentów z progresją w momencie zakończenia zbierania danych, natomiast PD oceniane w domenie odpowiedzi na leczenie dotyczy najlepszej odpowiedzi jaką pacjent uzyskał w trakcie całego badania (*best overall response*)

b) wykazano istotną statystycznie przewagę PZB nad grupą kontrolną w odniesieniu do parametru RD

8.2. Jakość życia

Brak danych odnośnie wpływu trabektedyny na jakość życia uniemożliwia przeprowadzenie porównawczej oceny wpływu poszczególnych interwencji na tę domenę efektów terapeutycznych. Ocenę jakości życia pacjentów leczonych PZB przedstawiono w Rozdz. 6.3.

8.3. Bezpieczeństwo terapii

Wnioskowanie o względnym bezpieczeństwie obu ocenianych interwencji na podstawie parametrów RR obliczonych w oparciu o wyniki badań RCT obarczone jest błędem wynikającym z różnic w rodzajach interwencji stosowanych w grupach kontrolnych. W badaniu dla TRB_{q3wk} ramię kontrolne

stanowiła ta sama substancja czynna dodana do BSC co w grupie badanej (tylko inaczej dawkowana), podczas gdy w badaniu dla PZB było to placebo dodane do BSC. Odzwierciedleniem tych różnic są zdecydowanie większe odsetki pacjentów z AEs w ramieniu referencyjnym dla TRBq3wk w porównaniu z ramieniem referencyjnym dla PZB. Ponadto w przypadku TRB nie podano okresu obserwacji, co uniemożliwia interpretację parametrów NNH. Również sposób raportowania AEs był odmienny w obu pracach. W badaniu dla TRB raportowano wyłącznie najczęstsze zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (za wyjątkiem parametrów biochemicznych raportowanych niezależnie od związku z leczeniem), natomiast w badaniu dla PZB podawano wyniki najczęstszych działań związanych oraz niezwiązanych z terapią.

Z powyższych względów przy ocenie bezpieczeństwa dla PZB oraz TRB skupiono się przede wszystkim na ryzyku obserwowanym w grupach badanych, a szczegółowe zestawienie analiz porównawczych zebrano poglądowo w Tabeli 35 oraz Tabeli 36.

Z poniższych zestawień wynika, że TRBq3wk częściej niż PZB związana jest z występowaniem:

- podwyższonego poziomu ALT oraz AST,
- podwyższonego poziomu bilirubiny (Tabela 35).

Pomimo iż w badaniu dla TRB raportowano wyłącznie AEs związane z leczeniem, a w badaniu dla PZB wszystkie AEs bez względu na ich związek z terapią, częściej w grupie TRBq3wk niż PZB obserwowano występowanie:

- bólu głowy (23% vs 28%),
- gorączki (10% vs 25%),
- nudności (54% vs 75%),
- wymiotów (33% vs 44%),
- zaparc (16% vs 35%)
- zmęczenia (65% vs 75%;Tabela 36).

Poza zdarzeniami niepożądanymi raportowanymi w obu pracach w przypadku PZB zaobserwowano wpływ na funkcje sercowo-naczyniowe objawiający się wzrostem nadciśnienia tętniczego, spadkiem LVEF oraz raportowaniem incydentów zakrzepowo-zatorowych. Przebieg tych zdarzeń miał w większości przypadków charakter łagodny i jak podali autorzy pracy, w przypadku spadku LVEF u większości pacjentów był on właściwie kontrolowany za pomocą leków hipotensyjnych. W badaniu dla TRB nie raportowano danych z zakresu kardi toksyczności.

Tabela 35.
Porównawcze zestawienie wyników dotyczących zaburzeń hepatologicznych raportowanych dla PZB oraz TRB

Porównanie	Stopień nasilenia	Wyniki w grupie badanej: n/N (%)	Wyniki w grupie kontrolnej: n/N (%)	Wyniki analizy porównawczej	
				RR [95%CI]	NNH [95%CI]
Podwyższony poziom ALT					
PZB vs BSC	1-4	23/239 (10)	4/123 (3)	2,96 [1,05; 8,37]	15 [8; 67]
TRB_{q3wk} vs TRB_{qwk}	1-2	64/130 (49)	88/130 (68)	0,73 [0,59; 0,90]	6 [4; 15]^a
	3	59/130 (45)	12/130 (9)	4,92 [2,78; 8,70]	2 [2; 3]
	4	3/130 (2)	0/130 (0)	7,00 [0,37; 134,18]	NS
Podwyższony poziom AST					
PZB vs BSC	1-4	19/239 (8)	2/123 (2)	4,89 [1,16; 20,65]	15 [9; 44]
TRB_{q3wk} vs TRB_{qwk}	1-2	81/130 (62)	81/130 (62)	1,00 [0,83; 1,21]	NS
	3	41/130 (32)	4/130 (3)	10,25 [3,78; 27,79]	3 [2; 5]
	4	0/130 (0)	0/130 (0)	0 vs 0	ND
Podwyższony poziom bilirubiny					
PZB vs BSC	1-4	4/239 (2)	2/123 (2)	1,03 [0,19; 5,54]	NS
TRB_{q3wk} vs TRB_{qwk}	1-2	27/130 (21)	14/130 (11)	1,93 [1,06; 3,51]	10 [5; 81]
	3	1/130 (<1)	1/130 (<1)	1,00 [0,06; 15,82]	NS
	4	0/130 (0)	0/130 (0)	0 vs 0	ND
GRADE dla porównania PZB vs TRB_{q3wk}: NISKI					

a) NNT

Tabela 36.
Porównawcze zestawienie wyników dotyczących działań niepożądanych raportowanych dla PZB oraz TRB

Porównanie	Stopień nasilenia*	Wyniki w grupie badanej: n/N (%)	Wyniki w grupie kontrolnej: n/N (%)	Wyniki analizy porównawczej	
				RR [95%CI]	NNH [95%CI]
Anoreksja					
PZB vs BSC	1-4	95/239 (40)	24/123 (20)	2,04 [1,38; 3,01]	4 [3; 9]
TRB_{q3wk} vs TRB_{qwk}		29/130 (22)	21/130 (16)	1,38 [0,83; 2,29]	NS
PZB vs BSC	3-4	14/239 (6)	0/123 (0)	14,98 [0,90; 249,08]^b	17 [11; 37]
TRB_{q3wk} vs TRB_{qwk}		1/130 (<1)	0/130 (0)	3,00 [0,12; 72,97]	NS
Biegunka					

PZB vs BSC		138/239 (58)	20/123 (16)	3,55 [2,34; 5,38]	2 [1; 3]
TRB_{q3wk} vs TRB_{qwk}	1-4	31/130 (24)	28/130 (22)	1,11 [0,71; 1,74]	NS
PZB vs BSC		11/239 (5)	1/123 (1)	5,66 [0,74; 43,34]^b	26 [14; 143]
TRB_{q3wk} vs TRB_{qwk}	3-4	1/130 (<1)	0/130 (0)	3,00 [0,12; 72,97]	NS
Ból głowy					
PZB vs BSC		56/239 (23)	10/123 (8)	2,88 [1,52; 5,45]	6 [4; 12]
TRB_{q3wk} vs TRB_{qwk}	1-4	37/130 (28)	34/130 (26)	1,09 [0,73; 1,62]	NS
PZB vs BSC		bd	bd	ND	ND
TRB_{q3wk} vs TRB_{qwk}	3-4	1/130 (<1)	1/130 (<1)	1,00 [0,06; 15,82]	NS
Duszności					
PZB vs BSC		48/239 (20)	21/123 (17)	1,18 [0,74; 1,87]	NS
TRB_{q3wk} vs TRB_{qwk}	1-4	22/130 (17)	36/130 (28)	0,61 [0,38; 0,98]	10 [5; 137]^a
PZB vs BSC		bd	bd	ND	ND
TRB_{q3wk} vs TRB_{qwk}	3-4	5/130 (4)	8/130 (6)	0,63 [0,21; 1,86]	NS
Gorączka					
PZB vs BSC		25/239 (10)	12/123 (10)	1,07 [0,56; 2,06]	NS
TRB_{q3wk} vs TRB_{qwk}	1-4	33/130 (25)	21/130 (16)	1,57 [0,96; 2,57]	NS
PZB vs BSC		bd	bd	ND	ND
TRB_{q3wk} vs TRB_{qwk}	3-4	1/130(<1)	1/130 (<1)	1,00 [0,06; 15,82]	NS
Kaszel					
PZB vs BSC		41/239 (17)	15/123 (12)	1,41 [0,81; 2,44]	NS
TRB_{q3wk} vs TRB_{qwk}	1-4	23/130 (18)	22/130 (17)	1,05 [0,61; 1,78]	NS
PZB vs BSC		bd	bd	ND	ND
TRB_{q3wk} vs TRB_{qwk}	3-4	0/130 (0)	1/130 (<1)	0,33 [0,01; 8,11]	NS
Nudności					
PZB vs BSC		129/239 (54)	34/123 (28)	1,95 [1,43; 2,66]	3 [2; 6]
TRB_{q3wk} vs TRB_{qwk}	1-4	97/130 (75)	67/130 (52)	1,45 [1,19; 1,76]	4 [2; 8]
PZB vs BSC		8/239 (3)	2/123 (2)	2,06 [0,44; 9,55]	NS
TRB_{q3wk} vs TRB_{qwk}	3-4	7/130 (5)	3/130 (2)	2,41 [0,64; 9,10]	NS
Wymioty					
PZB vs BSC		80/239 (33)	14/123 (11)	2,94 [1,74; 4,97]	4 [3; 7]
TRB_{q3wk} vs TRB_{qwk}	1-4	57/130 (44)	32/130 (25)	1,78 [1,24; 2,55]	5 [3; 12]
PZB vs BSC		8/239 (3)	1/123 (1)	4,12 [0,52; 32,54]	NS
TRB_{q3wk} vs TRB_{qwk}	3-4	7/130 (5)	2/130 (2)	3,50 [0,74; 16,53]	NS
Zaparcia					

PZB vs BSC		38/239 (16)	21/123 (17)	0,93 [0,57; 1,51]	NS
TRB_{q3wk} vs TRB_{qwk}	1-4	45/130 (35)	44/130 (34)	1,02 [0,73; 1,43]	NS
PZB vs BSC		bd	bd	ND	ND
TRB_{q3wk} vs TRB_{qwk}	3-4	0/130 (0)	2/130 (2)	0,20 [0,01; 4,13]	NS
Zawroty głowy					
PZB vs BSC		27/239 (11)	5/123 (4)	2,78 [1,10; 7,04]	13 [7; 52]
TRB_{q3wk} vs TRB_{qwk}	1-4	18/130 (14)	13/130 (10)	1,38 [0,71; 2,71]	NS
PZB vs BSC		bd	bd	ND	ND
TRB_{q3wk} vs TRB_{qwk}	3-4	1/130 (<1)	0/130 (0)	3,00 [0,12; 72,97]	NS
Zmęczenie					
PZB vs BSC		155/239 (65)	60/123 (49)	1,33 [1,08; 1,63]	6 [3; 18]
TRB_{q3wk} vs TRB_{qwk}	1-4	97/130 (75)	89/130 (69)	1,09 [0,93; 1,27]	NS
PZB vs BSC		31/239 (13,0)	7/123 (6)	2,28 [1,03; 5,05]	27 [15; 149]
TRB_{q3wk} vs TRB_{qwk}	3-4	10/130 (8)	9/130 (7)	1,11 [0,47; 2,64]	NS
GRADE dla porównania PZB vs TRB_{q3wk}: NISKI					

* - w przypadku TRB raportowano wyłącznie AEs związane z leczeniem, natomiast w przypadku PZB wszystkie AEs obserwowane w trakcie terapii niezależnie od ich związku z leczeniem

a) NNT

b) wykazano istotną statystycznie przewagę PZB nad grupą kontrolną w odniesieniu do parametru RD

9. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ NA PODSTAWIE BADAŃ BEZ RANDOMIZACJI

9.1. Skuteczność terapii

W odnalezionych pracach w grupie PZB czas do progresji wynosił od 2,6 do 5,4 miesięcy, a w grupie TRB w schemacie 1,5mg/m² q3wk 24-godz wahał się od 0,7 do 30,6 miesięcy (mediana 1,9). Odsetek pacjentów z 3 miesięcznym okresem wolnym od progresji wynosił odpowiednio 41% dla PZB oraz 39-52% dla TRBq3wk. Przeżycie całkowite w grupie PZB wahało się od 6,6 do 11,8 miesięcy, podczas gdy w grupie TRBq3wk mediana przeżycia całkowitego wynosiła od 9,2 do 12,8 miesięcy (Tabela 37).

Żaden z pacjentów stosujących PZB nie osiągnął całkowitej odpowiedzi na leczenie, natomiast odpowiedź częściową raportowano u 6% pacjentów. Z kolei w grupie pacjentów leczonych TRBq3wk zaraportowano jedną całkowitą remisję, natomiast częstość raportowania remisji częściowej wahała się od 4% do 8%. Stabilizację choroby stwierdzano u 36% pacjentów leczonych PZB oraz 7-40% otrzymujących TRBq3wk. Progresja choroby miała miejsce u 51% pacjentów leczonych PZB oraz 39-52% leczonych TRBq3wk (Tabela 37).

Tabela 37.
Wyniki dotyczące skuteczności pazopanibu i trabectedyny na podstawie badań II fazy*

Badanie	Odpowiedź na leczenie: n/N (%)						Mediana PFS w mies. ^a	PFR: n/N (%)		Mediana TTP w mies. ^a	Mediana OS w mies. ^a
	Kryteria	CR	PR	ORR	SD	PD		3 mies.	6 mies.		
Pazopanib											
Slejffer 2009	RECIST	0/142 (0)	9/142 (6)	9/142 (6)	49/142 (36)	70/142 (51)	bd (2,6-5,4)	57/138 (41)	bd	bd	bd (6,6-11,8)
Trabectedyna											
Garcia - Carbonero 2004	WHO	1/36 (3)	2/36 (6)	3/36 (8)	bd	bd	bd	bd	bd	1,7 [1,3; 4,4]	12,1 [8,1; 26,5]
Le Cesne 2005	WHO/RECIST	0/99 (0)	8/99 (8)	8/99 (8)	45/99 (40)	39/99 (39)	bd	51/99 (52)	29/99 (29)	3,5 [2,5; 4,1]	9,2 [7,9; 12,3]
Yovine 2004	WHO	0/54 (0)	2/54 (4)	2/54 (4)	4/54 (7) ^b	28/54 (52)	1,9 (0,7; 30,6)	21/54 (39)	13/54 (24)	bd	12,8 (0,7; 33,8)

* - GRADE dla wyników badań II fazy: NISKI

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

b) Przez ≥ 6 mies.

9.2. Bezpieczeństwo terapii

9.2.1. Zdarzenia niepożądane ogółem

W populacji leczonej PZB nieco częściej niż w populacji leczonej TRB w schemacie 1,5 mg/m² q3wk 24-godz dochodziło do przerwania leczenia na skutek wystąpienia działań niepożądanych. (6% vs 3%) Najczęstszym działaniem niepożądanym prowadzącym do przerwania terapii wśród pacjentów leczonych PZB było uszkodzenie wątroby (3%), natomiast w populacji leczonej TRBq3wk nie podano informacji na temat rodzaju AEs prowadzących do przerwania terapii. Dane na temat ciężkich działań niepożądanych oraz zgonów raportowano jedynie w pracach dla TRBq3wk (Tabela 38).

Tabela 38.
Podsumowanie działań niepożądanych ogółem raportowanych w badaniach II fazy*

Punkt końcowy	PZB		TRBq3wk	
	Liczba badań	Stopień 1–4 (%)	Liczba badań	Stopień 1–4 (%)
AE ogółem	0	bd	0	bd
SAE związane z leczeniem	0	bd	1	13%
AEs wymagające przerwania terapii	1	6%	1	3% ^a
Zgon związany z leczeniem	0	bd	2	4%

* - GRADE dla wyników badań II fazy: NISKI

a) Dodatkowo w innym badaniu (Yovine 2004) odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu AEs związanych z leczeniem wynosił 7%.

9.2.2. Szczegółowe zdarzenia niepożądane

Do najczęściej występujących działań niepożądanych należały zaburzenia o podłożu hepatologicznym oraz hematologicznym. Spośród nich jedynie anemia o dowolnym stopniu nasilenia raportowana była z porównywalną częstością dla obu interwencji, podczas gdy w pozostałych przypadkach zarówno w odniesieniu do zdarzeń związanych z funkcjami hepatologicznymi, jak również hematologicznymi gorszy profil bezpieczeństwa obserwowano w trakcie stosowania TRBq3wk w porównaniu z wynikami dla PZB. Ponad 40% pacjentów leczonych TRBq3wk doświadczała poważnych (stopień 3-4) zdarzeń związanych z występowaniem: neutropenii, leukopenii oraz wzrostem ALT, podczas gdy w badaniu dla PZB w żadnym przypadku odsetki te nie przekraczały 4%.

W obu badaniach obserwowano niekorzystny wpływ terapii na objawy ze strony przewodu pokarmowego, takie jak biegunka, wymioty oraz nudności, jednakże we wszystkich przypadkach poważny przebieg tych zdarzeń miał charakter sporadyczny lub nie był w ogóle obserwowany. Łącznie (bez względu na stopień nasilenia) TRBq3wk wiązała się z częstszym raportowaniem nudności (36% vs 70%) oraz wymiotów (44% vs 24%), natomiast PZB z częstszym doświadczaniem biegunek (30% vs 6%). Analogiczne obserwacje dotyczyły poważnych działań niepożądanych, w przypadku PZB

obserwowano częstszy wpływ na występowanie biegunek (4% vs 0%) natomiast w przypadku TRBq3wk na nudności (1% vs 7%) oraz wymioty (0% vs 8%).

W przypadku PZB, z uwagi na jego mechanizm działania, obserwuje się wpływ terapii na funkcjonowanie układu sercowo-naczyniowego. Nadciśnienie raportowano u 40%, jednakże jak podali autorzy badania, zjawisko to było kontrolowalne poprzez zapewnienie odpowiedniej opieki medycznej oraz stosowanie leków hipotensyjnych. W badaniu dla TRBq3wk nie stwierdzano kardiotoxyczności.

Pozostałe zdarzenia niepożądane obserwowane w badaniach nRCT fazy II zebrano w tabeli poniżej (Tabela 39).

Tabela 39.
Podsumowanie działań niepożądanych raportowanych w badaniach nRCT II fazy z podziałem na stopnie nasilenia*

Punkt końcowy	PZB			TRBq3wk		
	Liczba badań	Stopień 3–4 (%)	Stopień 1–4 (%)	Liczba badań	Stopień 3–4 (%)	Stopień 1–4 (%)
Wpływ na funkcje hematologiczne						
Anemia	1	4%	75%	2	18%	76%
Hemoglobina	1	bd	bd	1	8%	94%
Leukopenia	1	1%	42%	3	43%	82%
Neutropenia	1	4%	32%	3	51%	77%
Neutropenia z gorączką	0	bd	bd	3	8%	6%
Trombocytopenia	1	1%	10%	3	18%	37%
Wpływ na funkcje hepatologiczne						
Aktywność ALT	1	4%	50%	3	43%	92%
Aktywność AST	1	4%	46%	3	37%	92%
Bilirubina	1	6%	38%	3	4%	35%
Wpływ na funkcje przewodu pokarmowego						
Biegunka	1	4%	30%	1	0%	6%
Nudności	1	1%	36%	3	7%	70%
Wymioty	1	0%	24%	3	8%	44%
Wpływ na funkcje kardiologiczne						
Kardiotoksyczność	0	bd	bd	2	bd	0%
Nadciśnienie	1	8%	40%	0	bd	bd
Pozostałe AEs						
Alergia	0	bd	bd	1	0%	2%
Anoreksja	0	bd	bd	1	2%	20%
Astenia	0	bd	bd	1	15%	80%
Białkomocz	1	0%	51%	0	bd	bd
Alkaliczna fosfataza	0	bd	bd	3	10%	58%

Punkt końcowy	PZB			TRBq3wk		
	Liczba badań	Stopień 3–4 (%)	Stopień 1–4 (%)	Liczba badań	Stopień 3–4 (%)	Stopień 1–4 (%)
Hipopigmentacja	1	0%	37%	0	bd	bd
Infekcja	0	bd	bd	1	0%	4%
Kinaza kreatyninowa	0	bd	bd	1	3%	22%
Kreatynina	1	4%	26%	2	0%	32%
Łysienie	0	bd	bd	2	0%	1%
Neurotoksyczność	0	bd	bd	1	bd	0%
Zapalenie jamy ustnej	0	bd	bd	1	0%	9%
Zapalenie błony śluzowej	0	bd	bd	1	bd	9% ^a
Zmęczenie/osłabienie	1	8%	37%	1	0%	67%

* - GRADE dla wyników badań II fazy: NISKI

a) Raportowano wyłącznie AE w stopniu nasilenia 1-2.

10. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

W celu zidentyfikowania dodatkowych danych z zakresu profilu bezpieczeństwa pazopanibu i trabectedyny przeprowadzono przeszukanie stron internetowych **URPL** (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), **EMA** (ang. *European Medicines Agency*), **FDA** (ang. *Food and Drug Administration*) oraz **MHRA** (ang. *The Medicines and Healthcare products Regulatory Agency*).

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

W toku przeszukania stron internetowych FDA, EMA i URPL nie zidentyfikowano żadnych alertów dotyczących bezpieczeństwa stosowania PZB i TRB. Na stronie MHRA odnaleziono natomiast 2 raporty (1 dla PZB oraz 1 dla TRB) z tzw. Programów Żółtej Karty (ang. *Yellow Card Scheme*). Dodatkowo na stronie EMA odnaleziono raport z oceny zasadności dopuszczenia TRB do obrotu w terapii zaawansowanego MTM. Analogicznego opracowania nie zidentyfikowano dla PZB.

Program Żółtych Kart umożliwia zgłaszanie działań niepożądanych, co do których istnieje podejrzenie o związku z otrzymywaną terapią. Zgłoszeń mogą dokonywać pacjenci przyjmujący leki, jak również pracownicy służby zdrowia (lekarze, farmaceuci i pielęgniarki). Informacje zebrane za pośrednictwem Programu Żółtych Kart są systematycznie poddawane ewaluacji w MHRA przez zespół ekspertów ds. bezpieczeństwa leków. MHRA wykorzystuje te informacje w celu aktualizacji danych o sposobie przyjmowania leków oraz ostrzeżeń podawanych na ulotce o produkcie. Dane zbierane są od momentu pojawienia się leku na rynku i aktualizowane są systematycznie. W przypadku PZB ostatnia aktualizacja przypadła na 16 lipca 2012, natomiast w przypadku TRB 26 lipca tego samego roku. Klasyfikacja AEs odbywa się zgodnie z systemem MedDRA 15.0.

W raporcie dla PZB łącznie przeanalizowano 73 zdarzenia niepożądane, z czego 3 zakończone zgonem. W przypadku TRB liczba ta była większa, wynosiła łącznie 187 zdarzeń, w tym 11 zakończonych zgonem, może to jednak wynikać z faktu, że TRB jest lekiem dłużej dostępnym na rynku niż PZB. W obu przypadkach największa liczba zdarzeń potencjalnie mogących towarzyszyć terapii związana była z nieprawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych. W przypadku TRB zaraportowano numerycznie większą liczbę zdarzeń związanych z zaburzeniami krwi oraz zaburzeń w obrębie układu mięśniowego niż w przypadku PZB, dane te są jednak ciężkie do wiarygodnej interpretacji, ponieważ nie podają łącznej liczby pacjentów stosujących poszczególne leki, co uniemożliwia przeliczenie odpowiednich odsetków informujących o częstotści danego zjawiska (Tabela 40; Tabela 41).

Tabela 40.
Zdarzenia niepożądane pazopanibu z raportu na podstawie Żółtych Kart z dnia 17 lipca 2012 ze strony MHRA

Klasyfikacja AEs wg SOC MedDRA	Monoterapia		Terapia skojarzeniowa		Łącznie	
	Wszystkie	Śmiertelne	Wszystkie	Śmiertelne	Wszystkie	Śmiertelne
Zaburzenia krwi	1	0	0	0	1	0
Zaburzenia serca	3	1	0	0	3	1
Zaburzenia endokrynologiczne	1	0	0	0	1	0
Zaburzenia oka	2	0	0	0	2	0
Zaburzenia żołądka i jelit	6	0	0	0	6	0
Zaburzenia ogólne	7	1	0	0	7	1
Zaburzenia czynności wątroby	9	0	0	0	9	0
Badania diagnostyczne	20	0	0	0	20	0
Zaburzenia metaboliczne	1	0	0	0	1	0
Zaburzenia funkcji mięśni	1	0	0	0	1	0
Zaburzenia układu nerwowego	9	1	0	0	9	1
Zaburzenia psychiczne	1	0	0	0	1	0
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	2	0	0	0	2	0
Choroby skóry	5	0	0	0	5	0
Zaburzenia układu naczyniowego	5	0	0	0	5	0
Całkowita liczba reakcji	73	3	0	0	73	0
Całkowita liczba śmiertelnych AEs	x	3	x	0	x	3
Całkowita liczba zgłoszeń AEs	30	x	0	x	30	x

Tabela 41.
Zdarzenia niepożądane trabektedyny z raportu na podstawie Żółtych Kart z dnia 27 lipca 2012 ze strony MHRA

Klasyfikacja AEs wg SOC MedDRA	Monoterapia		Terapia skojarzeniowa		Łącznie	
	Wszystkie	Śmiertelne	Wszystkie	Śmiertelne	Wszystkie	Śmiertelne
Zaburzenia krwi	26	1	0	0	26	1
Zaburzenia serca	6	1	0	0	6	1
Zaburzenia żołądka i jelit	9	0	0	0	9	0
Zaburzenia ogólne	18	2	0	0	18	2
Zaburzenia czynności wątroby	5	0	0	0	5	0
Infekcje	13	2			13	2
Badania diagnostyczne	46	0	0	0	46	0
Zaburzenia metaboliczne	5	0	0	0	5	0
Zaburzenia funkcji mięśni	16	3	0	0	16	3
Zmiany nowotworowe	6	1			6	1

Klasyfikacja AEs wg SOC MedDRA	Monoterapia		Terapia skojarzeniowa		Łącznie	
	Wszystkie	Śmiertelne	Wszystkie	Śmiertelne	Wszystkie	Śmiertelne
Zaburzenia układu nerwowego	2	0	0	0	2	0
Zaburzenia psychiczne	1	0	0	0	1	0
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	13	1	0	0	13	1
Zaburzenia układu oddechowego	15	0			15	0
Choroby skóry	4	0	0	0	4	0
Zaburzenia układu naczyniowego	2	0	0	0	2	0
Całkowita liczba reakcji	187	11	0	0	187	11
Całkowita liczba śmiertelnych AEs	x	11	x	0	x	11
Całkowita liczba zgłoszeń AEs	51	x	0	x	51	x

W raporcie EMA ocenę bezpieczeństwa trabektedyny przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z badań klinicznych, w których 569 pacjentów z kilkoma typami nowotworu (MTM, nowotwór piersi, nowotwór jajnika, mięsak kościopochodny, GIST, czerniak, nowotwór nerki) zostało poddanych terapii trabektedyną. Ocena bezpieczeństwa klinicznego obejmowała również zintegrowaną bazę bezpieczeństwa (ang. *Integrated safety database*), która zawiera dane pochodzące z badań klinicznych II fazy i obejmuje 1018 pacjentów z chorobą nowotworową poddanych terapii trabektedyną.

Wyniki analizy przeprowadzonej przez autorów raportów wskazują, że w trakcie terapii TRB zdarzenia niepożądane mogą wystąpić u 91% pacjentów. Zgodnie z danymi ze zintegrowanej bazy bezpieczeństwa u 49-57% pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane w 3-4 stopniu nasilenia. Dwie trzecie z nich uznano za związane z podaniem trabektedyny. Do najczęściej występujących działań niepożądanych należą: nudności, zmęczenie, wymioty oraz zaparcia. Najczęstsze zdarzenia niepożądane w 3-4 stopniu nasilenia, związane z podanym lekiem to neutropenia (8%), zmiana aktywności ALT (10%), zmiana aktywności AST (4%), nudności (5%), astenia (1%), wymioty (4%) oraz trombocytopenia (3%). SAEs związane z lekiem, które wystąpiły u więcej niż jednego pacjenta w grupie otrzymującej trabektedynę w dawce q3wk 24-godz to: nudności (2%), wymioty (2%), neutropenia (1%) oraz gorączka (1%). U ok. 8% pacjentów pojawiły się ciężkie zdarzenia niepożądane w 3 lub 4 stopniu nasilenia. Spośród 1018 pacjentów 29 (3%) zmarło w wyniku wystąpienia działań niepożądanych w trakcie leczenia lub w ciągu 30 dni po jego zakończeniu. W grupie 569 pacjentów śmiertelne zdarzenia niepożądane wystąpiły u 1,9%.

W raporcie EMA szczególną uwagę zwrócono na zjawisko rhabdomyolizy, która może wystąpić w trakcie terapii TRB. Dane z kwietnia 2007 wskazały, że na skutek rhabdomyolizy wywołanej TRB zmarło 5 pacjentów, co oznacza, że częstość tego zjawiska wynosiła wówczas 0,5%. Do tej pory nie zidentyfikowano czynnika prognostycznego umożliwiającego identyfikację przyczyn rhabdomyolizy w trakcie terapii TRB. [56]

10.2. Specjalne środki ostrożności i inne dane z ChPL

Na stronie FDA odnaleziono trzy informacje o zmianach w ulotce PZB, zatwierdzonych przez *Center for Drug Evaluation and Research (CDER)* działające pod auspicjami FDA. Dotyczyły one informacji o możliwości wystąpienia:

- nadciśnienia tętniczego w związku ze stosowaniem PZB. Dodano również do informacji o zdarzeniach niepożądanych hepatotoksyczność, wydłużenie odstępu QT i zaburzenia rytmu serca typu *Torsade de pointes*, incydenty krwotoczne, żylne powikłania zakrzepowo-zatorowe, perforacje i przetoki w obrębie przewodu pokarmowego oraz zaburzenia czynności serca.
- wpływu terapii skojarzonej PZB z symwastatyną na wzrost poziomu ALT.

Analogicznych dokumentów nie odnaleziono dla TRB.

Wykaz wszystkich szczególnych środków ostrożności oraz szczególnych ostrzeżeń zarówno dla pazopanibu jak i trabectedyny aktualnych na dzień przeprowadzonego wyszukiwania przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 15.5.4). Wnika z nich, że poza wspomnianymi powyżej zdarzeniami niepożądanymi charakterystyczne wyłącznie dla PZB są przypadki występowania odmy opłucnowej, trudności z gojeniem się ran oraz niedoczynności tarczycy. Z kolei zgodnie z ChPL TRB, ale nie PZB, może wywoływać poważną neutropenię i trombocytopenię, rhabdomyolizy oraz powikłania skórne w miejscu podania leku (z uwagi na formę aplikacji).

11. OPRACOWANIA WTÓRNE

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej nie odnaleziono wiarygodnych opracowań wtórnych (przeglądy systematyczne z/bez metaanaliz), ukierunkowanych na ocenę efektywności klinicznej pazopanibu w terapii MTM.

Zidentyfikowano natomiast jedną pracę spełniającą kryteria systematyczności, w której ocenianą interwencję stanowiła trabektedyna (NICE 2009). Do przeglądu kwalifikowano pierwotne próby kliniczne przeprowadzone na pacjentach z zaawansowanym MTM po niepowodzeniu standardowej chemioterapii, dostępne w postaci pełnych tekstów lub raportów opublikowanych w języku angielskim. Wyniki wyszukiwania przeprowadzone przez autorów przeglądu są spójne z wynikami wyszukiwania przeprowadzonego na potrzeby niniejszej analizy. Najważniejsze informacje z zakresu metodyki oraz wniosków płynących z odnalezionej pracy przedstawiono poniżej w formie tabelarycznej (Tabela 42).

Tabela 42.
Opublikowane przeglądy systematyczne oceniające terapię trabektedyną dla pacjentów z mięsakiem tkanek miękkich.

Autor i rok Cel opracowania	Metodyka przeglądu systematycznego	Wyniki i wnioski z przeglądu systematycznego
<p>Pharma Mar Grupo Zeltia/NICE 2009</p> <p><u>Cel: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania trabektedyny w leczeniu MTM.</u></p>	<p>Populacja docelowa: Dorośli z nieoperacyjnym zaawansowanym lub rozsiałym MTM (pacjenci z GIST zostali wykluczeni), po wcześniejszym niepowodzeniu leczenia antracyklinami i ifosfamidem</p> <p>Metodyka badań włączonych do przeglądu: Pierwotne badania kliniczne zakończone lub w trakcie trwania, opublikowane w języku angielskim, oceniające skuteczność i/lub bezpieczeństwo terapii</p> <p>Synteza wyników: Jakościowa</p> <p>Przeszukane bazy: MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library, rejestry badań klinicznych, strony towarzystw naukowych i przeglądarki raportów HTA.</p> <p>Przedział czasu objętego przeszukaniem: Do lutego 2009</p>	<p>Liczba badań włączonych: 1 badanie RCT (ET743-STS-201) 3 badania nRCT (Yovine 2004, Le Cesne 2005, Garcia-Carbonero 2004)</p> <p>Liczba pacjentów: Badanie RCT: 270 pacjentów (136 vs 134) Badania nRCT: 194</p> <p>Kluczowe wyniki: wyniki badania RCT porównującego dwa schematy dawkowania TRB: (1,5 q3wk 24-godz. vs 0,58 qwk 3-godz.) przedstawione w raporcie NICE, wskazują na przewagę dawki 1 x 1,5 mg względem dawki 3 x 0,58 mg w zakresie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Redukcji TTP: (3,7 vs 2,3 mies.; p = IS) i tym samym wzrostu odsetka pacjentów bez progresji w 3 mies. (53,4% vs 45,1%; p = bd) oraz 6 mies. (37,2% vs 27,3 %; p = bd). • Wydłużenia PFS: (3,3 vs 2,3 mies.; p = bd) i tym samym wzrostu odsetka pacjentów osiągających PFR w 3 mies. (51,5% vs 44,7%; p = bd) oraz w 6 mies. (35,5% vs 27,5%; p = bd). • Wydłużenia OS: (13,9 vs 11,8 mies.; p = NS) i tym samym wzrostu odsetka pacjentów pozostających przy życiu w trakcie rocznej obserwacji (60,3% vs 50%; p = NS) <p>Analiza bezpieczeństwa wskazała, że do najczęstszych zdarzeń niepożądanych raportowanych w trakcie terapii TRB należą powikłania hematologiczne oraz hepatologiczne. Wyniki badań nRCT były spójne z obserwacją w badaniu RCT.</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: TRB w dawce 1,5 mg/m³ q3wk 24-godz. jest opcją aktywną w terapii MTM z akceptowalnym profilem bezpieczeństwa</p>

12. WNIOSKI KOŃCOWE

Pazopanib

Wyniki porównania efektywności klinicznej PZB względem BSC pochodzą z poprawnie zaprojektowanego badania RCT III fazy. Wskazują one, że **PZB jest lekiem o udowodnionej skuteczności w terapii drugiej i kolejnych linii wybranych typów histologicznych zaawansowanego MTM (m. in. mięsaka gładkokomórkowego, mięsaka maziówkowego oraz innych typów)**. PZB pozwala osiągnąć istotne statystycznie wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby, redukując jednocześnie odsetek pacjentów, u których choroba przeszła w stadium postępujące. W trakcie terapii tym lekiem obserwowano także znamienne statystycznie zwiększenie prawdopodobieństwa, że pacjent osiągnie stabilizację choroby.

Terapii pazopanibem, jak każdej terapii przeciwnowotworowej, towarzyszyły zdarzenia niepożądane. Najczęściej obserwowano dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego oraz wzrost aktywności markerów wątrobowych, natomiast rzadko występowały ciężkie zaburzenia hematologiczne. W trakcie terapii PZB obserwowano również nadciśnienie tętnicze, spadek LVEF oraz incydenty zakrzepowozatorowe, przy czym większość z nich była skutecznie kontrolowana farmakologicznie. Zdarzenia niepożądane ogółem raportowano częściej w grupie PZB niż BSC, nie wykazano jednak ich wpływu na pogorszenie ogólnej jakości życia, ani na wzrost śmiertelności.

Trabektedyna

Wyniki efektywności klinicznej TRB pochodzą wyłącznie z badania RCT fazy II, którego wiarygodność jest ograniczona z uwagi na brak zaślepienia oraz niepełną informację odnośnie ukrycia kodu alokacji. Badanie ukierunkowano na porównanie dwóch różnych schematów TRB (1,5 mg q3wk 24-godz. vs 0,58 mg qwk 3-godz.), co utrudnia wnioskowanie o skuteczności leku. Wyniki badania RCT wskazują, że TRB w schemacie 1,5 mg q3wk 24-godz. prowadzi do istotnego statystycznie wydłużenia PFS oraz skrócenia TTP w porównaniu z TRB w dawce 0,58 mg qwk 3-godz. Analiza bezpieczeństwa wykazała, że w odniesieniu do większości ocenianych parametrów nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami, jednakże wynika to najpewniej z faktu, że w obu ramionach stosowano tą samą substancję czynną różnicą się jedynie schematem podania. W badaniu dla TRB nie przeprowadzono oceny jakości życia pacjentów.

Pazopanib w porównaniu z trabektedyną

Porównanie PZB z TRBq3wk z uwagi na znaczną heterogeniczność włączonych do analizy badań przeprowadzono jedynie na drodze zestawienia wyników bez dostosowania. Wskazują one, że obie interwencje wydłużają w sposób znamieny statystycznie medianę przeżycia wolnego od progresji nie

zwiększając istotnie statystycznie mediany przeżycia całkowitego. Ponadto zaobserwowano, że przy porównywalnych wynikach w grupach kontrolnych (38% vs 39%), jedynie PZB zwiększał w sposób istotny statystycznie prawdopodobieństwo stabilizacji choroby. Mediana czasu utrzymywania się odpowiedzi w grupie PZB była numerycznie większa niż w ramieniu TRBq3wk (9,75. vs 7,5 mies.).

TRBq3wk częściej niż PZB prowadzi do występowania zaburzeń hepatologicznych mierzonych wzrostem poziomu ALT, AST oraz bilirubiny, a także zaburzeń hematologicznych. Pacjenci mogą także częściej doświadczać: bólów głowy, gorączki, nudności, wymiotów, zaparć oraz zmęczenia. Z kolei stosowanie PZB w większym stopniu niż TRBq3wk przyczynia się do występowania biegunki, ponadto prowadzi do wzrostu nadciśnienia tętniczego oraz spadku LVEF.

Szczegółowa ocena profilu bezpieczeństwa obu leków, przeprowadzona na podstawie danych publikowanych przez instytucje odpowiedzialne za monitorowanie działań niepożądanych wskazuje, że PZB może prowadzić również do występowania innych zaburzeń sercowo-naczyniowych (wydłużenie odcinka QT, zaburzenia rytmu serca typu *Torsade de pointes*, incydenty krwotoczne) oraz wystąpienia perforacji przewodu pokarmowego, natomiast TRBq3wk, poza zaburzeniami hematologicznymi oraz hepatologicznymi, może prowadzić do występowania zjawiska rhabdomyolizy obciążonego ryzykiem zgonu.

Podsumowując, PZB oraz TRB należą do cząsteczek aktywnych w terapii zaawansowanego MTM po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii, przy czym dowody na skuteczność PZB pochodzą z poprawnie zaprojektowanego badania III fazy, a zatem cechują się wysoką wiarygodnością (GRADE: wysoki). Skuteczność TRB ustalono na podstawie wyników badania II fazy, obciążonych istotnymi ograniczeniami, dlatego cechują się niższą wiarygodnością (GRADE: średni). PZB należy uznać za skuteczną alternatywę dla TRB u pacjentów z mięsakiem gładkokomórkowym oraz jedyną skuteczną opcję terapeutyczną w terapii wszystkich pozostałych typów histologicznych ocenianych w badaniu RCT.

13. OGRANICZENIA

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

1. Dane dotyczące efektywności klinicznej leków pochodzące z poprawnie zaprojektowanych badań III fazy dostępne były wyłącznie dla PZB. W przypadku TRB efektywność kliniczną oceniano na etapie fazy II. Badanie to charakteryzowało się dodatkowymi ograniczeniami metodologicznymi: brakiem zaślepienia oraz niejasnym ukryciem kodu randomizacji, które silnie obniżają wiarygodność dowodową uzyskanych rezultatów.
2. W przypadku badania TRB niedostępne było porównanie względem BSC, które umożliwiłoby wnioskowanie o potwierdzonej skuteczności terapii.
3. Ze względu na brak dowodów bezpośrednio porównujących PZB z TRB, konieczne było przeprowadzenie porównania pośredniego bez dostosowania. Analiza heterogeniczności wskazała na znaczną niejednorodność włączonych do analizy badań, nie tylko w obszarze populacji i metodyki, ale także w odniesieniu do interwencji stosowanych w grupach kontrolnych, w wyniku czego niemożliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego z dostosowaniem.
4. Z uwagi na zaobserwowane różnice w grupach kontrolnych, wnioskowanie o efektywności klinicznej PZB względem TRB zostało przeprowadzone na podstawie wyników uzyskanych w grupach badanych, a nie na podstawie parametrów względnych, co dodatkowo ogranicza wiarygodność wnioskowania pośredniego.
5. Ponadto protokół obu badań dopuszczał możliwość zmiany terapii w momencie wystąpienia progresji choroby, w wyniku czego w grupach kontrolnych obserwowano efekty większe niż zakładane w analizach statystycznych. Mogło to wpływać na różnice pomiędzy grupami w odniesieniu do punktów końcowych ocenianych po wystąpieniu progresji (np. przeżycie całkowite).
6. Dane dotyczące jakości życia raportowano wyłącznie w pracy dla PZB, jednakże okres obserwacji dla tego punktu końcowego był zbyt krótki aby zbadać korelację pomiędzy korzyściami ze stosowania leku (np. wydłużenie PFS), a ogólnym samopoczuciem pacjentów.
7. Z uwagi na niedawną rejestrację PZB w terapii zaawansowanego MTM dane dotyczące rzeczywistej efektywności klinicznej leku w warunkach codziennej praktyki klinicznej nie są dostępne.

14. DYSKUSJA

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa PZB stosowanego u dorosłych pacjentów w terapii wybranych typów histologicznych zaawansowanego MTM po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii oraz porównanie jego efektywności z BSC oraz TRB. Wybór komparatorów poprzedzony została analizą problemu decyzyjnego, która wykazała, że dla wnioskowanej populacji nie istnieją alternatywne, skuteczne terapie lekowe, pozostawiając tym samym BSC jako jedyną możliwość postępowania paliatywnego. Wyjątek stanowi podgrupa pacjentów z mięsakiem gładkokomórkowym, dla których EMA warunkowo dopuściła do obrotu TRB, przyznając jej status leku sierocego. Aktualnie TRB finansowana jest w Polsce ze środków publicznych w ramach Programu Lekowego.

Analizę kliniczną, zgodnie z wytycznymi AOTM oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku, poprzedzono systematycznym przeglądem literatury. [57, 58] Przeszukano najważniejsze bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL), a także strony producentów leków oraz towarzystw naukowych publikujących doniesienia naukowe w tematyce onkologicznej (min. ASCO, ESMO). W strategii wyszukiwania nie stosowano słów kluczowych odnoszących się do metodyki, co pozwoliło na identyfikację wszystkich doniesień naukowych dla analizowanej populacji. Randomizowane próby kliniczne stanowiły podstawowe źródło danych o efektywności klinicznej PZB oraz TRB. Włączano również prospektywne, nierandomizowane badania kliniczne fazy II, które stanowiły uzupełniające źródło informacji na temat ocenianych interwencji. Łącznie zidentyfikowano 2 badania RCT, w tym 1 dla PZB (PALETTE) oraz 1 dla TRB (ET-743-STS-201) oraz 4 badania nRCT (1 dla PZB, 3 dla TRB). Z uwagi na niewielką liczbę doniesień spełniających warunki kwalifikacji do analizy, precyzyjne oszacowanie *publication bias* nie było możliwe. Niemniej jednak specyfika jednostki chorobowej, w której dostępność aktywnych terapii jest ograniczona, pozwala z dużą siłą wnioskować, że wiarygodne doniesienia odnoszące się do skuteczności leków, będą publikowane na stronach objętych przeszukaniem niniejszej analizy. Innych zakończonych, a nieopublikowanych badań, które mogłyby stanowić dodatkowe źródło informacji o skuteczności i bezpieczeństwie PZB i TRB, nie odnaleziono również w rejestrach badań klinicznych, ani w dokumentach publikowanych przez NICE, EMA, czy FDA. Oznacza to, że ryzyko błędu publikacji w przeprowadzonej analizie klinicznej można określić jako niskie.

Zgodnie z danymi epidemiologicznymi MTM stanowią rzadką grupę złośliwych nowotworów, w których stadium zaawansowane stanowi niekorzystny czynnik rokowniczy związany z krótszą niż roczna medianą przeżycia. [59, 60] Jednocześnie do tej pory jedynym lekiem o dobrze przebadanej i potwierdzonej skuteczności w próbach klinicznych fazy III była doksorubicyna z lub bez ifosfamidu, którą stosuje się w pierwszej linii leczenia zaawansowanego, nieoperacyjnego MTM. W przypadku nieskuteczności chemioterapii opartej na antracyklinach, dotychczas nie było opcji o potwierdzonej aktywności. Sytuacja uległa zmianie dopiero niedawno. Najpierw Komisja Europejska wydała zgodę

na stosowanie TRB w zaawansowanym MTM typu gładkokomórkowego oraz tłuszczakomięsaka, przy czym z uwagi na brak wystarczających dowodów naukowych, pozwolenie ma charakter warunkowy i wydane zostało z uwagi na specyfikę choroby. [61]W ostatnim czasie EMA dopuściła do obrotu PZB - nowy, celowany molekularnie lek w terapii zaawansowanego MTM w typach gładkokomórkowym, maziówkowym oraz pozostałych (min. naczyniowym, fibroblastycznym, fibrohistiocytarnym, złośliwym guzie kłębką), zapewniając po raz pierwszy pacjentom z szerszym rozpoznaniem histopatologicznym dostęp do terapii aktywnej w kolejnych liniach leczenia zaawansowanego MTM.

Jak wykazało systematyczne przeszukanie literatury, **PZB jest jedynym lekiem ocenianym w poprawnie zaprojektowanym badaniu RCT fazy III w populacji pacjentów wcześniej leczonych.** W badaniu PALETTE grupę kontrolną stanowiło PLC dodane do BSC. Rodzaj otrzymywanej interwencji podlegał podwójnemu zaślepieniu. Wszystkie aspekty metodologiczne badania (sposób randomizacji, podtrzymanie zaślepienia oraz utrata z badania) zostały prawidłowo opisane, wskazując na bardzo wysoką wiarygodność pracy ocenianej w skali Jadad (5 z 5 punktów).

Drugie ze zidentyfikowanych, w ramach analizy klinicznej, badań RCT (ET-743-STS-201) dedykowane było ocenie TRB. Dane dotyczące aktywności tego leku w populacji chorych po niepowodzeniu standardowej chemioterapii w zaawansowanym MTM oceniano wyłącznie na etapie fazy II badań klinicznych. Poza tym faktem, kluczowym mankamentem wspomnianego badania jest również brak formalnego porównania TRB z BSC lub inną terapią aktywną, co uniemożliwia wnioskowanie o potwierdzonej skuteczności TRB w ocenianej populacji. Aktualnie w toku znajduje się badanie III fazy, w którym TRB porównywana jest z dakarbazyną, jednakże jego wyniki spodziewane są dopiero w 2015 r. Włączone do analizy badanie ET-743-STS-201 ukierunkowano na porównanie dwóch różnych schematów podania TRB (1,5 mg/m² q3wk 24-godz vs 0,58 mg/m² qwk 3-godz), w obu ramionach obserwując aktywność terapii, mierzoną wskaźnikiem PFR w 3 mies., który wynosił 51,5% oraz 44,7% odpowiednio dla schematu 1,5 mg/m² q3wk 24-godz oraz 0,58 mg/m² qwk 3-godz (przy progu aktywności ok 20% zgodnie z EORTC). Brak podwójnego zaślepienia oraz niejasności związane z ukryciem kodu alokacji stanowią dodatkowe ograniczenia, wpływające niekorzystnie na wiarygodność badania oraz siłę uzyskanych dowodów naukowych.

Badanie PALETTE zostało ukierunkowane na ocenę przeżycia wolnego od progresji, klinicznie istotnego punktu końcowego, który w oparciu o aktualne standardy uznawany jest za podstawę wnioskowania o skuteczności terapii. [14] Wyniki porównania bezpośredniego PZB względem BSC wskazują, że lek ten pozwala na istotne statystycznie wydłużenie mediany PFS w szerokiej populacji pacjentów z zaawansowanym MTM (4,6 mies. vs 1,6 mies.; HR = 0,31 [0,24; 0,40]). Analiza w podgrupach z uwagi na typ histologiczny wykazała, że korzystny efekt terapeutyczny raportowano we wszystkich trzech predefiniowanych warstwach pacjentów tj. pacjentów z mięsakiem gładkokomórkowym (HR = 0,37 [0,23; 0,60]), mięsakiem maziówkowym (HR = 0,43 [0,19; 0,98]) oraz heterogennej grupie pozostałych zdiagnozowanych typów histologicznych (HR = 0,39 [0,25; 0,60]; p dla interakcji 0,6129), wskazując tym samym, że PZB jest lekiem o potwierdzonej skuteczności w populacji pacjentów z MTM o różnorodnych rozpoznaniach histopatologicznych. W populacji łącznej

wykazano również, że korzystne efekty terapeutyczne związane z wydłużeniem PFS współlistnieją z istotnie statystycznie większym odsetkiem pacjentów osiągających częściową remisję zmian nowotworowych (NNT = 18 [12, 40]) oraz stabilizację choroby (NNT = 4 [3, 6]). Należy przy tym zwrócić uwagę na niskie wartości parametru NNT, szczególnie w przypadku prawdopodobieństwa, że choroba pozostanie stabilna, świadczące o wysokiej sile ocenianej interwencji.

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że stosowanie PZB związane jest ze wzrostem ryzyka typowych dla chemioterapii działań niepożądanych takich jak: zmęczenie, utrata apetytu, nudności, wymioty, biegunka, łysienie, hipopigmentacja skóry oraz inne zaburzenia skórne, bóle mięśniowe, zapalenie śluzówek czy utrata masy ciała. W trakcie terapii PZB zaobserwowano również niekorzystny wpływ terapii na układ sercowo-naczyniowy, objawiający się wzrostem ryzyka nadciśnienia tętniczego oraz spadkiem LVEF. Raportowano także przypadki incydentów zakrzepowo-zatorowych (VTE), jednakże wyniki analizy przeprowadzonej w pracy Damron et. al w 2011 roku, wskazują, że ryzyko VTE w trakcie stosowania PZB było porównywalne z obserwowanym w populacji ogólnej z MTM (5% vs 4,1%) wskazując tym samym, że obserwowane incydenty zakrzepowo-zatorowe związane są najpewniej z chorobą nowotworową, która predysponuje do zwiększonego ryzyka występowania tego rodzaju powikłań. [62] W badaniu obserwowano również przypadki odmy opłucnowej stwierdzone u 3% pacjentów przyjmujących PZB, przy czym mając na uwadze, że częstość tego zjawiska w ogólnej populacji chorych z MTM (Hoag 2010) została oszacowana na poziomie 2%, nie można na chwilę obecną uznać za udokumentowany związek przyczynowo-skutkowy pomiędzy stosowaniem PZB a występowaniem odmy opłucnowej. [63] Argumentem wzmacniającym to stwierdzenie, jest fakt że w badaniu dla PZB na populacji pacjentów z rakiem nerki nie stwierdzano przypadków odmy opłucnowej. [64]

Jakość życia oceniano wyłącznie w badaniu dla PZB, nie wykazując, ażeby w trakcie leczenia doszło do istotnego statystycznie pogorszenia ogólnego stanu pacjentów ($p = 0,291$), co ma szczególne znaczenie w kontekście tak inwazyjnego leczenia jak terapia przeciwnowotworowa. Większość schematów chemioterapeutycznych stosowanych w MTM wiąże się wysoką toksycznością, rzutuującą na istotne statystycznie pogorszenie jakości życia w aspektach związanych z pojawianiem się nudności, biegunki czy utraty apetytu. W przeprowadzonym w 2012 roku badaniu przekrojowym SABINE obejmującym 120 pacjentów z rozsianym MTM wykazano, że toksyczność chemioterapii koreluje z oceną jakości życia w domenach związanych ze zdrowiem, wskazując, że im późniejsza linia leczenia oraz bardziej złożona terapia, tym większy niekorzystny wpływ na jakość życia. W badaniu SABINE przedstawiono także średnie punktacje przyznawane w kwestionariuszu QOL-C30 w domenach związanych z zdarzeniami niepożądanymi. Zestawienie wyników badania SABINE z wynikami dla PZB pozwala stwierdzić, że jedynie w przypadku biegunki PZB odstaje niekorzystnie na innych tle innych chemioterapii (20,9 vs 11,8 pkt.), w pozostałych obszarach średnia punktacja była korzystniejsza w przypadku PZB, szczególnie w odniesieniu do zmęczenia (4,5 vs 40,1 pkt), ale również nudności (12,3 vs 13,8 pkt) oraz utraty apetytu (13,2 vs 19,8 pkt). Wśród ograniczeń analizy jakości życia przeprowadzonej w badaniu PALETTE należy uznać krótki okres obserwacji (12 tyg.),

który nie oddaje pełnej zależności pomiędzy wynikami dla PFS a ogólnym odbiorem kondycji zdrowotnej.

Ponieważ nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących PZB z TRBq3wk w populacji pacjentów z mięsakiem gładkokomórkowym konieczne było przeprowadzenie wnioskowania pośredniego na temat względnej efektywności obu interwencji. Zasadność przeprowadzenia porównania pośredniego poprzedzana jest zawsze wnikliwą analizą heterogeniczności zidentyfikowanych prac. W tym przypadku analiza ta wykazała znaczne rozbieżności pomiędzy włączonymi do analizy pracami w obszarach związanych z metodyką oraz populacją. Jednakże dominującym czynnikiem wykluczającym możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego z dostosowaniem był dobór odmiennych interwencji w ramionach referencyjnych. Z uwagi na brak innych dowodów pozwalających ocenić względną efektywność obu leków zdecydowano o konieczności porównania pośredniego bez dostosowania opierającego się w tym przypadku głównie na obserwacjach efektów terapeutycznych w grupach badanych. Przy interpretacji wyników pod uwagę brano różnice metodologiczne oraz populacyjne zidentyfikowane na etapie oceny homogeniczności. Przede wszystkim populacje łączne obu badań były heterogenne pod względem typów histopatologicznych MTM, stopnia zaawansowania choroby oraz ogólnego stanu sprawności.

Porównawcze zestawienie wyników wykazało, że oba leki wiążą się z istotnym statystycznie wydłużeniem mediany PFS. W grupie PZB mediana PFS była numerycznie wyższa i wynosiła 4,6 mies., a w grupie TRBq3wk 3,3 mies. Zaobserwowano również, że przy porównywalnych wynikach w grupach kontrolnych (38% vs 39%) jedynie PZB zwiększał w sposób istotny statystycznie prawdopodobieństwo stabilizacji choroby (67%), podczas gdy w grupie leczonej TRBq3wk odsetek ten nie różnił się istotnie względem grupy kontrolnej i wynosił 48%. Częściową remisję raportowano u porównywalnego odsetka pacjentów (6% vs 5%), przy czym czas utrzymywania się odpowiedzi był numerycznie dłuższy w grupie PZB niż w grupie TRBq3wk (mediana 9,75 vs 7,5 mies.). Wyniki badań nierandomizowanych są zgodne z obserwacją pochodzącą z badań RCT, wskazując na korzyści związane ze stosowaniem obu interwencji w odniesieniu do wydłużenia PFS i uzyskiwania odpowiedzi na leczenie.

Żaden z leków nie prowadził do istotnego statystycznie wydłużenia przeżycia całkowitego. W obu przypadkach jest to najprawdopodobniej związane z możliwością zmiany terapii na inną w momencie wystąpienia progresji choroby. W badaniu dla PZB pacjenci, u których doszło do progresji mogli przejść na inne leczenie podstawowe (chemioterapię bądź radioterapię), natomiast w badaniu dotyczącym TRB dopuszczono możliwość krzyżowej zmiany pomiędzy ocenianymi ramionami. Łącznie odsetek pacjentów z grup badanych i kontrolnych, którzy zmienili terapię wynosiła w badaniu dla PZB 45,2% vs 61,5%, a w badaniu dla TRB 5% vs 22%. W efekcie w grupach kontrolnych dochodziło do uzyskiwania przeżycia dłuższego niż zakładane przy szacowaniu wielkości próby potrzebnej do wykazania z odpowiednią mocą statystyczną przewagi ocenianych interwencji nad referencją (tzw. rozmycie efektu). Niemniej jednak, biorąc pod uwagę, że raportowana w literaturze oczekiwana mediana OS u pacjentów po niepowodzeniu antracyklin i ifosfamidu wynosi 6 mies.,

zarówno PZB, jak również TRBq3wk wydłużały w sposób znaczny całkowite przeżycie, które w tych grupach wynosiło 12,5 oraz 13,8 mies. odpowiednio. Różnice pomiędzy medianą OS w badaniu dla PZB oraz TRBq3wk można tłumaczyć wyższym stopniem zaawansowania choroby u pacjentów z badania PALETTE w porównaniu z populacją badania ET-743-STS-201, manifestujący się większym odsetkiem pacjentów z chorobą rozсіяną (100% vs 93%) oraz wyższym stopniem złośliwości (68% vs 58%). Dane literaturowe jednoznacznie wskazują, że wysoki stopień złośliwości histopatologicznej oraz obecność przerzutów stanowią niekorzystne czynniki rokownicze w odniesieniu do przeżycia całkowitego.[12],[65]

Porównanie bezpieczeństwa PZB i TRBq3wk było utrudnione z uwagi na brak wspólnej grupy referencyjnej oraz odmienny sposób prezentowania danych (AEs ogółem vs AEs związane z leczeniem). Niemniej jednak na podstawie wyników w grupach badanych można wnioskować, że TRBq3wk cechuje się większym niż PZB ryzykiem wystąpienia zaburzeń hepatologicznych (wzrost ALT, AST i bilirubiny), a także ryzykiem wystąpienia nudności (54% vs 75%), wymiotów (33% vs 44%), zaparć (16% vs 35%), gorączki (10% vs 25%) oraz bólów głowy (23% vs 28%). Analiza bezpieczeństwa na podstawie badań nRCT pozwala dodatkowo stwierdzić, że TRBq3wk cechuje się gorszym profilem działania w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zaburzeń hematologicznych, w tym leukopenii, trombocytopenii oraz neutropenii. Zgodnie z wynikami poszerzonej analizy bezpieczeństwa do typowych AEs dla PZB, ryzykiem których nie są obciążeni pacjenci leczeni TRB, co potwierdzone zostało w różnych doniesieniach literaturowych, zaliczana jest kardi toksyczność, która może być właściwie kontrolowana farmakologicznie. [66] Z kolei wyłącznie pacjenci stosujący TRB obciążeni są ryzykiem wystąpienia zjawiska rabdomiolizy mogącej zakończyć się zgonem. [56, 67, 68] Zgodnie z danymi z EMA, zareportowano ok. 5 przypadków (0,5%) nagłej rabdomiolizy zakończonej zgonem po zastosowaniu TRB. Dokładne podłoże tego zjawiska nie jest poznane, wiadomo jedynie że ma ono związek z leczeniem TRB.

Nie odnaleziono wiarygodnych opracowań wtórnych dla PZB, które umożliwiłyby porównanie wniosków z niniejszej analizy z wnioskami prezentowanymi przez innych autorów przeglądów systematycznych.

Podsumowując, PZB w świetle jakości dostępnych dowodów naukowych jest aktualnie jedyną cząsteczką o skuteczności w terapii drugiej linii zaawansowanego MTM, potwierdzonej w poprawnie zaprojektowanym badaniu III fazy. Efektywność leku potwierdzona została w różnorodnej, w ujęciu histopatologicznym, populacji, stając się tym samym jedyną dostępną opcją terapeutyczną dla większości pacjentów z zaawansowanym MTM. W grupie pacjentów z mięsakiem gładkokomórkowym stanowi natomiast pierwszą skuteczną alternatywę dla TRB, jedyne do tej pory dopuszczonego do obrotu leku w leczeniu MTM po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii. Zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem PZB nie pogarszały ogólnej jakości życia pacjentów, a w wielu przypadkach lek ten cechował się lepszym profilem bezpieczeństwa niż TRBq3wk, co oznacza, że ryzyko związane z jego stosowaniem nie przeważa nad korzyściami terapeutycznymi.

Tabela 47.
Wyniki przeszukania informacji zamieszczonych na stronach internetowych towarzystw naukowych zajmujących się tematyką mięsaków tkanek miękkich

Towarzystwo	Słowa kluczowe	Wyniki
American Society of Clinical Oncology (ASCO)^a	pazopanib AND sarcoma trabectedin AND sarcoma	pazopanib: 181 trabectedin: 339
European Society for Medical Oncology(ESMO)	pazopanib, trabectedin,	pazopanib: 27 trabectedin: 43
National Cancer Research Institute Sarcoma Clinical Studies Group(NCRI Sarcoma CSG)	pazopanib, trabectedin,	pazopanib: 1 trabectedin: 1
Scandinavian Sarcoma Group (SSG)	pazopanib, trabectedin,	pazopanib: 0 trabectedin: 0
Data przeszukania: 7 styczeń 2013		

15.2. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań włączonych do analizy klinicznej

15.2.1. Badania RCT

Tabela 48.
Charakterystyka badania PALETTE

PALETTE [41]				
Randomizowana, wielośrodkowa próba kliniczna fazy III dla porównania PZB vs BSC w terapii wybranych typów histologicznych zaawansowanego MTM				
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia		
<ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek: ≥ 18 lat 2. MTM w stadium rozsiałym i z progresją choroby wg kryteriów RECIST (v 1.0) na 6 mies. przed rozpoczęciem badania lub 12 mies. po leczeniu adjuwantowym 3. ≥ 1 wcześniejsza linia leczenia oparta na antracyklinach, łącznie maksymalnie 4 linie terapii systemowych w chorobie rozsiałej (w tym ≤ 2 schematy wielolekowe) 4. 0 lub 1 pkt w skali sprawności wg WHO 5. Brak przerzutów do centralnego układu nerwowego i do przestrzeni podpajęczynówkowej 6. Prawidłowe funkcjonowanie szpiku kostnego, nerek, wątroby 7. Prawidłowe funkcjonowanie układu krążenia (w tym w ciągu ostatnich 6 mies. brak: angioplastyki i stentowania zawału mięśnia sercowego, niestabilnej dusznicy bolesnej, pomostowania aortalno-więńcowego, choroby tętnic obwodowych, zastoinowej niewydolności serca klasy III lub IV w wywiadzie wg NYHA) 8. Ciśnienie tętnicze krwi $< 150/90$ mmHg z/bez premedykacji hipotensyjnej. Terapia antykoagulacyjna była dozwolona. 9. Stabilny stan pacjentów ze zdarzeniami zakrzepowo-zatorowymi przebytymi w ciągu ostatnich 6 mies., stosowanie leczenia przeciwzakrzepowe przez ≥ 6 tyg. było dozwolone. 		<ol style="list-style-type: none"> 1. Przebyty incydent naczyniowo-mózgowy, zatorowość płucna, nieleczone zakrzepica żył głębokich lub istotne klinicznie choroby układu żołądkowo-jelitowego w ciągu ostatnich 6 mies. 2. Czynne krwawienia o dowolnym umiejscowieniu, poważny zabieg chirurgiczny, trudności w gojeniu się ran lub nagły uraz na 28 dni przed rozpoczęciem badania 3. Wcześniejsze leczenie inhbitorami angiogenezy, czynnikiem wzrostu śródbłonna naczyniowego lub lekami ukierunkowanymi na oddziaływanie z receptorami tego czynnika, za wyjątkiem inhbitorów kinazy mTOR. 		
Kwalifikowane typy histologiczne		Wykluczane typy histologiczne		
<p>Mięśniakomięsak gładkokomórkowy, mięsak maziówkowy, fibroblastyczny MTM, fibrohistiocytarny MTM, złośliwy nowotwór osłonek nerwów obwodowych, guzy naczyniowe, złośliwy guz kłębk, i inne niesprecyzowane (NOS z wyjątkiem określonych w kryteriach wyłączenia)*</p>		<p>MTM komórek tłuszczowych, typ zarodkowy mięsaka prążkowanokomórkowego, chrzęstniakomięśniak, mięsak kościopochodny, mięsak Ewinga, pierwotny guz neuroektodermalny, GIST, włókniakomięsak skóry guzowaty, myofibroblastyczny guz zapalny, międzybłoniak złośliwy, mieszane złośliwe guzy macicy*</p>		
Oceniane punkty końcowe				
<p>I-rzędowy PK: Przeżycie wolne od progresji (PFS) Pozostałe PK: Przeżycie całkowite (OS), odpowiedź na leczenie wg RECIST (ORR), jakość życia (wg EORTC QLQ-C30 v. 3 oraz EQ5D), zdarzenia niepożądane (wg NCI CommonToxicityCriteria v.3) i zgony</p>				
Charakterystyka populacji				
Cecha populacji	PZB	BSC	Łącznie	Różnica między gr.
Liczba pacjentów	246	123	369	ND
Wiek w latach: mediana (zakres)	56,7 (20,1-83,7)	51,9 (18,8-78,6)	55,0 (18,8-83,7)	bd
Liczba mężczyzn: n (% pacjentów)	99 (40,2)	54 (43,9)	153 (41,4)	bd
Stopień zaawansowania	Rozsiana			
	246 (100)	123 (100)	369 (100)	ND

choroby: n (% pacjentów)	Lokalnie zaawansowana	0 (0)	0 (0)	0 (0)	ND
Stopień zaawansowania histologicznego: n (% pacjentów)	1 ^a	24 (9,8)	3 (2,4)	27 (7,3)	bd
	2	63 (25,6)	30 (24,4)	93 (25,2)	
	3	159 (64,6)	90 (73,2)	249 (67,5)	
Stan sprawności wg WHO: n (% pacjentów)	0	113 (45,9)	56 (45,5)	169 (45,8)	bd
	1	133 (54,1)	67 (54,5)	200 (54,2)	bd
Podgrupy wg typu histologicznego: n (% pacjentów)	LMS	109 (44,3)	49 (39,8)	158 (42,8)	bd
	SVS	25 (10,2)	13 (10,6)	38 (10,3)	
	Inne ^b	112 (45,5)	61 (49,6)	173 (46,9)	
Wcześniejsze linie leczenia w chorobie rozsianej (zakres)		0-4	0-4	0-4	ND
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	bd
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	bd
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
Interwencja i komparator					
Schemat badania	PZB (800 mg) vs PLC dodane do terapii podstawowej (BSC) Schemat 2:1; układ grup równoległych				
Interwencje	PZB w dawce 800 mg podawanej doustnie raz dziennie ^d lub PLC dodane do BSC				
Kointerwencje	Terapia przeciwzakrzepowa w przypadku stabilnych wyników badania krzepnięcia krwi, leki hipotensyjne				
Okres leczenia: mediana (zakres)	PZB: 16,4 (0-79) tyg.; BSC: 8,1 (1-52) tyg. ^e				
Okres obserwacji: mediana (IQR)	PZB: 14,9 (11-18,2) tyg.; BSC: 14,6 (11,3-19,7) tyg. ^f				
Metodyka					
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA				
Randomizacja	Prawidłowa: randomizacja metodą permutowanych bloków generowanych komputerowo, przy zastosowaniu interaktywnego systemu głosowego; stratyfikacja: liczba wcześniejszych terapii (0-1 vs ≥2) oraz stan sprawności wg WHO (0 vs 1)				
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe				
Zaślepienie	Potrójne: Prawidłowe				
Utrata z badania (%)	PZB: 221/239 (92%) vs BSC: 122/123 (99%) Przyczyny opisane prawidłowo				
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority				

Metoda analizy wyników	Skuteczność: ITT; Bezpieczeństwo: mITT (w odniesieniu do pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku)
Ocena w skali Jadad	5/5pkt.
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (międzynarodowe)
Sponsor badania	GlaxoSmithKline; EORTC

* rozpoznanie histopatologiczne poddawane weryfikacji centralnej

MD – choroba rozsiana;

NYHA-Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. *New York Heart Association*)

a) niski stopień zaawansowania histopatologicznego włączano pod warunkiem potwierdzonej progresji choroby

b) heterogenna grupa wszystkich pozostałych typów histologicznych z badania

c) [redacted]

d) z możliwością modyfikacji dawki w przypadku wystąpienia działań niepożądanych

e) leczenie kontynuowano do momentu progresji choroby, wystąpienia nieakceptowalnych działań niepożądanych, wycofania zgody na dalszy udział w badaniu lub zgonu pacjenta (wg wytycznych NCI 2000)

f) okres zakończenia gromadzenia danych; okres obserwacji trwał do momentu, kiedy u ≥ 274 pacjentów zostanie zaobserwowana progresja choroby lub kiedy u ≥ 195 pacjentów nastąpi zgon

Tabela 49.

Charakterystyka badania ET-743-STS-201

ET-743-STS-201[45]					
Randomizowana, wieloośrodkowa próba kliniczna fazy II dla porównania TRB 1,5 mg/m ² q3wk 24-godz.vsTRB0,58 mg/m ² qwk 3-godz. w terapii wybranych typów histologicznych MTM					
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia			
1. Wiek: ≥ 18 lat		1. ≥ 2 wcześniejsze schematy terapii cytostaticznej (z wykluczeniem terapii adjuwantowej zakończonej >18 mies. wcześniej)			
2. Potwierdzony histologicznie tłuszczakomięsak lub mięsak gładkokomórkowy w stadium nieoperacyjnym i/lub przerzutowym w trakcie nawrotu lub progresji		2. Zakończenie wcześniejszych systemowych terapii cytostaticznych lub radioterapii w okresie <4 tyg.			
3. Choroba mierzalna wg kryteriów RECIST;		3. Stwierdzone w wywiadzie nowotwory złośliwe na przestrzeni ostatnich 5 lat (z wyjątkiem raka drobnokomórkowego lub właściwie kontrolowanego raka szyjki macicy <i>in situ</i>)			
4. Wcześniejsza terapia składająca się przynajmniej z antracyklin i ifosfamidu (w skojarzeniu lub sekwencyjnie)		4. Niestabilny stan układu krążenia: zawał mięśnia sercowego w poprzednim roku, niekontrolowane nadciśnienie tętnicze lub arytmia			
5. W przypadku stwierdzonych powikłań po wcześniejszej chemioterapii konieczność poprawy stanu zdrowia ocenianego wg kryteriów NCI do stopnia ≤ 1		5. Czynne wirusowe zapalenie wątroby lub przewlekła choroba wątroby lub inna czynna infekcja			
6. Prawidłowe funkcjonowanie nerek oraz wątroby; prawidłowe wyniki badań hematologicznych		6. Przerzuty do centralnego układu nerwowego			
7. Stan sprawności wg ECOG od 0 do 1		7. Neuropatia obwodowa ≥ 2 stopnia			
		8. Kobiety w ciąży lub karmiące i niestosujące odpowiedniej metody antykoncepcji			
Kwalifikowane typy histologiczne		Wykluczane typy histologiczne			
<i>Tłuszczakomięsak Mięsak gładkokomórkowy</i>		<i>Wszystkie pozostałe typy histologiczne inne niż określone w kryteriach włączenia</i>			
Oceniane punkty końcowe					
I-rzędowy PK: Czas do wystąpienia progresji lub zgonu (TTP)					
Pozostałe PK: Przeżycie wolne od progresji (PFS)przeżycie całkowite (OS)obiektywna odpowiedź na leczenie wg RECIST (ORR), czas trwania odpowiedzi na leczenie wg RECIST (TTR), zdarzenia niepożądane (wg NCI Common Toxicity Criteria v.2) i zgony					
Charakterystyka populacji					
Cecha populacji	TRBq3wk	TRBqwk	Łącznie	Różnica między gr.	
Liczba pacjentów	136	134	270	ND	
Wiek w latach: mediana (zakres)	53 (20-80)	54 (23-77)	53 (20-80)	0,5578	
Odsetek mężczyzn: n (% pacjentów)	44 (32,4)	56 (41,8)	100 (37,0)	0,997	
Stopień zaawansowania	Rozsiana	122 (89,7)	129 (96,3)	251 (93,0)	NS

choroby: n (% pacjentów)	Lokalnie zaawansowana	13 (9,6)	4 (3,0)	17 (6,3)		
Stopień zaawansowania histologicznego: n (% pacjentów)	A^a	1-2	49 (36,0)	44 (33,0)	93 (34,4)	
			47 (40,0)	46 (39,0)	94 (39,4)	
	A^a	3	73 (54,0)	83 (62,0)	156 (57,8)	0,4007
			70 (60,0)	73 (61,0)	143 (60,6)	
Stan sprawności wg ECOG: n (% pacjentów)	0	70 (51,5)	67 (50,0)	137 (50,7)	0,8063	
	1	66 (48,5)	67 (50,0)	133 (49,2)		
Podgrupy wg typu histologicznego: n (% pacjentów)	A	LMS	92 (67,6)	85 (63,4)	177 (65,6)	0,4399
		LPS	44 (32,4)	49 (36,6)	93 (34,4)	
	B	LMS	72 (52,9)	66 (49,3)	138 (51,1)	NS
		LPS	30 (22,1)	45 (33,6)	75 (27,8)	
		Inny^b	15 (11,0)	8 (6,0)	23 (8,5)	
Liczba wcześniejszych linii w chorobie zaawansowanej: mediana (zakres)		1 (0-5)	1 (0-6)	1 (0-6)		
Wcześniejsza chemioterapia^c: n (% pacjentów)	1 linia	136 (100)	134 (100)	270 (100)	NS	
	≥2 linia	85 (62,5)	88 (65,7)	173 (64,1)		
Wcześniejsze terapie: n (% pacjentów)	ANT	136 (100)	134 (100)	270 (100)	NS	
	IFD	bd	bd	268 (99,3)		
	GEM	bd	bd	86 (31,9)		
	DCL	bd	bd	65 (24,1)		
	DKB	bd	bd	55 (20,4)		
Interwencja i komparator						
Schemat badania	TRBq3wk (1,5 mg/m²) vs TRBqwk (0,58 mg/m²) Schemat 1:1; układ grup równoległych z warunkową możliwością przejścia krzyżowego w momencie wystąpienie progresji choroby					
Interwencje	<ol style="list-style-type: none"> TRB 1,5 mg q3wk 24-h: TRB w dawce 1,5 mg/m² dostarczanej w ciągłym wlewie dożylnym trwającym 24-godz. Podawana raz na cykl trwający 3 tyg. TRB 0,58 mg qwk 3-h: TRB w dawce 0,58mg/m² dostarczanej w ciągłym wlewie dożylnym trwającym 3-godz. Podawana 3 razy w trakcie cyklu trwającego 4 tyg. (tj. raz na tydz. w trakcie pierwszych 3 tyg.). <p><u>Dopuszczano możliwość redukcja dawki (z 1,5 mg/m² do 1,2 mg/m² następnie do 1 mg/m² oraz z 0,58mg/m² do 0,49 mg/m², następnie do 0,40 mg/m²)^c</u></p>					
Kointerwencje	Środki przeciwwymiotne (deksametazon 20 mg w podaniu dożylnym) na 30 min. przed TRB; krwiotwórcze czynniki wzrostu (z wyjątkiem zastosowań profilaktycznych) i leki stymulujące erytropoezę					
Okres leczenia (mediana)	TRBq3wk: 15 (3-111) tyg. vs TRBqwk: 6 (3-63) tyg. ^d					
Okres obserwacji	bd					
Metodyka						
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA					
Randomizacja	Prawidłowa: randomizacja metodą permutowanych bloków; stratyfikacja: stan sprawności wg ECOG (0 vs 1)					
Ukrycie kodu alokacji	Niejasne					

Zaślepienie	Brak ; zaślepiena ocena wyników
Utrata z badania (%)	TRBq3wk (1,5 mg/m ²): 122/136 (90%) vs TRBqwk (0,58 mg/m ²):130/134 (97%) Przyczyny opisane prawidłowo
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Non-equivalency</i>
Metoda analizy wyników	Skuteczność: ITT; Bezpieczeństwo: mITT (w odniesieniu do pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku)
Ocena w skali Jadad	3/5
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (międzynarodowe)
Sponsor badania	Pharma Mar S.A. oraz inne prywatne, niekomercyjne źródła finansowania

A – w ocenie badaczy; **B** – w ocenie centralnej

a) dane 34 pacjentów (12,6%) były niedostępne;

b) brak danych dotyczących typów histologicznych

c) w przypadku wystąpienia określonych powikłań (hematologicznych, hepatologicznych lub innych w stopniu toksyczności 3 lub 4 wg NCI)

d) w badaniu podano informację, że dane zbierano od momentu randomizacji (12 maja 2003) do 31 maja 2006 w przypadku analizy progresji choroby (TTP) oraz 23 kwietnia 2008 w przypadku analizy przeżycia (OS)

e) z uwzględnieniem terapii adjuwantowej/neoadjuwantowej

15.2.2. Badania nRCT

Tabela 50.

Charakterystyka badania Sleijffer 2009

Sleijffer 2009	
Nierandomizowane, prospektywne, wieloośrodkowe badanie bez grupy kontrolnej II fazy	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek: ≥ 18 lat 2. MTM w wysokim lub średnim stopniu zaawansowania, nieresekcyjny i niekwalifikujący się do radioterapii 3. ≤ 1 wcześniejsza linia chemioterapii wielolekowej lub ≤ 2 linie monoterapii 4. Choroba mierzalna wg RECIST 5. Udokumentowana progresja wg RECIST w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem do badania 6. 0 lub 1 pkt w skali sprawności wg WHO 7. Prawidłowe funkcjonowanie szpiku kostnego, nerek, wątroby i serca 8. Ciśnienie krwi prawidłowo kontrolowane ($\leq 150/90$ mmHg) mierzone w 3 różnych dniach 	x
Kwalifikowane typy histologiczne	Wykluczane typy histologiczne
<i>Mięsak adipocytarny, mięsak gładkokomórkowy, mięsak maziówkowy o nieznannej histogenezie, mięsak fibroblastyczny, mięsak fibriohistocytarny, mięsak naczyńniowy, mięsak o niepewnej histogenezie, złośliwy guz z osłonek nerwów obwodowych, złośliwy ograniczony włóknisty guz, niewymienione niezróżnicowane mięsaki</i>	<i>Mięsak prążkowany komórkowy, chrząstniakomięsak, mięsak kościopochodny, GIST, włókniakomięsak guzowaty skóry, mięsak Ewinga/prymitywne guzy neuroektodermalne, zapalne guzy miofibroblastyczne, złośliwy międzybłoniak</i>
Oceniane punkty końcowe	
I-rzędowy PK: PFR wg RECIST w 12 tygodniu od pierwszego podania leku	
Pozostałe PK: Przeżycie wolne od progresji (PFS), odpowiedź na leczenie (ORR), czas trwania odpowiedzi, przeżycie całkowite (OS), zdarzenia niepożądane (wg NCI Common Terminology Criteria of Adverse Events v.3)	
Charakterystyka populacji	Interwencja
Liczba pacjentów	Interwencja PZB w dawce 800 mg/ dobę w jednorazowym podaniu doustnym
Wiek w latach: mediana (zakres)	
	142
	51,4 (18,5–79,3)

Odsetek mężczyzn: n (% pacjentów)	71 (50)			
Stopień zaawansowania choroby: n (% pacjentów)	Rozsiana	bd		
	Lokalnie zaawansowana	bd		
Stopień zaawansowania histologicznego: n (% pacjentów)	1	7 (4,9)	Kointerwencje	Leki kontrolujące nadciśnienie u pacjentów z ciśnieniem 150/90 mmHg w trzech kolejnych pomiarach
	2–3	132(93)		
Stan sprawności wg WHO: n (% pacjentów)	0	72 (50,7)	Okres leczenia: mediana (zakres)	Do momentu wystąpienia progresji lub przerwania leczenia z innych przyczyn, takich jak: nieakceptowalny poziom toksyczności lub wycofanie zgody
	1	70 (49,3)		
Podgrupy wg typu histologicznego: n (% pacjentów)	LMS	42 (29,6)	Okres obserwacji: mediana	667 dni*
	SVS	38 (26,8)		
	LIP	19 (13,4)		
	Inne	43 (30,3)		
Liczba wcześniejszych linii w chorobie zaawansowanej	≤2			
Wcześniejsza chemioterapia^e: n (% pacjentów)	1 linia	140 (98,6)		
	≥2 linia	bd		
Wcześniejsze terapie: n (% pacjentów)	ANT	bd	Okres obserwacji: mediana	667 dni*
	IFD	bd		
	GEM	bd		
	DCL	bd		
	DKB	bd		
Metodyka				
Typ i podtyp badania wg AOTM	IVA			
Ocena wg kryteriów NICE	7/8			
Testowana hipoteza wyjściowa	ND			
Metoda analizy wyników	Skuteczność: mITT^a; Bezpieczeństwo: ITT			
Utrata z badania (%)	130/142 (91) w tym 112/142 (79) progresja choroby Przyczyny opisane prawidłowo			
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Wielka Brytania, Francja, Holandia, Belgia, Węgry)			
Sponsor badania	GlaxoSmith Kline			

* mediana okresu obserwacji dla skuteczności

a) uwzględniająca pacjentów z centralnie potwierdzonymi typami MTM spełniającymi kryteria włączenia oraz z chorobą mierzalną (n = 138)

Tabela 51.
Charakterystyka badania Garcia-Carbonero 2004

Garcia-Carbonero 2004			
Nierandomizowane, prospektywne, wielośrodkowe badanie bez grupy kontrolnej II fazy			
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	
1. Wiek: ≥ 18 lat 2. MTM w stadium nawrotowym lub rozsiałym 3. ≤ 2 wcześniejsza linie chemioterapii w chorobie zaawansowanej (mono lub wielolekowej) 4. ≥ 3 mies. oczekiwanej dalszej długości życia 5. Prawidłowe funkcjonowanie szpiku kostnego, nerek, wątroby 6. Obecność zmian mierzalnych wcześniej nienaświetlanych 7. ≥ 4 tyg. od ostatniego poważnego zabiegu chirurgicznego i/lub ostatniej terapii w chorobie nowotworowej (chemioterapii, radioterapii, terapii immunomodulującej) ^a 8. Ustąpienie wszystkich działań niepożądanych wywołanych uprzednią terapią 9. Stan sprawności wg ECOG od 0 do 1		1. Stwierdzone w wywiadzie inne nowotwory (nie dotyczy raka podstawnomórkowego lub właściwie kontrolowanego raka szyjki macicy <i>in situ</i>) 2. Stwierdzone w wywiadzie inne poważne i nieuleczalne choroby, w tym psychiatryczny 3. Przerzuty do centralnego układu nerwowego i do przestrzeni podpajęczynówkowej	
Kwalifikowane typy histologiczne		Wykluczane typy histologiczne	
<i>Mięśniakomięsak gładkomórkowy, tłuszczakomięsak, mięsak maziówkowy, mięsaka osłonek nerwów obwodowych, inne poza określonymi w wkluczeniach</i>		<i>GIST, mięsak prążkowanokomórkowy, miesak kościopochodny, mięsakorak, mięsak Kaposiego, złośliwy międzybłonia</i>	
Oceniane punkty końcowe			
I-rzędowy PK: Odpowiedź na leczenie (wg WHO)			
Pozostałe PK: Czas trwania odpowiedzi na leczenie, przeżycie całkowite (OS), Czas do wystąpienia progresji lub zgonu (TTP), zdarzenia niepożądane (wg NCI Common Terminology Criteria of Adverse Events v.2)			
Charakterystyka populacji		Interwencja	
Liczba pacjentów		36	
Wiek w latach: mediana (zakres)		48 (19–68)	
Odsetek mężczyzn: n (% pacjentów)		14 (39)	
Stopień zaawansowania choroby: n (% pacjentów)	Rozsiana	BD	
	Lokalnie zaawansowana	BD	
Stopień zaawansowania histologicznego: n (% pacjentów)	1	2 (6)	
	2–3	20 (55)	
Stan sprawności wg ECOG: n (% pacjentów)	0	21 (58)	
	1	15 (42)	
Podgrupy wg typu histologicznego: n (% pacjentów)	LMS	13 (36)	
	SVS	6 (17)	
	LIP	10 (28)	
Liczba wcześniejszych linii w chorobie zaawansowanej	Inne	7 (18)	
	≥ 3		
Wcześniejsza	1 linia	16 (44)	
		Interwencja TRBq3wk: TRB w dawce 1,5 mg/m ² dostarczanej w ciągłym wlewie dożylnym trwającym 24-godz. podawana raz na cykl trwający 3 tyg.	
		Kointerwencje Środki przeciwwymiotne (deksametazon 10 mg doustnie bądź dożylnie, ondansetron 24 mg doustnie bądź dożylnie)	
		Okres leczenia: mediana (zakres) Do momentu wystąpienia progresji lub przerwania z innych przyczyn, takich jak: nieakceptowalny poziom toksyczności, wycofanie zgody lub decyzji lekarza o zmianie sposobu leczenia; także po osiągnięciu całkowitej odpowiedzi na leczenie	
		6 tyg. (3–63 tyg.)	

chemioterapia^e: n (% pacjentów)	≥2 linia	20 (56)		
Wcześniejsze terapie: n (% pacjentów)	ANT	36 (100)	Okres obserwacji: mediana	36,8 mies. (2,1–44,1 mies.)
	IFD	30 (83)		
	GEM	bd		
	DCL	bd		
	DKB	bd		
Metodyka				
Typ i podtyp badania wg AOTM				IVA
Ocena wg kryteriów NICE				7/8
Testowana hipoteza wyjściowa				ND
Metoda analizy wyników				ITT
Utrata z badania (%)	36/36 (100) w tym 31/36 (86,11) progresja choroby Przyczyny opisane prawidłowo			
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (USA)			
Sponsor badania	Grant Ministerstwa Edukacji i Kultury w Hiszpanii; PharmaMar SA			

a) 6 tyg. jeżeli terapia uwzględniała stosowanie mitomicyny lub nitromocznika

Tabela 52.
Charakterystyka badania Le Cesne 2005

Le Cesne 2005			
Nierandomizowane, prospektywne, wieloośrodkowe badanie bez grupy kontrolnej II fazy			
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	
1. Wiek: ≥18 lat		1. Stwierdzone w wywiadzie nowotwory (z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego lub właściwie kontrolowanego raka szyjki macicy <i>in situ</i>)	
2. MTM w stadium rozsiałym lub nieoperacyjny nawrót miejscowy		2. Poważna choroba sercowo-naczyniowa	
3. Stan sprawności wg WHO 0 lub 1 pkt		3. Inne, jednoczesowe terapie w chorobie nowotworowej	
4. Potwierdzona progresja choroby			
5. ≤1 wcześniejsza linia chemioterapii wielolekowej lub 2 linie monoterapii, zakończonych ≤4 tyg. przed rozpoczęciem badania			
6. Brak przerzutów do centralnego układu nerwowego			
7. Prawidłowe funkcjonowanie szpiku kostnego, nerek, wątroby			
8. Obecność zmian mierzalnych wcześniej nienaświetlanych			
Kwalifikowane typy histologiczne		Wykluczane typy histologiczne	
Mięśniakomięsak gładkomórkowy, mięsak maziówkowy, tłuszczakomięsak, fibrohistiocytarny MTM, MTM ukł. nerwowego, naczyniakomięsak, mięsak prążkowanokomórkowy włókniakomięsak, mięsak niezróżnicowany, inaczej niesprecyzowane		Złośliwy międzybłoniak, chrzęstniakomiesak, nerwiak płodowy, mięsak kościopochodny, mięsak Ewinga, typ zarodkowy mięsaka prążkowanokomórkowego, włókniakomięsak skóry guzowaty	
Oceniane punkty końcowe			
I-rzędowy PK: Odpowiedź na leczenie (wg WHO)			
Pozostałe PK: Czas trwania odpowiedzi na leczenie, przeżycie całkowite (OS), Czas do wystąpienia progresji lub zgonu (TTP), zdarzenia niepożądane (wg NCI Common Terminology Criteria of Adverse Events v.2)			
Charakterystyka populacji		Interwencja	
Liczba pacjentów	104	Interwencja	TRBq3wk:

Wiek w latach: mediana (zakres)	53 (18-92)			TRB w dawce 1,5 mg/m ² dostarczanej w ciągłym wlewie dożylnym trwającym 24-godz. Podawana raz na cykl trwający 3 tyg.
Odsetek mężczyzn: n (% pacjentów)	53 (51)			
Stopień zaawansowania choroby: n (% pacjentów)	Rozsiana	72 (70)		
	Lokalnie zaawansowana	32 (31)		
Stopień zaawansowania histologicznego: n (% pacjentów)	1	10 (10)	Kointerwencje	Środki przeciwwymiotne (ondansetron, granisetron, kortykosteroidy, metoclopramidum)
	2-3	94 (90)		
Stan sprawności wg WHO: n (% pacjentów)	0	38 (36,5)	Okres leczenia: mediana (zakres)	9 tyg. (3-54 tyg)
	1	66 (63,5)		
Podgrupy wg typu histologicznego: n (% pacjentów)	LMS	43 (41)	Okres obserwacji: mediana	34 mies.
	SVS	18 (17,3)		
	LIP	10 (9,6)		
	Inne	33 (32,1)		
Liczba wcześniejszych linii w chorobie zaawansowanej		≥3		
Wcześniejsza chemioterapia^a: n (% pacjentów)	1 linia	104 (100)		
	≥2 linia	26 (25)		
Wcześniejsze terapie: n (% pacjentów)	ANT	bd	Okres obserwacji: mediana	34 mies.
	IFD	bd		
	GEM	bd		
	DCL	bd		
	DKB	bd		
Metodyka				
Typ i podtyp badania wg AOTM	IVA			
Ocena wg kryteriów NICE	6/8			
Testowana hipoteza wyjściowa	ND			
Metoda analizy wyników	Skuteczność: ITT; Bezpieczeństwo: mITT^a			
Utrata z badania (%)	80/104 (77%), tym 63 (60%) z powodu progresji Przyczyny opisano prawidłowo			
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Europa)			
Sponsor badania	PharmaMar SA			

a) uwzględniająca pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku

Tabela 53.
Charakterystyka badania Yovine 2004

Yovine 2004	
Nierandomizowane, prospektywne, wieloośrodkowe badanie bez grupy kontrolnej II fazy	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia

1. Wiek: ≥ 18 lat
 2. MTM w stadium lokalnie zaawansowanym lub rozsiałym
 3. ≥ 1 wcześniejsza linia chemioterapii (jedno lub wielolekowej)
 4. Prawidłowe funkcjonowanie szpiku kostnego, nerek, wątroby
 5. Obecność zmian mierzalnych potwierdzonych w ciągu 4 tyg. przed badaniem
 6. Potwierdzona progresja choroby na ≤ 6 tyg. przed badaniem
 7. Ustąpienie wszystkich działań niepożądanych wywołanych uprzednią terapią
 8. Stan sprawności wg WHO 0 do 1 pkt.
1. Stwierdzone w wywiadzie nowotwory (z wyjątkiem raka nieczerniakowego skóry lub usuniętego raka szyjki macicy *in situ*)
 2. Stosowanie innych chemioterapii w ciągu 4 tyg. przed badaniem
 3. Udział w innym badaniu klinicznym w ciągu 30 dni przed rozpoczęciem badania
 4. Przerzuty do centralnego układu nerwowego i do przestrzeni podpajęczynówkowej
 5. Przerzuty zajmujące $> 50\%$ wątroby lub obecność innych poważnych stanów klinicznych

Kwalifikowane typy histologiczne	Wykluczane typy histologiczne
Mięśniakomięsak gładkomórkowy, tłuszczakomięsak, GIST, mięsak maziówkowy, mięsaki histocytarne, włókniakomięsak oraz inaczej niesprecyzowane	x

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK: Odpowiedź na leczenie (wg WHO)

Pozostałe PK: Przeżycie wolne od progresji (PFS), przeżycie całkowite (OS), czas trwania odpowiedzi na leczenie, zdarzenia niepożądane (wg NCI Common Toxicity Criteria v.2) i zgony

Charakterystyka populacji		Interwencja	
Liczba pacjentów	54		
Wiek w latach: mediana (zakres)	48 (22-71)		
Odsetek mężczyzn: n (% pacjentów)	24 (44)	Interwencja	TRBq3wk: TRB w dawce 1,5 mg/m ² dostarczanej w ciągłym wlewie dożylnym trwającym 24-godz. podawana raz na cykl trwający 3 tyg.
Stopień zaawansowania choroby: n (% pacjentów)	Rozsiana	54 (100)	
	Lokalnie zaawansowana	0 (0)	
Stopień zaawansowania histologicznego: n (% pacjentów)	1	bd	
	2-3	bd	
Stan sprawności wg ECOG: n (% pacjentów)	0	26 (48)	Kointerwencje (środki przeciwwymiotne (blokery 3-hydrotryptaminy, kortykosteroidy, metoclopramidum))
	1	28 (52)	
Podgrupy wg typu histologicznego: n (% pacjentów)	LMS	22 (41)	Okres leczenia: mediana (zakres) Do momentu wystąpienia częściowej odpowiedzi na leczenie lub przerwania z innych przyczyn, takich jak: nieakceptowalny poziom toksyczności, wycofanie zgody lub decyzji lekarza o zmianie sposobu leczenia
	SVS	3 (6)	
	LIP	6 (11)	
	Inne	23 (42)	
Liczba wcześniejszych linii w chorobie zaawansowanej: mediana (zakres)		2 (1-6)	
Wcześniejsza chemioterapia^e: n (% pacjentów)	1 linia	100 (54)	
	≥ 2 linia	28 (52)	
Wcześniejsze terapie: n (% pacjentów)	ANT	53 (98)	Okres obserwacji: mediana (zakres) 26 mies. (15,3-38,9)
	IFD	50 (93) ^b	
	GEM	bd	
	DCL	bd	

	DKB	bd
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTM	IVA	
Ocena wg kryteriów NICE	7/8	
Testowana hipoteza wyjściowa	ND	
Metoda analizy wyników	Skuteczność: mITT ^a ; Bezpieczeństwo: ITT	
Utrata z badania (%)	bd, 72% z powodu progresji, 2% z powodu AEs Przyczyny opisano niejasno	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Francja)	
Sponsor badania	PharmaMar SA	

a)uwzględniająca wszystkich pacjentów, za wyjątkiem pacjentów, którzy zostali utraceni z badania z powodu toksyczności (N = 52)

b) dotyczy ogółem leków alkilujących, w tym cyklofosfamidu

15.3. Badania wykluczone z analizy

Tabela 54.
Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia

Lp.	Autor i rok [ref]	Obszar niezgodności	Szczegóły
1.	Abraham 2007 [69]	Interwencja/Metodyka	Brak informacji o linii leczenia. Analiza sposobu postępowania z pacjentami leczonymi w ośrodku, brak analizy wyników z rozbiorem na rodzaj interwencji.
2.	Adam 2012 [70]	Populacja	Pacjenci z mięsakami, brak danych dotyczących typów mięsaków. Brak danych demograficznych dotyczących wieku
3.	Adam 2012 [71]	Populacja	Populacja azjatycka
4.	Atzinger 1982 [72]	Populacja/Interwencja	Brak informacji o wcześniejszym leczeniu chemioterapią. W trakcie badania tylko 2 pacjentów otrzymywało leczenie.
5.	Baer 1994 [73]	Metodyka	Opis przypadku
6.	Banerjee 2011 [74]	Typ publikacji	Publikacja w formie abstraktu
7.	Baruah 1988 [75]	Populacja/Interwencja	Zbyt mała liczebność próby leczonej wcześniej chemioterapią (N = 8)
8.	Becher 1985 [76]	Typ publikacji	Praca pogładowa
9.	Benjamin 1987 [77]	Typ publikacji	Praca pogładowa
10.	Benjamin 1998 [78]	Typ publikacji	Praca pogładowa
11.	Benjamin 2006 [79]	Typ publikacji	Publikacja w formie wywiadu
12.	Benoit 2005 [80]	Populacja/Interwencja	Populacja mieszana pod względem stopnia zaawansowania choroby, brak podziału na rodzaj stosowanej chemioterapii
13.	Bernstein-Molho 2010 [81]	Populacja	Zbyt mała liczebność próby (N < 10) dla ocenianych interwencji
14.	Blay 2003 [82]	Populacja/Interwencja	Pacjenci nieleczeni wcześniej chemioterapią. Oceniane wyłączenie schematy oparte na antracyklinach.
15.	Blay 2009 [83]	Populacja	Niejasna informacja z zakresu typu mięsaka. Prawdopodobnie prezentowane wyniki dotyczą populacji GIST.
16.	Blay 2010 [84]	Populacja	Populacja mieszana pod względem typów nowotworów. Brak podziału na typy.

Lp.	Autor i rok [ref]	Obszar niezgodności	Szczegóły
17.	Brain 2002 [85]	Metodyka	Opracowanie wtórne
18.	Bramwell 2012 [86]	Typ publikacji	Komentarz poglądowy.
19.	Brennan 2010 [87]	Populacja	Wiek pacjentów od 0,2–20 lat. Brak podgrupy pacjentów dorosłych.
20.	Budach 1996 [88]	Typ publikacji	Komentarz poglądowy
21.	Butini 1981 [89]	Język publikacji	Publ kacja w języku hiszpańskim
22.	CAMUH 2010 [90]	Typ publikacji	Opracowanie wtórne
23.	Canter 2007 [91]	Interwencja	Brak podziały wyn ków z uwagi na rodzaj stosowanych leków.
24.	Cany 1992 [92]	Interwencja	Brak ocenianych interwencji. Schematy lekowe zawierające antracykliny lub połączenia nieocenianych interwencji.
25.	Casado 1998 [93]	Język publikacji	Publ kacja w języku hiszpańskim
26.	Celyk 2002 [94]	Metodyka	Opis przypadku
27.	Chahine 2011 [95]	Populacja	Brak wystarczających danych demograficznych, w tym wieku oraz typów histologicznych.
28.	Chauveinc 1999 [96]	Populacja	Pacjenci z chorobą niezaawansowaną (90%)
29.	Chiappa 2004 [97]	Populacja	Populacja mieszana pod względem wcześniejszego leczenia. W grupie pacjentów leczonych uwzględniania operacja, radioterapia oraz chemioterapia bez podziału na rodzaj interwencji.
30.	Chu 2010 [98]	Interwencja	Trabektedyna w dawce niezgodnej z rejestracją (0,525-0,775 mg/m ² we wlewie 3-godzinny)
31.	Cioffi 2009 [99]	Metodyka	Cel badania. Analiza bezpieczeństwa w fazie postmarketingowej.
32.	Clark 2005 [100]	Typ publikacji	Praca poglądowa
33.	Cody 1981 [101]	Populacja	Wiek pacjentów od 2–85 lat. Brak podgrupy pacjentów dorosłych.
34.	Colwell 2002 [102]	Metodyka	Opis trzech przypadków.
35.	Deeks 2012 [103]	Typ publikacji	Przegląd niespełniający kryteriów systematyczności
36.	Delalogue 2001 [104]	Populacja	Populacja mieszana pod względem typów mięsaka (MTM, kości oraz GIST). Brak analizy w podgrupach.
37.	Delepine 1986 [105]	Metodyka	Opis przypadku
38.	Delepine 1987 [106]	Populacja/Interwencja	Zbyt mała liczebność próby (N = 6). Wszyscy leczeni schematem opartym na antracyklinach
39.	Delepine 1989 [107]	Typ publikacji	Praca poglądowa
40.	Demetri 2002 [108]	Typ publikacji	Opracowanie wtórne danych z badań klinicznych.
41.	Demetri 2009 [45]	Typ publikacji	Opracowanie wtórne danych z badań klinicznych.
42.	Demetri 2010 [109]	Populacja	Pacjenci w wieku od 14 r.ż
43.	Deniaud-Alexandre 2001 [110]	Populacja	Populacja w stadium niezaawansowanym (90%), 30% stanowili pacjenci z mięsakerakiem. Brak analizy w podgrupach.
44.	Dietrich 1993 [111]	Typ publikacji	Praca poglądowa
45.	Dileo 2010 [112]	Populacja	Brak dokładnych danych umożliwiających ocenę odsetka pacjentów wcześniej leczonych
46.	Dileo 2010 [112]	Typ publikacji	Publikacja w formie abstraktu

Lp.	Autor i rok [ref]	Obszar niezgodności	Szczegóły
47.	Doutre 1988 [113]	Populacja/Interwencja	Zbyt mała liczebność próby (N = 8). Brak ocenianej interwencji. Schemat opierający się na antracyklinach.
48.	Ducarme 2006 [114]	Metodyka	Opis przypadku. List do redakcji.
49.	Dunkel 1998 [115]	Populacja/Interwencja	Brak ocenianej interwencji. Schematy terapeutyczne nie będące przedmiotem analizy.
50.	Eilber 2003 [116]	Interwencja	Brak ocenianej interwencji. Schemat leczenia oparty na antracyklinach.
51.	Endo 2012 [117]	Typ publikacji	List do redakcji
52.	Fayette 2007 [118]	Metodyka	Brak wyn ków z podziałem na rodzaj stosowanej interwencji.
53.	Fayette 2010 [119]	Populacja	Populacja mieszana pod względem typów nowotworów (13% pacjentów z mięsakiem kości i mięsakiem Ewinga) ;brak wyn ków z podziałem ze względu na typ histologiczny MTM.
54.	Ferrari 2004 [120]	Interwencja	Brak informacji o rodzaju stosowanej interwencji.
55.	Fetterly 2008 [121]	Typ publikacji	Opracowanie wtórne
56.	Forouzesh 2009 [122]	Interwencja	Trabectedyna w dawce niezgodnej z rejestracją (0,46-0,80 mg/m ² przy wlewie 1 godz. lub 0,30-0,65 mg/m ² we wlewie 3-godz.)
57.	Frankel 1992 [123]	Metodyka	Opis przypadku
58.	Geller 2004 [124]	Interwencja	Brak informacji o rodzaju stosowanej interwencji.
59.	Gerner 1975 [125]	Populacja	Pacjenci w wieku od 10–78 lat. Brak podgrupy pacjentów dorosłych.
60.	Gronchi 2011 [126]	Populacja	Pacjenci z chorobą w stadium operowalnym
61.	Grosso 2006 [127]	Interwencja	Trabectedyna podawana w różnych schematach, w tym niezgodnych ze wskazaniem. Brak analizy w podgrupach.
62.	Grosso 2007 [128]	Populacja	Niezgodny typ histologiczny (tłuszczakomięsak)
63.	Grosso 2009 [129]	Populacja	Niezgodny typ histologiczny (tłuszczakomięsak)
64.	Guterman 1976 [130]	Typ publikacji	Praca pogładowa
65.	Heath 2010 [131]	Populacja	Populacja mieszana pod względem typów nowotworów, tylko 1 pacjent z MTM
66.	Heudel 2012 [132]	Typ publikacji	Praca pogładowa
67.	Heidenreich 1987 [133]	Język publikacji	Publ kacja w języku hiszpańskim
68.	Holczyk 2011 [134]	Typ publikacji	Publikacja w formie abstraktu
69.	Hossfeld 1983 [135]	Interwencja	Brak ocenianych interwencji. Schematy oparte na antracyklinach.
70.	Hurwitz 2009 [136]	Populacja	Populacja mieszana pod względem typów nowotworów, w tym jedynie 6 pacjentów z MTM
71.	Ippoloto 1993 [137]	Metodyka	Opis przypadku
72.	Johnstone 1994 [138]	Populacja/Interwencja	Populacja w wieku 4-26 lat. Brak interwencji stanowiących przedmiot analizy.
73.	Jones 2011 [139]	Populacja	Populacja mieszana pod względem typów mięsaka (kości, tkanek miękkich, GIST). Wiek od 12 r.ż. Brak analizy w podgrupach.
74.	Judson 2004 [140]	Typ publikacji	Praca pogładowa
75.	Judson 2010 [141]	Typ publikacji	Opracowanie wtórne wyników badań klinicznych.

Lp.	Autor i rok [ref]	Obszar niezgodności	Szczegóły
76.	Kane 1989 [142]	Typ publikacji	Praca pogładowa
77.	Karakousis 1979 [143]	Interwencja	Brak ocenianych interwencji. Schemat oparty na antracyklinach.
78.	Karakousis 1994 [144]	Typ publikacji	Praca pogładowa
79.	Karakousis 1999 [145]	Populacja	Brak wystarczających danych demograficznych, w tym zakresu wieku, wcześniejszej terapii oraz stopnia zaawansowania.
80.	Karavasilis 2008 [146]	Populacja	Brak danych dotyczących odsetka pacjentów stosujących wcześniej chemioterapię adjuwantową.
81.	Kasper [147]	Populacja	Zbyt mała liczebność próby (N = 9)
82.	Kessinger 1975 [148]	Interwencja	Brak ocenianych interwencji. Schematy lekowe zawierające antracykliny.
83.	Kiluk 2005 [149]	Metodyka	Opis przypadku
84.	Kim 2010 [150]	Populacja	Populacja azjatycka
85.	Kokawa 2006 [151]	Populacja	Populacja azjatycka
86.	Koseła 2011 [152]	Interwencja	Trabektedyna podawana w dawce wynoszącej ≤ 1 mg/m ²
87.	Kościelniak 2005 [153]	Typ publikacji	List do redakcji
88.	Kuhnen 2004 [154]	Interwencja	Brak ocenianych interwencji.
89.	Le Cesne 2001 [155]	Typ publikacji	Opracowanie wtórne wyników badań klinicznych
90.	Le Cesne 2009 [156]	Typ publikacji	Opracowanie wtórne wyników badań klinicznych
91.	Lebedinsky 2010 [66]	Typ publikacji	Opracowanie wtórne danych klinicznych z zakresu bezpieczeństwa terapii
92.	Leitao 2002 [157]	Populacja	Niezaawansowana postać choroby (80%). Brak analizy w podgrupach
93.	Leitao 2012 [158]	Interwencja	Brak ocenianej interwencji
94.	Leitao 2012 [159]	Interwencja	Publikacja dodatkowa do Leitao 2012 [158]
95.	Lucas 1986 [160]	Interwencja	Brak ocenianej interwencji. Pacjenci niepoddani leczeniu chemioterapią
96.	Magill 1977 [161]	Interwencja	Brak ocenianych interwencji. Schematy oparte na stosowaniu adriamycyny.
97.	McGibray 2003 [162]	Metodyka	Opis przypadku
98.	Merimsky 2010 [163]	Populacja	Zbyt mała liczebność próby leczonej wcześniej chemioterapią (N = 5)
99.	Mertens 1993 [164]	Typ publikacji	Praca pogładowa
100.	Meuret 1978 [165]	Typ publikacji	Praca pogładowa
101.	Minchom 2010 [166]	Interwencja	Brak ocenianej interwencji. Schemat leczenia oparty na ifosfamidzie.
102.	Morrison 1995 [167]	Populacja	Pacjenci wcześniej nieleczeni chemioterapią (100%)
103.	Moskovic 1993 [168]	Metodyka	Ustalenie ścieżek terapeutycznych w leczeniu MTM. Brak wyników z uwzględnieniem rodzaju interwencji.
104.	Mouridsen 1990 [169]	Język publikacji	Publikacja w języku szwedzkim
105.	Muggia 2003 [170]	Typ publikacji	Praca pogładowa
106.	Nakashima 1993 [171]	Interwencja	Brak ocenianych interwencji. Chemioterapia oparta na interwencjach niestanowiących przedmiotu analizy.

Lp.	Autor i rok [ref]	Obszar niezgodności	Szczegóły
107.	NHSC 2006 [172]	Typ publikacji	Opracowanie wtórne
108.	NHSC 2011 [173]	Typ publikacji	Opracowanie wtórne
109.	NICE 2010 [174]	Typ publikacji	Opracowanie wtórne
110.	Nicolas 2010 [175]	Populacja	Brak danych pozwalających określić wcześniejsze leczenie u pacjentów. Brak podziału na rodzaj stosowanych interwencji.
111.	Olejek 2008 [176]	Populacja	Pacjenci w stadium operowalny, tylko 5 pacjentem otrzymało pooperacyjną chemioterapię
112.	Oosten 2009 [177]	Populacja	Pacjenci wcześniej nieleczeni chemioterapią (100%)
113.	Orbach 2010 [178]	Populacja	Populacja pediatryczna – niemowlęta
114.	Paladio 2009 [179]	Typ publikacji	Opracowanie wtórne
115.	Palmerini 2009 [180]	Metodyka	Cel badani. Analiza czynników wpływających na przeżycie u pacjentów z mięsakiem maziówkowym. Brak analizowanych interwencji.
116.	Pan 2005 [181]	Metodyka	Opis przypadku
117.	Paquette 2010 [182]	Interwencja	Brak ocenianej interwencji
118.	Park 2008 [183]	Populacja	Pacjenci z nowotworem operowalnym. Tylko 1 pacjent stosował ocenianą interwencję.
119.	Paulino 2004 [184]	Interwencja	Brak danych dotyczących rodzaju stosowanych interwencji
120.	Paz-Ares [185]	Interwencja	Trabektedyna w dawce niezgodnej z rejestracją tj. 1.65-1,10 mg/m ² we wlewach 3-godzinnych.
121.	Pennacchioli 2010 [186]	Populacja	Wiek pacjentów od 7–62 lat. Brak podgrupy pacjentów dorosłych.
122.	Perevodchikova 1990 [187]	Język publikacji	Publikacja w języku rosyjskim
123.	Pink 2012 [188]	Populacja	Zbyt mała liczebność próby (N = 7)
124.	Psikakos 1995 [189]	Interwencja	Brak ocenianych interwencji. Schemat oparty na antracyklinach.
125.	Puchalski 2002 [190]	Punkty końcowe	Brak danych dotyczących skuteczności terapii
126.	Quesada 2012 [191]	Typ publikacji	Praca pogładowa
127.	Rahal 2010 [192]	Populacja	Zbyt mała liczebność próby (N = 8), jedynie 5 pacjentów z MTM
128.	Rao 1989 [193]	Populacja	Pacjenci pediatryczni. Wiek od 4 mies. do 18 r.ż
129.	Rao 1998 [194]	Metodyka	Opisy 5 przypadków
130.	Reichardt 1997 [195]	Typ publikacji	Praca pogładowa
131.	Reichardt 2003 [196]	Typ publikacji	Praca pogładowa
132.	Richly 2010 [197]	Populacja	Populacja mieszana pod względem typów nowotworów, brak danych dotyczących odsetka pacjentów z MTM.
133.	Riddle 2002 [198]	Populacja	Populacja mieszana pod względem stopnia zaawansowania choroby. Tylko 9 pacjentów leczonych chemioterapią w chorobie zaawansowanej. Brak podziału wyników na rodzaj terapii.
134.	Ringborg 1981 [199]	Typ publikacji	Komentarz pogładowy
135.	Rodriguez 1977 [200]	Interwencja	Brak ocenianych interwencji. Oceniana interwencja oparta na schemacie zawierający, doksorubicynę.
136.	Rothmund 2011 [201]	Populacja	Brak wystarczających informacji o wcześniejszej terapii

Lp.	Autor i rok [ref]	Obszar niezgodności	Szczegóły
137.	Roylance 2007 [202]	Populacja	Populacja mieszana pod względem typów nowotworów (33% pacjentów z mięsakiem kości i Ewinga); brak wyników z podziałem ze względu na typ histologiczny MTM.
138.	Rummel 1982 [203]	Interwencja	Brak ocenianych interwencji. Ustalenie zwyczajów terapeutycznych ośrodka badawczego.
139.	Ryan 2001 [204]	Populacja	Populacja mieszana pod względem typów nowotworów, jedynie 4 pacjentów z MTM
140.	Sanfilippo 2009 [205]	Populacja/Interwencja	Niezgodny typ histologiczny (tłuszczakomięsak).
141.	Sanfilippo 2010 [206]	Populacja	Niezgodny typ histologiczny (tłuszczakomięsak). Niezgodna interwencja – zabieg chirurgiczny
142.	Sanfilippo 2011 [207]	Metodyka	Badanie retrospektywne
143.	Schmerling 2010 [208]	Populacja	Brak wystarczających danych demograficznych, w tym typów histologicznych oraz wieku pacjentów
144.	Schmitt 2010 [209]	Metodyka	Badanie retrospektywne
145.	Schoffski 2009 [210]	Typ publikacji	Publikacja w formie abstraktu
146.	Schroeder 1981 [211]	Metodyka	Opis przypadku
147.	Schutte 2002 [212]	Typ publikacji	Praca pogładowa
148.	Seeber 1977 [213]	Typ publikacji	Praca pogładowa wraz opisem przypadku.
149.	Serrano 2010 [214]	Metodyka	Opis przypadku
150.	Sessa 2011 [215]	Typ publikacji	List do redakcji
151.	Sharma 2011 [216]	Populacja/Interwencja	Pacjenci w przeważającym stopniu (70%) w niezaawansowanym stadium choroby. Brak analizy w podgrupach. Brak ocenianych interwencji
152.	Shetty 1999 [217]	Populacja/Metodyka	Pacjenci pediatryczni. Opis trzech przypadków.
153.	Slejfer 2010 [218]	Metodyka	Cel badania. Analiza zależności osiąganych efektów terapeutycznych od obecności wybranych czynników humoralnych.
154.	Slejfer 2012 [219]	Punkty końcowe	Brak analizowanych punktów końcowych
155.	Soh 1999 [220]	Metodyka	Cel badania. Ustalenie zwyczajów terapeutycznych ośrodka badawczego. Brak analizy skuteczności poszczególnych rodzajów interwencji
156.	Sood 1998 [221]	Populacja/Interwencja	Populacja mieszana pod względem stopnia zaawansowania choroby. Brak rodzaju stosowanej interwencji.
157.	Sordillo 1981 [222]	Interwencja	Brak ocenianych interwencji. Chemioterapii oparta na interwencjach nie będących przedmiotem analizy.
158.	Soriano 2007 [223]	Populacja	Populacja mieszana pod względem stopnia zaawansowania choroby, jedynie 7 pacjentów stadium zaawansowanym
159.	Spieß 2007 [224]	Populacja	Populacja mieszana pod względem wcześniejszego leczenia, w tym jedynie 3 pacjentów wcześniej leczonych chemioterapią.
160.	Storm 1980 [225]	Populacja	Wiek pacjentów od 3 tygodni do 72 lat. Brak podgrupy pacjentów dorosłych.
161.	Taamma 2001 [226]	Populacja/ Punkty końcowe	Populacja mieszana pod względem typów nowotworów. Badanie ukierunkowane na ocenę właściwości farmakokinetycznych - brak oceny skuteczności terapii
162.	Tanabe 2008 [227]	Metodyka	Opis przypadku
163.	Tandon 2011 [228]	Typ publikacji	Praca pogładowa

Lp.	Autor i rok [ref]	Obszar niezgodności	Szczegóły
164.	Teo 2012 [229]	Populacja	Niezgodna populacja, różne typy nowotworu.
165.	Todd 1995 [230]	Metodyka	Opis trzech przypadków
166.	Toulmonde 2011 [231]	Populacja	Niezgodny typ histologiczny (tłuszczakomięsak)
167.	Twelves 2003 [232]	Populacja	Populacja mieszana pod względem typów nowotworów, brak podziału na typy histologiczne, wskazane jedynie lokalizacje guza.
168.	Van Dinh 1982 [233]	Populacja	Pacjenci wcześniej nieleczeni chemioterapią, ocenianą interwencję stanowiło leczenie chirurgiczne.
169.	Van Glabbeke 1993 [234]	Populacja	Pacjenci wcześniej nieleczeni chemioterapią (100%)
170.	Van Glabbeke 2002 [14]	Typ publikacji	Opracowanie wtórne.
171.	Van Kesteren 2002 [235]	Populacja	Populacja mieszana pod względem typów nowotworów, brak danych dotyczących kwalifikacji pacjentów z MTM
172.	Van Ruth 2002 [236]	Populacja	Pacjenci z operowalnym nowotworem. Pacjenci leczeni chemioterapią N = 7
173.	Verweij 2008 [237]	Typ publikacji	Praca pogładowa
174.	Verweij 2009 [238]	Typ publikacji	Praca pogładowa
175.	Villalona-Calero 2002 [239]	Populacja	Populacja mieszana pod względem typów nowotworów, tylko 5 pacjentów z MTM, wyniki prezentowane dla 2
176.	Von Mehren 2007 [240]	Typ publikacji	Praca pogładowa
177.	Von Mehren 2011 [241]	Typ publikacji	Wywiad z lekarzem onkologiem
178.	Vyncke 1987 [242]	Język publikacji	Publikacja w języku holenderskim
179.	Wade 2001 [243]	Interwencja	Brak ocenianej interwencji. Chemioterapia przedoperacyjna oparta na antracyklinach
180.	Walsh 2001 [244]	Populacja	Wiek pacjentów od 10–81 lat, populacja mieszana pod względem typów mięsaka. Brak analizy w podgrupach
181.	Wendtner 2009 [245]	Typ publikacji	Praca pogładowa
182.	Wilson 1979 [246]	Populacja	Zbyt mała liczebność próby pacjentów wcześniej leczonych w przebiegu MTM (N = 3)
183.	Wiltshaw 1982 [247]	Typ publikacji	List do redakcji
184.	Wolf 2008 [248]	Populacja	Zbyt mała liczebność próby leczonej wcześniej chemioterapią (N = 6)
185.	Womer 1997 [249]	Typ publikacji	Praca pogładowa
186.	Wong 2011 [250]	Typ publikacji	Praca pogładowa
187.	Yalcin 2004 [251]	Populacja	Wiek pacjentów od 10–65 lat, populacja mieszana pod względem typów nowotworów
188.	Yan 2010 [252]	Populacja	Pacjenci w stadium operowanym, chemioterapia stosowana po zabiegu
189.	Yokoyama 1991 [253]	Język publikacji	Publikacja w języku japońskim
190.	Yoshitani 2009 [254]	Metodyka	Opis przypadku
191.	Yovine 2009 [255]	Populacja	Brak wystarczających danych demograficznych dotyczących wieku, mieszane typy mięsaków. Brak analizy w podgrupach.
192.	Yu 1989 [256]	Populacja/Interwencja	Zbyt mała liczebność próby leczonej wcześniej chemioterapią (N = 5). Schematy lekowe zawierające antracykliny.

Lp.	Autor i rok [ref]	Obszar niezgodności	Szczegóły
193.	Zornig 1992 [257]	Populacja/Interwencja	Brak wystarczających danych demograficznych populacji, w tym stopnia zaawansowania choroby oraz wcześniejszego leczenia. Brak ocenianych interwencji.

15.4. Badania w toku

Tabela 55.
Badania kliniczne w toku wg ClinicalTrials.gov

Tytuł (identyfikator)	Typ i etap badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja	Data rozpoczęcia i zakończenia badania (sponsor)
Pazopanib					
Phase II Study Evaluating the Role of Pazopanib in Angiosarcoma (NCT01462630)	Typ: nRCT Etap: W toku (rekrutacja pacjentów)	Dorośli (≥18 lat) z zaawansowanym mięsakiem naczyniowym, po niepowodzeniu ≥1 linii leczenia; ECOG ≤2, choroba mierzalna wg RECIST	30	PZB	Rozpoczęcie: X 2011 Zakończenie zbierania danych: X 2013 (Fox Chase Cancer Center)
A Phase IIa Open Multicenter, Trial, of Treatment With Pazopanib (Multi Tyrosine Kinase Inhibitor) in Dermatofibrosarcomas (DFSP), Unresectable Locally Advanced (Potentially Mutilating Surgery), Primary or Relapsing , Transformed or Not. (NCT01059656)	Typ: nRCT Etap: W toku (rekrutacja pacjentów)	Dorośli (≥20 lat) z miejscowo zaawansowanym lub nawracającym, nieresekcyjnym włókniakiem mięsakowym skóry; ECOG ≤1	26	PZB	Rozpoczęcie: VII 2010 Zakończenie zbierania danych: 2014 (Assistance Publique - Hôpitaux de Paris)
Efficacy of Gemcitabine With Pazopanib as Second Line Treatment in Patients With Metastatic or Relapsed Uterine or Soft Tissue Leiomyosarcomas (LMS03) (NCT01442662)	Typ: nRCT Etap: W toku (przed rekrutacją pacjentów)	Dorośli (≥18 lat) z rozszianym lub nawracającym LMS, leczeni 1 linią chemioterapii, w tym antracyklinami; ECOG ≤2, choroba mierzalna wg RECIST	94	PZB + GEM	Rozpoczęcie: IX 2011 Zakończenie zbierania danych: IX 2017 (UNICANCER)
A Treatment Trial Comparing Gemcitabine and Pazopanib Versus Gemcitabine and Docetaxel for Patients With Advanced Soft Tissue Sarcoma (NCT01593748)	Typ: RCT Etap: W toku (przed rekrutacją pacjentów)	Dorośli (18–90 lat) z rozszianym i/lub miejscowo zaawansowanym lub nawracającym, nieresekcyjnym MTM, leczeni ≤3 CHT, w tym antracyklinami; ECOG ≤2, choroba mierzalna wg RECIST	90	GEM + PZB vs GEM + DCL	Rozpoczęcie: V 2012 Zakończenie zbierania danych: XI 2013 (Medical University of South Carolina)

Tytuł (identyfikator)	Typ i etap badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja	Data rozpoczęcia i zakończenia badania (sponsor)
A Phase II Study Evaluating Efficacy of the Combination of Gemcitabine and Vinorelbine in Advanced Soft Tissue Sarcoma(NCT00134641)	Typ: nRCT Etap: Zakończone, nieopublikowane	Dorośli (≥18lat) z nieresekcyjnym, rozszianym MTM; ECOG ≤2	40	GEM + Vinorelbina	Rozpoczęcie: II 2003 Zakończenie zbierania danych: VI 2007 (Dana-Farber Cancer Institute)
Trabectedyna					
A Study to Assess Treatment With 2 Different Dosing Schedules of Trabectedin Administered to Patients With Advanced Cancer (NCT00060944)	Typ: RCT Etap: Zakończone, nieopublikowane	Dorośli (≥18 lat) z zaawansowanym, rozszianym, postępującym lub nawracającym LIP lub LMS; ECOG ≤1	271	TRB	Rozpoczęcie: IV 2003 Zakończenie zbierania danych: V 2008 (Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C.)
A Multicenter, Open-Label Single-Arm Study of Trabectedin for Subjects With Locally Advanced or Metastatic Soft Tissue Sarcoma Who Have Relapsed or Are Refractory to Standard of Care Treatment (NCT00707109)	Typ: nRCT Etap: Nieznany	Dorośli (≥18 lat) z nieresekcyjnym, zaawansowanym lub rozszianym MTM, w progresji lub nawracającym po wcześniejszym leczeniu lub brak tolerancji na standardową terapię	1200	TRB	Rozpoczęcie: VIII 2005 Zakończenie zbierania danych: XII 2009 (University of Medicine and Dentistry New Jersey)
Phase II Randomized Trial to Evaluate Two Strategies: Continuing Versus Intermittent (Drug-holiday) Trabectedin-regimen in Patients With Advanced Soft Tissue Sarcoma Experiencing Response or Stable Disease After the Sixth Cycle (NCT01303094)	Typ: nRCT (I cz.); RCT (II cz.) Etap: W toku (rekrutacja pacjentów)	Dorośli (≥18 lat) z nieresekcyjnym lub rozszianym MTM, po wcześniejszym leczeniu; choroba mierzalna wg RECIST	50	TRB.	Rozpoczęcie: II 2011 Zakończenie: II 2017 (Centre Oscar Lambret)
Ecteinascidin 743 in Treating Patients With Unresectable Advanced or Metastatic Soft Tissue Sarcoma (NCT00017030)	Typ: nRCT Etap: Zakończone, nieopublikowane	Dorośli (≥18 lat) z nieresekcyjnym, zaawansowanym lub rozszianym MTM, leczeni wcześniej ≥1 linią chemoterapii	bd	TRB	Rozpoczęcie: II 2001 Zakończenie zbierania danych: I 2003 (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center)

Tytuł (identyfikator)	Typ i etap badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja	Data rozpoczęcia i zakończenia badania (sponsor)
A Study to Provide Access to Trabectedin in Patients With Non L-type Soft Tissue Sarcoma Who Have Persistent or Recurrent Disease and Who Are Not Expected to Benefit From Currently Available Standard of Care Treatment (NCT00210665)	Typ: nRCT Etap: W toku (rekrutacja pacjentów)	Dorośli (≥15 lat) z nieresekcyjnym, zaawansowanym lub rozsiałym MTM (z wyłączeniem typu <i>L-sarcoma</i>), postępującym lub nawracającym po wcześniejszym leczeniu	3000	TRB	Rozpoczęcie: II 2005 Zakończenie zbierania danych: XI 2012 (Janssen Research & Development, LLC)
A Randomized Controlled Study of YONDELIS (Trabectedin) or Dacarbazine for the Treatment of Advanced Liposarcoma or Leiomyosarcoma (NCT01343277)	Typ: RCT Etap: W toku (rekrutacja pacjentów)	Dorośli pacjenci (≥15 lat) z zaawansowanym lub rozsiałym LIP lub LMS, leczeni wcześniej ≥1 schematem zawierającym antracykliny i ifosfamid lub antracykliny i inne leki cytotoksyczne; ECOG ≤1, choroba mierzalna wg RECIST	570	TRB vs DKB	Rozpoczęcie 2011 Zakończenie zbierania danych: IV 2014 (Janssen Research & Development, LLC)
Combination Therapy of Gemcitabine and Trabectedin in L-sarcomas (NCT01426633)	Typ: nRCT Etap: W toku (rekrutacja pacjentów)	Dorośli (≥18 lat) z rozsiałym lub postępującym LIP lub LMS, leczeni wcześniej; WHO PS ≤1, choroba mierzalna wg RECIST	24	TRB + GEM	Rozpoczęcie: XI 2011 Zakończenie zbierania danych: XI 2012 (University of Heidelberg)
Study in Patients With Advanced Soft Tissue Sarcoma (MTM) After Failure of Anthracyclines and/or Ifosfamide (NCT01299506)	Typ: nRCT Etap: W toku (rekrutacja pacjentów)	Dorośli (≥18 lat) z zaawansowanym MTM po niepowodzeniu terapii antracyklinami i/lub ifosfamidem, lub w przypadku przeciwwskazań do tego typu terapii.	100	Różne schematy terapeutyczne (w tym TRB)	Rozpoczęcie: XII 2010 Zakończenie: XII 2014 (PharmaMar)
Data przeszukania: 27 sierpnia 2012					

Tabela 56.
Badania kliniczne w toku wg ISRCTN

Tytuł (identyfikator)	Typ i etap badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja	Data rozpoczęcia i zakończenia badania
<i>Nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia w żadnych z analizowanych opcji terapeutycznych</i>					
Data przeszukania: 28 sierpnia 2012					

Tabela 57.
Badania kliniczne w toku wg ClinicalTrialsRegister.eu

Tytuł (identyfikator)	Typ i etap badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja	Data rozpoczęcia badania (sponsor)
Pazopanib					
Phase II randomized clinical trial of Pazopanib alone and Pazopanib plus Gemcitabine in relapsed or metastatic soft tissue sarcoma (PAPAGEMO) (2009-017261-32)	Typ: RCT Etap: W toku	Dorośli (≥18 lat) ze złośliwym MTM, leczeni ≤1 linią chemoterapii zawierającą antracykliny i/lub ifosfamid, ECOG ≤2; choroba mierzalna wg RECIST	90	PZB w monoterapii lub w skojarzeniu z GEM	bd (Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg_
<i>Badanie opisano w części dotyczącej ClinicalTrials.gov (NCT01059656)</i>					
Trabectedyna					
A phase II randomized non comparative study on the activity of trabectedin or gemcitabine + docetaxel in metastatic or locally relapsed uterine leiomyosarcoma pretreated with conventional chemotherapy (2009-016017-24)	Typ: RCT Etap: W toku	Dorośle kobiety (≥18 lat) z miejscowo nawracającym i/lub rozsiałym LMS macicy, leczone wcześniej ≥1 linią leczenia zawierającą antracykliny i ifosfamid lub gemcytabinę i docetaksel, ECOG ≤2, choroba mierzalna wg RECIST	150	TRB	7 IV 2010 (Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri)

Tytuł (identyfikator)	Typ i etap badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja	Data rozpoczęcia badania (sponsor)
A Randomized, Multicenter, Open-label Study of YONDELIS™ Administered by 2 Different Schedules in Subjects With Locally Advanced or Metastatic Liposarcoma or Leiomyosarcoma Following Treatment With an Anthracycline and Ifosfamide (2004-002106-29)	Typ: RCT Etap: W toku	Dorośli (≥18 lat) z nieresekcyjnym, zaawansowanym lub rozszianym nawracającym lub postępującym LIP lub LMS, leczeni wcześniej antracyklinami i ifosfamidem; choroba mierzalna wg RECIST	260	TRB	13 V 2005 (Pharma Mar SA)
Data przeszukania: 28 sierpnia 2012					

15.5. Szczegółowe wyniki analizy bezpieczeństwa

15.5.1. PZB vs BSC

Tabela 58.
Szczegółowe zdarzenia niepożądane dla porównania PZB vs BSC

Punkt końcowy	Stopień nasilenia	PLC (%)	BSC (%)	RR [95%CI]	RD [95%CI]	NNH [95%CI]
Wpływ na układ pokarmowy						
Biegunka	1-4	138/239 (58)	20/123 (16)	3,55 [2,34; 5,38]	0,41 [0,32; 0,51]	2,41 [1,98; 3,08]
	3-4	11/239 (5)	1/123 (1)	5,66 [0,74; 43,34]	0,04 [0,01; 0,07]	26,39 [14,53; 143,88]
	3	11/239 (5)	1/123 (1)	5,66 [0,74; 43,34]	0,04 [0,01; 0,07]	26,39 [14,53; 143,88]
	4	0/239 (0)	0/123 (0)	0 vs 0	0 vs 0	ND
Bóle żołądkowo-jelitowe	1-4	55/239 (23)	11/123 (9)	2,57 [1,40; 4,73]	0,14 [0,07; 0,21]	7,11 [4,67; 14,87]
Nudności	1-4	129/239 (54)	34/123 (28)	1,95 [1,43; 2,66]	0,26 [0,16; 0,36]	3,80 [2,74; 6,17]
	3-4	8/239 (3)	2/123 (2)	2,06 [0,44; 9,55]	0,02 [-0,01; 0,05]	NS
	3	8/239 (3)	2/123 (2)	2,06 [0,44; 9,55]	0,02 [-0,01; 0,05]	NS
	4	0/239 (0)	0/123 (0)	0 vs 0	0 vs 0	ND
Wymioty	1-4	80/239 (33)	14/123 (11)	2,94 [1,74; 4,97]	0,22 [0,14; 0,30]	4,53 [3,30; 7,20]
	3-4	8/239 (3)	1/123 (1)	4,12 [0,52; 32,54]	0,03 [-0,002; 0,05]	NS
	3	8/239 (3)	1/123 (1)	4,12 [0,52; 32,54]	0,03 [-0,002; 0,05]	NS
	4	0/239 (0)	0/123 (0)	0 vs 0	0 vs 0	ND
Zapalenie jamy ustnej	1-4	27/239 (11)	4/123 (3)	3,47 [1,24; 9,70]	0,08 [0,03; 0,13]	12,43 [7,61; 33,87]
Zaparcia	1-4	38/239 (16)	21/123 (17)	0,93 [0,57; 1,51]	-0,01 [-0,09; 0,07]	NS

Punkt końcowy	Stopień nasilenia	PLC (%)	BSC (%)	RR [95%CI]	RD [95%CI]	NNH [95%CI]
Wpływ na układ nerwowy						
Anoreksja	1-4	95/239 (40)	24/123 (20)	2,04 [1,38; 3,01]	0,20 [0,11; 0,30]	4,94 [3,38; 9,19]
	3-4	14/239 (6)	0/123 (0)	14,98 [0,90; 249,08]	0,06 [0,03; 0,09]	17,07 [11,02; 37,83]
	3	14/239 (6)	0/123 (0)	14,98 [0,90; 249,08]	0,06 [0,03; 0,09]	17,07 [11,02; 37,83]
	4	0/239 (0)	0/123 (0)	0 vs 0	0 vs 0	ND
Ból głowy	1-4	56/239 (23)	10/123 (8)	2,88 [1,52; 5,45]	0,15 [0,08; 0,23]	6,54 [4,44; 12,38]
Zaburzenia smaku	1-4	64/239 (27)	5/123 (4)	6,59 [2,72; 15,94]	0,23 [0,16; 0,29]	4,40 [3,41; 6,21]
	3-4	0/239 (0)	0/123 (0)	0 vs 0	0 vs 0	ND
	3	0/239 (0)	0/123 (0)	0 vs 0	0 vs 0	ND
	4	0/239 (0)	0/123 (0)	0 vs 0	0 vs 0	ND
Zawroty głowy	1-4	27/239 (11)	5/123 (4)	2,78 [1,10; 7,04]	0,07 [0,02; 0,13]	13,83 [7,97; 52,26]
Wpływ na układ krążenia						
Incydent zakrzepowo-zatorowy	1-4	13/239 (5)	3/123 (2)	2,23 [0,65; 7,68]	0,03 [-0,01; 0,07]	NS
Nadciśnienie tętnicze	1-4	99/239 (41)	8/123 (7)	6,37 [3,20; 12,66]	0,35 [0,27; 0,43]	2,86 [2,35; 3,66]
	3-4	16/239 (7)	4/123 (3)	2,06 [0,70; 6,02]	0,03 [-0,01; 0,08]	NS
	3	16/239 (7)	4/123 (3)	2,06 [0,70; 6,02]	0,03 [-0,01; 0,08]	NS
	4	0/239 (0)	0/123 (0)	0 vs 0	0 vs 0	ND
Objawowy spadek LVEF	1-4	3/239 (1)	0/123 (0)	3,62 [0,19; 69,46]	0,01 [-0,01; 0,03]	NS
Spadek LVEF^a	1-4	16/239 (7)	3/123 (2)	2,74 [0,82; 9,24]	0,04 [0,001; 0,08]	23,50 [11,85; 1321,92]
Wpływ na układ oddechowy						
Duszność	1-4	48/239 (20)	21/123 (17)	1,18 [0,74; 1,87]	0,03 [-0,05; 0,11]	NS
Kaszel	1-4	41/239 (17)	15/123 (12)	1,41 [0,81; 2,44]	0,05 [-0,03; 0,12]	NS
Odma opłucnowa	1-4	8/239 (3)	1/123 (<1)	4,12 [0,52; 32,54]	0,03 [-0,002; 0,05]	NS

Punkt końcowy	Stopień nasilenia	PLC (%)	BSC (%)	RR [95%CI]	RD [95%CI]	NNH [95%CI]
Wpływ na skórę i włosy						
Choroby skóry	1-4	27/239 (11)	1/123 (1)	13,90 [1,91; 101,05]	0,10 [0,06; 0,15]	9,54 [6,76; 16,21]
Hipopigmentacja skóry	1-4	27/239 (11)	0/123 (0)	28,42 [1,75; 461,95]	0,11 [0,07; 0,16]	8,85 [6,46; 14,05]
Hipopigmentacja włosów	1-4	92/239 (38)	3/123 (2)	15,78 [5,10; 48,81]	0,36 [0,29; 0,43]	2,77 [2,34; 3,41]
	3-4	0/239 (0)	0/123 (0)	0 vs 0	0 vs 0	ND
	3	0/239 (0)	0/123 (0)	0 vs 0	0 vs 0	ND
	4	0/239 (0)	0/123 (0)	0 vs 0	0 vs 0	ND
Łysienie	1-4	28/239 (12)	1/123 (1)	14,41 [1,98; 104,66]	0,11 [0,07; 0,15]	9,17 [6,55; 15,32]
Wysypka rumieniowata	1-4	26/239 (11)	1/123 (<1)	13,33 [1,83; 97,04]	0,10 [0,06; 0,14]	9,98 [7,01; 17,30]
Wysypka lub złuszczenie się naskórka	1-4	43/239 (18)	13/123 (11)	1,70 [0,95; 3,04]	0,07 [0,001; 0,15]	13,47 [6,79; 791,91]
	3-4	1/239 (<1)	0/123 (0)	1,55 [0,06; 37,77]	0,00 [-0,01; 0,02]	NS
	3	1/239 (<1)	0/123 (0)	1,55 [0,06; 37,77]	0,00 [-0,01; 0,02]	NS
	4	0/239 (0)	0/123 (0)	0 vs 0	0 vs 0	ND
Wpływ na układ mięśniowo-szkieletowy						
Ból mięśniowo-szkieletowy	1-4	56/239 (23)	24/123 (20)	1,20 [0,78; 1,84]	0,04 [-0,05; 0,13]	NS
Ból mięśniowy	1-4	56/239 (23)	11/123 (9)	2,62 [1,43; 4,82]	0,14 [0,07; 0,22]	6,90 [4,58; 14,04]
Wpływ ogólnoustrojowy						
Ból pochodzenia nowotworowego	1-4	70/239 (29)	26/123 (21)	1,39 [0,93; 2,05]	0,08 [-0,01; 0,17]	NS
Ból w klatce piersiowej	1-4	25/239 (10)	7/123 (6)	1,84 [0,82; 4,13]	0,05 [-0,01; 0,10]	NS
Gorączka	1-4	25/239 (10)	12/123 (10)	1,07 [0,56; 2,06]	0,01 [-0,06; 0,07]	NS
Nieprawidłowe wyniki badań laryngologicznych	1-4	29/239 (12)	3/123 (2)	4,97 [1,55; 16,01]	0,10 [0,05; 0,15]	10,31 [6,83; 21,10]
Obrzęk obwodowy	1-4	33/239 (14)	11/123 (9)	1,54 [0,81; 2,95]	0,05 [-0,02; 0,12]	NS
Utrata masy ciała	1-4	115/239 (48)	25/123 (16)	2,37 [1,63; 3,44]	0,28 [0,18; 0,37]	3,60 [2,68; 5,47]

Punkt końcowy	Stopień nasilenia	PLC (%)	BSC (%)	RR [95%CI]	RD [95%CI]	NNH [95%CI]
	3-4	0/239 (0)	0/123 (0)	0 vs 0	0 vs 0	ND
	3	0/239 (0)	0/123 (0)	0 vs 0	0 vs 0	ND
	4	0/239 (0)	0/123 (0)	0 vs 0	0 vs 0	ND
Zapalenie śluzówek	1-4	29/239 (12)	4/123 (3)	3,73 [1,34; 10,37]	0,09 [0,04; 0,14]	11,26 [7,11; 27,11]
	3-4	3/239 (1)	0/123 (0)	3,62 [0,19; 69,46]	0,01 [-0,01; 0,03]	NS
	3	3/239 (1)	0/123 (0)	3,62 [0,19; 69,46]	0,01 [-0,01; 0,03]	NS
	4	0/239 (0)	0/123 (0)	0 vs 0	0 vs 0	ND
Zmęczenie	1-4	155/239 (65)	60/123 (49)	1,33 [1,08; 1,63]	0,16 [0,05; 0,27]	6,22 [3,73; 18,64]
	3-4	31/239 (13)	7/123 (6)	2,28 [1,03; 5,03]	0,07 [0,01; 0,13]	13,74 [7,58; 72,91]
	3	30/239 (13)	6/123 (5)	2,57 [1,10; 6,02]	0,08 [0,02; 0,13]	13,03 [7,49; 49,86]
	4	1/239 (<1)	1/123 (<1)	0,51 [0,03; 8,16]	-0,00 [-0,02; 0,01]	NS

a) raportowany, gdy wartość końcowa spadła o $\geq 15\%$ względem wartości wyjściowej lub gdy była niższa o $\geq 5\%$ od dolnej granicy normy lub gdy doszło do objawowej niewydolności serca ze spadkiem LVEF, którego przyczyna była nieznana

Tabela 59.
Laboratoryjne zdarzenia niepożądane dla porównania PZB vs BSC

Punkt końcowy	Stopień nasilenia	PZB (%)	BSC (%)	RR [95%CI]	RD [95%CI]	NNH [95%CI]
Wpływ na parametry biochemiczne						
Wzrost poziomu ALT	1-4	23/239 (10)	4/123 (3)	2,96 [1,05; 8,37]	0,06 [0,01; 0,11]	15,70 [8,89; 67,01]
Wzrost poziomu AST	1-4	19/239 (8)	2/123 (2)	4,89 [1,16; 20,65]	0,06 [0,02; 0,10]	15,81 [9,60; 44,84]
Wzrost poziomu GGT	1-4	30/239 (13)	13/123 (11)	1,19 [0,64; 2,19]	0,02 [-0,05; 0,09]	NS
Wzrost poziomu bilirubiny	1-4	4/239 (2)	2/123 (2)	1,03 [0,19; 5,54]	0,00 [-0,03; 0,03]	NS

Tabela 60.

Szczegółowe ciężkie zdarzenia niepożądane dla porównania PZB vs BSC raportowane u $\geq 2\%$ pacjentów w przynajmniej jednej z grup

Punkt końcowy	PZB (%)	BSC (%)	RR [95%CI]	RD [95%CI]	NNH [95%CI]
Wpływ na układ pokarmowy					
Bóle żołądkowo-jelitowe	4/239 (2)	2/123 (2)	1,03 [0,19; 5,52]	0,0004 [-0,03; 0,03]	NS
Wymioty	4/239 (2)	1/123 (<1)	2,06 [0,23; 18,22]	0,01 [-0,01; 0,03]	NS
Wpływ na układ sercowo-naczyniowy					
Zaburzenia czynności lewej komory serca	5/239 (2)	0/123 (0)	5,68 [0,32; 101,95]	0,02 [-0,001; 0,04]	NS
Zator tętniczy	6/239 (3)	2/123 (2)	1,54 [0,32; 7,54]	0,01 [-0,02; 0,04]	NS
Wpływ na układ oddechowy					
Duszność	10/239 (4)	3/123 (2)	1,72 [0,48; 6,12]	0,02 [-0,02; 0,05]	NS
Wysięk do opłucnej	4/239 (2)	1/123 (<1)	2,06 [0,23; 18,22]	0,01 [-0,01; 0,03]	NS
Wpływ ogólnoustrojowy					
Ból w klatce piersiowej	4/239 (2)	0/123 (0)	4,65 [0,25; 85,67]	0,02 [-0,00; 0,04]	NS
Ból pochodzenia nowotworowego	4/239 (2)	3/123 (2)	0,69 [0,16; 3,02]	-0,01 [-0,04; 0,02]	NS
Gorączka	1/239 (<1)	3/123 (2)	0,17 [0,02; 1,63]	-0,02 [-0,05; 0,01]	NS
Pogorszenie stanu sprawności	3/239 (2)	0/123 (0)	3,62 [0,19; 69,46]	0,01 [-0,01; 0,03]	NS
Zmęczenie	5/239 (2)	1/123 (<1)	2,57 [0,30; 21,78]	0,01 [-0,01; 0,04]	NS

Tabela 61.

Wyniki badań laboratoryjnych dla porównania PZB vs BSC (dotyczy ciężkich działań niepożądanych raportowanych u $\geq 2\%$ pacjentów w przynajmniej jednej z grup)

Punkt końcowy	PZB (%)	BSC (%)	RR [95%CI]	RD [95%CI]	NNH [95%CI]
Spadek poziomu hemoglobiny	8/239 (3)	2/123 (1)	2,06 [0,44; 9,55]	0,02 [-0,01; 0,05]	NS
Wzrost poziomu ALT	9/239 (4)	1/123 (<1)	4,63 [0,59; 36,14]	0,03 [0,001; 0,06]	33,87 [17,12; 1557,02]
Wzrost poziomu AST	6/239 (3)	0/123 (0)	6,72 [0,38; 118,26]	0,03 [0,002; 0,05]	39,83 [20,56; 576,60]

Punkt końcowy	PZB (%)	BSC (%)	RR [95%CI]	RD [95%CI]	NNH [95%CI]
Wzrost poziomu GGT	6/239 (3)	0/123 (0)	6,72 [0,38; 118,26]	0,03 [0,002; 0,05]	39,83 [20,63; 576,60]

15.5.2. TRBq3wk vs TRBqwk

Tabela 62.
Szczegółowe zdarzenia niepożądane dla porównania TRBq3wk vs TRBqwk

Punkt końcowy	Stopień nasilenia	TRBq3wk (%)	TRBqwk (%)	RR [95%CI]	RD [95%CI]	NNH [95%CI]
Wpływ na układ pokarmowy						
Biegunka	1-2	30/130 (23)	28/130 (22)	1,07 [0,68; 1,69]	0,02 [-0,09; 0,12]	NS
	1-4	31/130 (24)	28/130 (22)	1,11 [0,71; 1,74]	0,02 [-0,08; 0,12]	NS
	3-4	1/130 (<1)	0/130 (0)	3,00 [0,12; 72,97]	0,01 [-0,01; 0,03]	NS
Bóle brzucha	1-2	21/130 (16)	27/130 (21)	0,78 [0,46; 1,30]	-0,05 [-0,14; 0,05]	NS
	1-4	27/130 (21)	33/130 (25)	0,82 [0,52; 1,28]	-0,05 [-0,15; 0,06]	NS
	3-4	6/130 (5)	6/130 (5)	1,00 [0,33; 3,02]	0,00 [-0,05; 0,05]	NS
Nudności	1-2	90/130 (69)	64/130 (49)	1,45 [1,17; 1,79]	0,21 [0,10; 0,33]	4,66 [3,02; 10,13]
	1-4	97/130 (75)	67/130 (52)	1,45 [1,19; 1,76]	0,23 [0,12; 0,34]	4,33 [2,90; 8,56]
	3-4	7/130 (5)	3/130 (2)	2,41 [0,64; 9,10]	0,03 [-0,01; 0,08]	NS
Wymioty	1-2	50/130 (38)	30/130 (23)	1,67 [1,14; 2,44]	0,15 [0,04; 0,26]	6,50 [3,78; 23,14]
	1-4	57/130 (44)	32/130 (25)	1,78 [1,24; 2,55]	0,19 [0,08; 0,31]	5,20 [3,28; 12,60]
	3-4	7/130 (5)	2/130 (2)	3,50 [0,74; 16,53]	0,04 [-0,01; 0,08]	NS
Zaparcia	1-2	45/130 (35)	42/130 (32)	1,07 [0,76; 1,51]	0,02 [-0,09; 0,14]	NS
	1-4	45/130 (35)	44/130 (34)	1,02 [0,73; 1,43]	0,01 [-0,11; 0,12]	NS
	3-4	0/130 (0)	2/130 (2)	0,20 [0,01; 4,13]	-0,02 [-0,04; 0,01]	NS

Punkt końcowy	Stopień nasilenia	TRB _{q3wk} (%)	TRB _{qwk} (%)	RR [95%CI]	RD [95%CI]	NNH [95%CI]
Wpływ na układ nerwowy						
Ból głowy	1-2	36/130 (28)	33/130 (25)	1,09 [0,73; 1,64]	0,02 [-0,08; 0,13]	NS
	1-4	37/130 (28)	34/130 (26)	1,09 [0,73; 1,62]	0,02 [-0,09; 0,13]	NS
	3-4	1/130 (<1)	1/130 (<1)	1,00 [0,06; 15,82]	0,00 [-0,02; 0,02]	NS
Anoreksja	1-2	28/130 (22)	21/130 (16)	1,33 [0,80; 2,22]	0,05 [-0,04; 0,15]	NS
	1-4	29/130 (22)	21/130 (16)	1,38 [0,83; 2,29]	0,06 [-0,03; 0,16]	NS
	3-4	1/130 (<1)	0/130 (0)	3,00 [0,12; 72,97]	0,01 [-0,01; 0,03]	NS
Zawroty głowy	1-2	17/130 (13)	13/130 (10)	1,31 [0,66; 2,58]	0,03 [-0,05; 0,11]	NS
	1-4	18/130 (14)	13/130 (10)	1,38 [0,71; 2,71]	0,04 [-0,04; 0,12]	NS
	3-4	1/130 (<1)	0/130 (0)	3,00 [0,12; 72,97]	0,01 [-0,01; 0,03]	NS
Wpływ na układ oddechowy						
Duszność	1-2	17/130 (13)	28/130 (22)	0,61 [0,35; 1,05]	-0,08 [-0,18; 0,01]	NS
	1-4	22/130 (17)	36/130 (28)	0,61 [0,38; 0,98]	-0,11 [-0,21; -0,01]	NNT = 9,29 [4,81; 136,31]
	3-4	5/130 (4)	8/130 (6)	0,63 [0,21; 1,86]	-0,02 [-0,08; 0,03]	NS
Kaszel	1-2	23/130 (18)	21/130 (16)	1,10 [0,64; 1,88]	0,02 [-0,08; 0,11]	NS
	1-4	23/130 (18)	22/130 (17)	1,05 [0,61; 1,78]	0,01 [-0,08; 0,10]	NS
	3-4	0/130 (0)	1/130 (<1)	0,33 [0,01; 8,11]	-0,01 [-0,03; 0,01]	NS
Wpływ ogólnoustrojowy						
Ból w plecach	1-2	15/130 (12)	21/130 (16)	0,71 [0,39; 1,32]	-0,05 [-0,13; 0,04]	NS
	1-4	19/130 (15)	25/130 (19)	0,76 [0,44; 1,31]	-0,05 [-0,14; 0,04]	NS
	3-4	4/130 (3)	4/130 (4)	1,00 [0,26; 3,91]	0,00 [-0,04; 0,04]	NS
Gorączka	1-2	32/130 (25)	20/130 (15)	1,60 [0,97; 2,65]	0,09 [-0,004; 0,19]	NS
	1-4	33/130 (25)	21/130 (16)	1,57 [0,96; 2,57]	0,09 [-0,01; 0,19]	NS

Punkt końcowy	Stopień nasilenia	TRB _{q3wk} (%)	TRB _{qwk} (%)	RR [95%CI]	RD [95%CI]	NNH [95%CI]
Zmęczenie	3-4	1/130(<1)	1/130 (<1)	1,00 [0,06; 15,82]	0,00 [-0,02; 0,02]	NS
	1-2	87/130 (67)	80/130 (62)	1,09 [0,91; 1,30]	0,05 [-0,06; 0,17]	NS
	1-4	97/130 (75)	89/130 (68)	1,09 [0,93; 1,27]	0,06 [-0,05; 0,17]	NS
	3-4	10/130 (8)	9/130 (7)	1,11 [0,47; 2,64]	0,01 [-0,06; 0,07]	NS

Tabela 63.
Laboratoryjne zdarzenia niepożądane dla porównania TRB_{q3wk} vs TRB_{qwk}

Punkt końcowy	Stopień nasilenia	TRB _{q3wk} (%)	TRB _{qwk} (%)	RR [95%CI]	RD [95%CI]	NNH [95%CI]
Wpływ na parametry hematologiczne						
Gorączka neutropeniczna	ND	1/130 (<1)	1/130 (<1)	1,00 [0,06; 15,82]	0,00 [-0,02; 0,02]	NS
Neutropenia	1-2	35/130 (27)	47/130 (36)	0,74 [0,52; 1,07]	-0,09 [-0,20; 0,02]	NS
	3	34/130 (26)	15/130 (12)	2,27 [1,30; 3,96]	0,15 [0,05; 0,24]	6,84 [4,17; 18,96]
	4	27/130 (21)	2/130 (2)	13,50 [3,28; 55,61]	0,19 [0,12; 0,27]	5,20 [3,77; 8,37]
Niedokrwistość	1-2	116/130 (89)	105/130 (81)	1,10 [1,00; 1,22]	0,08 [-0,002; 0,17]	NS
	3	5/130 (4)	9/130 (7)	0,56 [0,19; 1,61]	-0,03 [-0,09; 0,02]	NS
	4	5/130 (4)	3/130 (2)	1,67 [0,41; 6,83]	0,02 [-0,03; 0,06]	NS
Trombocytopenia	1-2	55/130 (42)	29/130 (22)	1,90 [1,30; 2,77]	0,20 [0,09; 0,31]	5,00 [3,21; 11,24]
	3	12/130 (9)	6/130 (5)	2,00 [0,77; 5,17]	0,05 [-0,02; 0,11]	NS
	4	3/130 (2)	1/130 (<1)	3,00 [0,32; 28,47]	0,02 [-0,01; 0,05]	NS
Wpływ na parametry biochemiczne						
Wzrost poziomu ALT	1-2	64/130 (49)	88/130 (68)	0,73 [0,59; 0,90]	-0,18 [-0,30; -0,07]	NNT = 5,42 [3,31; 14,94]
	3	59/130 (45)	12/130 (9)	4,92 [2,78; 8,70]	0,36 [0,26; 0,46]	2,77 [2,17; 3,81]
	4	3/130 (2)	0/130 (0)	7,00 [0,37; 134,18]	0,02 [-0,01; 0,05]	NS

Punkt końcowy	Stopień nasilenia	TRB _{q3wk} (%)	TRB _{qwk} (%)	RR [95%CI]	RD [95%CI]	NNH [95%CI]
Wzrost poziomu AST	1-2	81/130 (62)	81/130 (62)	1,00 [0,83; 1,21]	0,00 [-0,12; 0,12]	NS
	3	41/130 (32)	4/130 (3)	10,25 [3,78; 27,79]	0,28 [0,20; 0,37]	3,51 [2,70; 5,02]
	4	0/130 (0)	0/130 (0)	0 vs 0	0 vs 0	ND
Wzrost poziomu bilirubiny	1-2	27/130 (21)	14/130 (11)	1,93 [1,06; 3,51]	0,10 [0,01; 0,19]	10 [5,33; 81,71]
	3	1/130 (<1)	1/130 (<1)	1,00 [0,06; 15,82]	0,00 [-0,02; 0,02]	NS
	4	0/130 (0)	0/130 (0)	0 vs 0	0 vs 0	ND
Wzrost poziomu fosfatazy zasadowej	1-2	70/130 (54)	61/130 (47)	1,15 [0,90; 1,46]	0,07 [-0,05; 0,19]	NS
	3	2/130 (3)	3/130 (2)	0,67 [0,11; 3,92]	-0,01 [-0,04; 0,03]	NS
	4	0/130 (0)	0/130 (0)	0 vs 0	0 vs 0	ND
Wzrost poziomu kinazy kreatynowej	1-2	32/130 (25)	28/130 (22)	1,14 [0,73; 1,78]	0,03 [-0,07; 0,13]	NS
	3	4/130 (3)	7/130 (6)	0,57 [0,17; 1,91]	-0,02 [-0,07; 0,03]	NS
	4	3/130 (2)	5/130 (4)	0,60 [0,15; 2,46]	-0,02 [-0,06; 0,03]	NS
Wzrost poziomu kreatyniny	1-2	45/130 (25)	35/130 (27)	1,29 [0,89; 1,86]	0,08 [-0,03; 0,19]	NS
	3	0/130 (0)	0/130 (0)	0 vs 0	0 vs 0	ND
	4	3/130 (2)	1/130 (<1)	3,00 [0,32; 28,47]	0,02 [-0,01; 0,05]	NS

15.5.3. Wyniki badań nRCT II fazy

Tabela 64.
Zdarzenia niepożądane ogółem raportowane w badaniach II fazy

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Stopień nasilenia 1-4 n/N (%)
AE ogółem	Slejffer 2009	PZB	bd
	Garcia-Carbonero 2004	TRBq3wk	bd
	Le Cesne 2005	TRBq3wk	bd
	Yovine 2004	TRBq3wk	bd
	Ogółem	TRBq3wk	bd
SAE związane z leczeniem	Slejffer 2009	PZB	bd
	Garcia-Carbonero 2004	TRBq3wk	bd
	Le Cesne 2005	TRBq3wk	bd
	Yovine 2004	TRBq3wk	7/54 (13)
	Ogółem	TRBq3wk	7/54 (13)
Przerwanie leczenia z powodu AE	Slejffer 2009	PZB	9/142 (6)
	Garcia-Carbonero 2004	TRBq3wk	1/36 (3)
	Le Cesne 2005	TRBq3wk	bd
	Yovine 2004	TRBq3wk	4/54 ^a (7)
	Ogółem	TRBq3wk	1/36 (3)
Zgon związany z leczeniem	Slejffer 2009	PZB	bd
	Garcia-Carbonero 2004	TRBq3wk	bd
	Le Cesne 2005	TRBq3wk	4/99 (4)
	Yovine 2004	TRBq3wk	2/54 (4)
	Ogółem	TRBq3wk	6/153 (4)

a) Przerwanie leczenia z powodu AE związanych z leczeniem.

Tabela 65.
Szczegółowe zdarzenia niepożądane raportowane w badaniach II fazy z podziałem na stopnie nasilenia

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Stopień nasilenia	
			Stopień 3-4 n/N (%)	Stopień 1-4 n/N (%)
Wpływ na funkcje hematologiczne				
Anemia	Slejffer 2009	PZB	6/142 (4)	106/142 (75)
	Garcia-Carbonero 2004	TRBq3wk	bd	bd
	Le Cesne 2005	TRBq3wk	16/99 (16)	bd
	Yovine 2004	TRBq3wk	12/54 (22)	41/54 (76)
	Ogółem	TRBq3wk	28/153 (18)	41/54 (76)
Hemoglobina	Slejffer 2009	PZB	bd	bd

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Stopień nasilenia	
			Stopień 3-4 n/N (%)	Stopień 1-4 n/N (%)
	Garcia-Carbonero 2004	TRBq3wk	3/36 (8)	34/36 (94)
	Le Cesne 2005	TRBq3wk	bd	bd
	Yovine 2004	TRBq3wk	bd	bd
	Ogółem	TRBq3wk	3/36 (8)	34/36 (94)
Leukopenia	Sle jffer 2009	PZB	2/142 (1)	60/142 (42)
	Garcia-Carbonero 2004	TRBq3wk	15/36 (42)	28/36 (78)
	Le Cesne 2005	TRBq3wk	41/99 (41)	bd
	Yovine 2004	TRBq3wk	25/54 (46)	46/54 (85)
	Ogółem	TRBq3wk	81/189 (43%)	74/90 (82)
Neutropenia	Sle jffer 2009	PZB	6/142 (4)	45/142 (32)
	Garcia-Carbonero 2004	TRBq3wk	12/36 (33)	25/36 (69)
	Le Cesne 2005	TRBq3wk	52/99 (53)	bd
	Yovine 2004	TRBq3wk	33/54 (61)	44/54 (81)
	Ogółem	TRBq3wk	97/189 (51)	69/90 (77)
Neutropenia z gorączką	Sle jffer 2009	PZB	bd	bd
	Garcia-Carbonero 2004	TRBq3wk	bd	2/36 (6)
	Le Cesne 2005	TRBq3wk	9/99 (9)	bd
	Yovine 2004	TRBq3wk	4/54 (7)	bd
	Ogółem	TRBq3wk	13/153 (8)	2/36 (6)
Trombocytopenia	Sle jffer 2009	PZB	2/142 (1)	14/142 (10)
	Garcia-Carbonero 2004	TRBq3wk	6/36 (17)	13/36 (36)
	Le Cesne 2005	TRBq3wk	18/99 (18)	bd
	Yovine 2004	TRBq3wk	10/54 (19)	20/54 (37)
	Ogółem	TRBq3wk	34/189 (18)	33/90 (37)
Wpływ na funkcje hepatologiczne				
Aktywność ALT	Sle jffer 2009	PZB	6/142 (4)	71/142 (50)
	Garcia-Carbonero 2004	TRBq3wk	7/36 (19)	30/36 (83)
	Le Cesne 2005	TRBq3wk	44/99 (44)	bd
	Yovine 2004	TRBq3wk	31/54 (57)	53/54 (98)
	Ogółem	TRBq3wk	82/189 (43)	83/90 (92)
Aktywność AST	Sle jffer 2009	PZB	6/142 (4)	66/142 (46)
	Garcia-Carbonero 2004	TRBq3wk	9/36 (25)	29/36 (81)
	Le Cesne 2005	TRBq3wk	35/99 (35)	bd
	Yovine 2004	TRBq3wk	26/54 (48)	54/54 (100)
	Ogółem	TRBq3wk	70/189 (37)	83/90 (92)

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Stopień nasilenia	
			Stopień 3-4 n/N (%)	Stopień 1-4 n/N (%)
Bilirubina	Sle jffer 2009	PZB	9/142 (6)	54/142 (38)
	Garcia-Carbonero 2004	TRBq3wk	1/36 (3)	5/36 (14)
	Le Cesne 2005	TRBq3wk	7/99 (7)	42/99 (42)
	Yovine 2004	TRBq3wk	0/54 (0)	20/54 (37)
	Ogółem	TRBq3wk	8/189 (4)	67/189 (35)
Pozostałe AEs				
Alergia	Sle jffer 2009	PZB	bd	bd
	Garcia-Carbonero 2004	TRBq3wk	bd	bd
	Le Cesne 2005	TRBq3wk	bd	bd
	Yovine 2004	TRBq3wk	0/54 (0)	1/54 (2)
	Ogółem	TRBq3wk	0/54 (0)	1/54 (2)
Anoreksja	Sle jffer 2009	PZB	bd	bd
	Garcia-Carbonero 2004	TRBq3wk	bd	bd
	Le Cesne 2005	TRBq3wk	bd	bd
	Yovine 2004	TRBq3wk	1/54 (2)	11/54 (20)
	Ogółem	TRBq3wk	1/54 (2)	11/54 (20)
Astenia	Sle jffer 2009	PZB	bd	bd
	Garcia-Carbonero 2004	TRBq3wk	bd	bd
	Le Cesne 2005	TRBq3wk	bd	bd
	Yovine 2004	TRBq3wk	8/54 (15)	43/54 (80)
	Ogółem	TRBq3wk	8/54 (15)	43/54 (80)
Białkomocz	Sle jffer 2009	PZB	0/142 (0)	73/142 (51)
	Garcia-Carbonero 2004	TRBq3wk	bd	bd
	Le Cesne 2005	TRBq3wk	bd	bd
	Yovine 2004	TRBq3wk	bd	bd
	Ogółem	TRBq3wk	bd	bd
Biegunka	Sle jffer 2009	PZB	5/142 (4)	43/142 (30)
	Garcia-Carbonero 2004	TRBq3wk	bd	bd
	Le Cesne 2005	TRBq3wk	bd	15/99 ^a (15)
	Yovine 2004	TRBq3wk	0/54 (0)	3/54 (6)
	Ogółem	TRBq3wk	0/54 (0)	3/54 (6)
Alkaliczna fosfataza	Sle jffer 2009	PZB	bd	bd
	Garcia-Carbonero 2004	TRBq3wk	0/36 (0)	12/36 (33)
	Le Cesne 2005	TRBq3wk	18/99 (18)	62/99 (62)
	Yovine 2004	TRBq3wk	1/54 (2)	35/54 (65)

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Stopień nasilenia	
			Stopień 3-4 n/N (%)	Stopień 1-4 n/N (%)
	Ogółem	TRBq3wk	19/189 (10)	109/189 (58)
Hipopigmentacja	Sle jffer 2009	PZB	0/142 (0)	52/142 (37)
	Garcia-Carbonero 2004	TRBq3wk	bd	bd
	Le Cesne 2005	TRBq3wk	bd	bd
	Yovine 2004	TRBq3wk	bd	bd
	Ogółem	TRBq3wk	bd	bd
Infekcja	Sle jffer 2009	PZB	bd	bd
	Garcia-Carbonero 2004	TRBq3wk	bd	bd
	Le Cesne 2005	TRBq3wk	bd	bd
	Yovine 2004	TRBq3wk	0/54 (0)	2/54 (4)
	Ogółem	TRBq3wk	0/54 (0)	2/54 (4)
Kardiotoksyczność	Sle jffer 2009	PZB	bd	bd
	Garcia-Carbonero 2004	TRBq3wk	bd	bd
	Le Cesne 2005	TRBq3wk	bd	0/99 (0)
	Yovine 2004	TRBq3wk	bd	0/54 (0)
	Ogółem	TRBq3wk	bd	0/153 (0)
Kinaza kreatyninowa	Sle jffer 2009	PZB	bd	bd
	Garcia-Carbonero 2004	TRBq3wk	1/36 (3)	8/36 (22)
	Le Cesne 2005	TRBq3wk	bd	bd
	Yovine 2004	TRBq3wk	bd	bd
	Ogółem	TRBq3wk	1/36 (3)	8/36 (22)
Kreatynina	Sle jffer 2009	PZB	5/142 (4)	37/142 (26)
	Garcia-Carbonero 2004	TRBq3wk	0/36 (0)	9/36 (25)
	Le Cesne 2005 ^b	TRBq3wk	bd	34/99 (34)
	Yovine 2004	TRBq3wk	bd	bd
	Ogółem	TRBq3wk	0/36 (0)	43/135 (32)
Łysienie	Sle jffer 2009	PZB	bd	bd
	Garcia-Carbonero 2004	TRBq3wk	bd	bd
	Le Cesne 2005	TRBq3wk	bd	0/99 (0)
	Yovine 2004	TRBq3wk	0/54 (0)	2/54 (4)
	Ogółem	TRBq3wk	0/54 (0)	2/153 (1)
Nadciśnienie	Sle jffer 2009	PZB	11/142 (8)	57/142 (40)
	Garcia-Carbonero 2004	TRBq3wk	bd	bd
	Le Cesne 2005	TRBq3wk	bd	bd
	Yovine 2004	TRBq3wk	bd	bd

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Stopień nasilenia	
			Stopień 3-4 n/N (%)	Stopień 1-4 n/N (%)
	Ogółem	TRBq3wk	bd	bd
Neurotoksyczność	Sle jffer 2009	PZB	bd	bd
	Garcia-Carbonero 2004	TRBq3wk	bd	bd
	Le Cesne 2005	TRBq3wk	bd	bd
	Yovine 2004	TRBq3wk	bd	0/54 (0)
	Ogółem	TRBq3wk	bd	0/54 (0)
Nudności	Sle jffer 2009	PZB	1/142 (1)	51/142 (36)
	Garcia-Carbonero 2004	TRBq3wk	2/36 (6)	20/36 (56)
	Le Cesne 2005	TRBq3wk	7/99 (7)	bd
	Yovine 2004	TRBq3wk	4/54 (7)	43/54 (80)
	Ogółem	TRBq3wk	13/189 (7)	63/90 (70)
Wymioty	Sle jffer 2009	PZB	0/142 (0)	34/142 (24)
	Garcia-Carbonero 2004	TRBq3wk	1/36 (3)	8/36 (22)
	Le Cesne 2005	TRBq3wk	9/99 (9)	bd
	Yovine 2004	TRBq3wk	5/54 (9)	32/54 (59)
	Ogółem	TRBq3wk	15/189 (8)	40/90 (44)
Zapalenie jamy ustnej	Sle jffer 2009	PZB	bd	bd
	Garcia-Carbonero 2004	TRBq3wk	bd	bd
	Le Cesne 2005	TRBq3wk	bd	bd
	Yovine 2004	TRBq3wk	0/54 (0)	5/54 (9)
	Ogółem	TRBq3wk	0/54 (0)	5/54 (9)
Zapalenie błony śluzowej	Sle jffer 2009	PZB	bd	bd
	Garcia-Carbonero 2004	TRBq3wk	bd	bd
	Le Cesne 2005	TRBq3wk	bd	bd
	Yovine 2004	TRBq3wk	bd	5/54 ^a (9)
	Ogółem	TRBq3wk	bd	bd
Zmęczenie/osłabienie	Sle jffer 2009	PZB	11/142 (8)	52/142 (37)
	Garcia-Carbonero 2004	TRBq3wk	0/36 (0)	24/36 (67)
	Le Cesne 2005	TRBq3wk	bd	61/99 ^a (62)
	Yovine 2004	TRBq3wk	bd	bd
	Ogółem	TRBq3wk	0/36 (0)	24/36 (67)

15.5.4. Specjalne środki ostrożności z ChPL

Tabela 66.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania pazopanibu i trabectedyny.

Lek	Specjalne ostrzeżenia
Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby	
PZB	<ul style="list-style-type: none"> Wpływ na wątrobę: należy zachować ostrożność u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Nie jest zalecane stosowanie PZB u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby (LFT, ang. liver function test): w badaniach klinicznych zaobserwowano zwiększenie aktywności aminotransferaz (ALT, AST) i stężenia bilirubiny w surowicy. Należy kontrolować wskaźniki czynności wątroby w surowicy przed rozpoczęciem leczenia PZB i co najmniej raz na 4 tygodnie w czasie pierwszych 4 miesięcy leczenia oraz w przypadkach uzasadnionych klinicznie.
TRB	<ul style="list-style-type: none"> Wpływ na wątrobę: pacjenci z klinicznie istotnymi chorobami wątroby takimi jak czynne przewlekłe zapalenie wątroby muszą być pod ścisłą obserwacją, a w razie potrzeby należy dostosować dawkę leku. Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby (LFT, ang. liver function test): często zgłaszano podczas u pacjentów odwracalne ostre zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej (AST) i aminotransferazy alaninowej (ALT). Nie należy stosować TRB u pacjentów ze zwiększonym stężeniem bilirubiny. U pacjentów ze zwiększoną pomiędzy cyklami aktywnością AST i ALT oraz fosfatazy zasadowej może być konieczne zmniejszenie dawki.
Wpływ na układ sercowo-naczyniowy	
PZB	<ul style="list-style-type: none"> Nadciśnienie tętnicze: przed rozpoczęciem leczenia należy uzyskać właściwą kontrolę ciśnienia tętniczego oraz monitorować stan pacjentów w czasie trwania leczenia. W przypadku wykrycia nadciśnienia tętniczego należy je leczyć hipotensyjnie oraz poprzez modyfikację dawki PZB, gdy to leczenie będzie nieskuteczne należy zaprzestać stosowania leku. Należy zachować ostrożność podczas stosowania leku u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka zawału mięśnia sercowego, udaru niedokrwinnego mózgu i przemijającego napadu niedokrwinnego Zaburzenia czynności serca: należy rozważyć ryzyko i korzyści stosowania PZB. W badaniach klinicznych zaobserwowano zaburzenia czynności serca takie jak zastoinowa niewydolność serca i zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) Wydłużenie odstępu QT i zaburzenia rytmu serca typu Torsade de pointes: należy zachować ostrożność podczas stosowania PZB u pacjentów z wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie oraz u pacjentów, którzy stosują leki przeciwartmicyjne lub inne produkty lecznicze, które mogą powodować wydłużenie odstępu QT, i u pacjentów z istotną istniejącą chorobą serca. W czasie leczenia zaleca się początkowe i okresowe kontrolowanie elektrokardiogramu i utrzymanie stężenie elektrolitów w granicach uznanych za prawidłowe. Żylne powikłania zakrzepowo-zatorowe: u pacjentów leczonych PZB występowały żylne powikłania zakrzepowo-zatorowe, w tym zakrzepica żył i zator płucny zakończony zgonem. Incydenty krwiotoczne: należy zachować ostrożność u pacjentów, u których istnieje znaczne ryzyko krwotoku. Nie zaleca się stosowania PZB u pacjentów, u których w ciągu ostatnich 6 miesięcy wystąpiło krwioplucie, krwotok do mózgu lub istotny klinicznie krwotok z przewodu pokarmowego.
TRB	Nie raportowano
Wpływ na układ krwionośny	
PZB	Nie raportowano
TRB	<ul style="list-style-type: none"> Neutropenia i trombocytopenia: często podczas leczenia TRB zgłaszano neutropenię 3. lub 4. stopnia i trombocytopenię. Należy monitorować zarówno przed jak i w trakcie leczenia morfologię krwi, w tym wzór odsetkowy i liczbę płytek. Gdy wyjściowa liczba neutrofilii jest mniejsza niż 1500 komórek/mm³ i liczba płytek krwi jest mniejsza niż 100 000 komórek/mm³ nie należy podawać TRB. W przypadku wystąpienia ciężkiej neutropenii z gorączką lub zakażeniem, zalecane jest zmniejszenie dawki.
Wpływ na układ pokarmowy	
PZB	<ul style="list-style-type: none"> Perforacje i przetoki w obrębie przewodu pokarmowego: w badaniu klinicznym występowały przypadki perforacji lub przetoki w obrębie przewodu pokarmowego, w takim przypadku należy zachować ostrożność podczas stosowania PZB.
TRB	<ul style="list-style-type: none"> Nudności i wymioty: należy stosować profilaktykę przeciwwymiotną przy użyciu kortykosteroidów

Zaburzenie czynności nerek	
PZB	<ul style="list-style-type: none"> Białkomoczu: PZB może przyczynić się do występowania białkomoczu. Zaleca się wykonywanie badań ogólnych moczu przed rozpoczęciem leczenia i okresowo w trakcie jego trwania oraz obserwacje w celu wykrycia zwiększenia białkomoczu.
TRB	<ul style="list-style-type: none"> Zaburzenie czynności nerek: należy obserwować klirens kreatyniny przed i podczas leczenia, gdy wynosi on odpowiednio <30ml/min i <60ml/min nie należy stosować TRB.
Gojenie ran	
PZB	<ul style="list-style-type: none"> Gojenie ran: nie przeprowadzono formalnych badań dotyczących wpływu PZB na gojenie ran, jednakże ze względu na to, że inhibitory naczyniowego czynnika wzrostu śródbłonna (VEGF) mogą utrudniać gojenie ran należy przerwać leczenie PZB, co najmniej 7 dni przed zaplanowaną operacją chirurgiczną, oraz u pacjentów, u których nastąpiło rozejście się ran.
TRB	Nie raportowano
Wpływ na tarczycę	
PZB	<ul style="list-style-type: none"> Niedoczynność tarczycy: podczas leczenia PZB zgłaszano przypadki niedoczynności tarczycy. Przed rozpoczęciem leczenia zaleca się wykonanie oznaczeń laboratoryjnych wskaźników czynności tarczycy. W przypadku stwierdzenia u pacjenta niedoczynności tarczycy należy wdrożyć leczenie zgodne ze standardowymi zasadami postępowania. Poza tym wszystkich pacjentów należy poddać ścisłej obserwacji w celu wykrycia podmiotowych i przedmiotowych objawów zaburzeń czynności tarczycy.
TRB	Nie raportowano
Odma opłucnowa	
PZB	<ul style="list-style-type: none"> Odma opłucnowa: w trakcie leczenia PZB wystąpiły przypadki odmy opłucnowej. Należy uważnie obserwować pacjentów w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów odmy opłucnowej
TRB	Nie raportowano
Wpływ na układ mięśniowy	
PZB	Nie raportowano
TRB	<ul style="list-style-type: none"> Rabdomioliza i poważne zwiększenie aktywności CK (>5 x górnej granicy normy): niezbyt często zgłaszano rabdomiolizę, zazwyczaj w związku z miotoksycznością, poważnymi nieprawidłowościami wyników prób czynnościowych wątroby i/lub niewydolnością nerek lub niewydolnością wielonarządową. Należy monitorować CK, jeśli u pacjenta wystąpią takie objawy toksyczności, słabość lub bóle mięśni. Nie wolno stosować TRB gdy CK>2,5 x górnej granicy normy. W przypadku pojawienia się rabdomiolizy należy przerwać leczenie TRB. Wskazane jest zachowanie ostrożności, gdy równocześnie z TRB podawane są leki, z którymi wiąże się rabdomioliza.
Zakażenia	
PZB	<ul style="list-style-type: none"> Zakażenia: obserwowane ciężkie zakażenia zarówno z neuropatią lub bez neuropatii, w niektórych przypadkach zakończone zgonem
TRB	Nie raportowano
Interakcje	
PZB	<ul style="list-style-type: none"> Skojarzenie z innymi przeciwnowotworowymi lekami systemowymi: w skojarzeniu z pemetreksedem i lapatynibem istnieje ryzyko zwiększonej toksyczności i/lub śmiertelności. Leczenie silnymi inhibitorami izoenzymu CYP3A4, glikoproteiny P (P-gp) lub białka oporności raka piersi (BCRP): należy unikać jednoczesnego leczenia ze względu na ryzyko zwiększenia ekspozycji na PZB. Zalecane jest unikanie jednoczesnego stosowania leków indukujących CYP3A4 ze względu na ryzyko zmniejszenia ekspozycji na PZB. Stosowanie ketokonazolu: przy jednoczesnym stosowaniu wystąpiły przypadki hiperglikemii. Sok grejfrutowy: czasie leczenia należy unikać spożywania soku grejfrutowego.

TRB	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Potencjalne inhibitory enzymu CYP3A4</u>: należy unikać jednoczesnego leczenia TRB i potencjalnymi inhibitorami enzymu CYP3A4, gdy nie jest to możliwe należy obserwować objawy toksyczności i w razie konieczności zmniejszyć dawkę TRB. • <u>Leki, z którymi wiąże się toksyczność wątrobowa</u>: należy zachować ostrożność przy równoczesnym podawaniu leków, z którymi wiąże się toksyczność wątrobowa. • <u>Fenytoina</u>: stosowanie TRB w skojarzeniu z fenytoiną, może prowadzić do zaostrzenia napadów drgawkowych. Nie zaleca się stosowania TRB z fenytoiną, lub szczepionkami osłabiającymi wątrobę. <u>Szczepionka przeciw żółtej febrze</u>: szczególnie przeciwwskazane stosowanie TRB ze szczepionką przeciw żółtej febrze. • <u>Alkohol</u>: w czasie leczenia należy unikać spożywania alkoholu.
Wpływ na układ rozrodczy	
PZB	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Ciąża</u>: należy wyjaśnić pacjentce, na czym polega potencjalne zagrożenie dla płodu oraz zalecić unikanie zajścia w ciążę w trakcie leczenia PZB.
TRB	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Ciąża</u>: zarówno u kobiet jak i mężczyzn zalecane jest stosowanie skutecznej metody antykoncepcyjnej podczas leczenia i przez kolejne 3 miesiące u kobiet oraz 5 miesięcy u mężczyzn po jego zakończeniu. Należy poinformować lekarza prowadzącego, gdy dojdzie do zapłodnienia.
Reakcje w miejscu podania	
PZB	Nie raportowano
TRB	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Reakcje w miejscu podania</u>: zaleca się stosowanie dostępu przez cewnik założony do żyły centralnej. Gdy cewnik założony jest do żyły obwodowej, u pacjenta mogą wystąpić potencjalne poważne reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Wynacznienie TRB może prowadzić do martwicy tkanek i wymagać oczyszczenia rany, postępowanie po wynacznieniu powinno być zgodne z lokalnymi standardami praktyki lekarskiej.

15.6. Skale stosowane do oceny stanu sprawności

Tabela 67
Skala Karnofsky'ego i WHO/Zubroda/ECOG[258]

Stopień sprawności	Opis kategorii
Skala Karnofsky'ego	
100	Stan prawidłowy, brak dolegliwości i objawów choroby
90	Stan prawidłowej aktywności, niewielkie dolegliwości i objawy choroby
80	Stan niemal pełnej aktywności (która wymaga pewnego wysiłku); niewielkie dolegliwości i objawy choroby
70	Stan niemożności wykonywania pracy lub prawidłowej aktywności, przy zachowanej zdolności do samoobsługi
60	Stan wymagający okresowej opieki, przy zachowanej zdolności do samodzielnego spełniania większości codziennych potrzeb
50	Stan wymagający częstej opieki i częstych interwencji medycznych
40	Stan niewydolności i konieczność szczególnej opieki
30	Stan poważnej niewydolności, wskazania do hospitalizacji
20	Stan poważnej choroby, bezwzględna konieczność hospitalizacji prowadzenia leczenia wspomagającego
10	Stan gwałtownego narastania zagrożenia życia
0	Zgon.
Skala WHO/Zubroda/ECOG	
0	Brak objawów choroby, sprawność prawidłowa, pełna aktywność, zdolność do samodzielnego wykonywania wszystkich czynności i pracy
1	Obecność objawów choroby, zdolność do wykonywania czynności codziennych i lekkiej pracy, brak konieczności przebywania w łóżku w ciągu dnia
2	Obecność objawów choroby, znacznie ograniczona aktywność, zdolność do wykonywania czynności codziennych, brak zdolności do wykonywania pracy, konieczność przebywania w łóżku <50% czasu w ciągu dnia
3	Ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, konieczność przebywania w łóżku >50% czasu w ciągu dnia
4	Konieczność opieki osoby drugiej, stałe przebywanie w łóżku
5	Zgon

Tabela 68.
Zależność pomiędzy skalą Karnofsky'ego a skalą WHO/Zubroda/ECOG[259]

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

15.7. Definicje ocenianych punktów końcowych

Tabela 69.
Definicje punktów końcowych ocenianych w analizie klinicznej.

Punkt końcowy	Definicja
TTP (Time to Progression)	Czas od randomizacji do momentu progresji choroby lub zgonu, będącego skutkiem progresji choroby.[260]
PFS (Progression- Free Survival)	Czas od randomizacji do momentu pierwszej progresji choroby (według niezależnej oceny obrazów radiologicznych) lub zgonu (z każdej przyczyny).[261]
Odpowiedź na leczenie kryteria wg. RECIST[262]^a	
Complete response (CR)	Ustąpienie wszystkich mierzalnych zmian patologicznych.
Partial response (PR)	Zmniejszenie o co najmniej 30% sumy najdłuższych średnic mierzalnych zmian patologicznych; jako odniesienie przyjmuje się najmniejsza sumę najdłuższych średnic zmierzoną w momencie rozpoczęcia leczenia lub wygląd jednej lub więcej nowopowstałych zmian patologicznych.
Progressive disease (PD)	Zwiększenie o co najmniej 20% sumy najdłuższych średnic mierzalnych zmian patologicznych; jako odniesienie przyjmuje się najmniejsza sumę najdłuższych średnic zmierzoną w momencie rozpoczęcia leczenia lub wygląd jednej lub więcej nowopowstałych zmian patologicznych.
Stabile disease (SD)	Odpowiedź na leczenie, którego nie można zakwalifikować jako partial response ani progressive disease; jako odniesienie przyjmuje się najmniejsza sumę najdłuższych średnic mierzalnych zmian patologicznych zmierzoną w momencie rozpoczęcia leczenia.
Kryteria wg. WHO[263]^a	
Complete response (CR)	Ustąpienie wszystkich objawów choroby, stwierdzone w 2 kolejnych obserwacjach, nie krótszych niż 4 tygodnie.
Partial response (PR)	Zmniejszenie o co najmniej 50% zmiany nowotworowej, stwierdzone w kolejnych 2 obserwacjach, nie krótszych niż 4 tygodnie oraz brakobecności nowych zmian patologicznych a także brak progresji zmian patologicznych.
No change (NC)	Brak możliwości stwierdzenia redukcji zmiany nowotworowej o 50% oraz brak wzrostu o 25% wzrost co najmniej jednej mierzalnej zmiany patologicznej
Progressive disease (PD)	Powiększenie o co najmniej 25% co najmniej jednej mierzalnej zmiany patologicznej lub pojawienie się nowych zmian.

a) ocena zmian mierzalnych

15.8. Formularze oceny wiarygodności badań klinicznych

15.8.1. Badania RCT

Tabela 70.
Formularz oceny wiarygodności badań w skali Jadad

Ocena w skali Jadad dla randomizowanych badań klinicznych			
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz oceniającego
Czy badanie opisano jako randomizowane?			
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?			
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu leczenia?			
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?			
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?			
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?			
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?			
		Suma	

15.8.2. Badania nRCT

Tabela 71.
Formularz oceny wiarygodności badań jednoramiennych wg NICE [39]

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

15.9. Formularze dla ekstrahowanych danych

Tabela 72.
Formularz ekstrakcji danych dotyczących charakterystyki badań

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

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

Tabela 73.
Formularz ekstrakcji wyników z badań RCT dla punktów końcowych dychotomicznych

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

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

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

16. BIBLIOGRAFIA

1. Maciej Krzakowski (red). *Onkologia Kliniczna*. Tom II. Warszawa 2006.
2. Krzakowski M (red). *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych - 2011*. Tom I. Gdansk 2011.
3. Ruka W, Rutkowski P, Krzakowski M, i in. Mięsaki tkanek miękkich u dorosłych - zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. *Onkologia w Praktyce Klinicznej*. 2009; 5(5):198–210.
4. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych - 2009.
5. Leczenie zaawansowanego mięsaka tkanek miękkich przy wykorzystaniu produktu leczniczego trabectedyna (Yondelis®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ – chemioterapii niestandardowej (Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej).pdf (Obiekt application/pdf). http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-25-2011-trabectedyna/OT_0387_YONDELIS_%5Btrabectedyna%5D.pdf (6.3.2012).
6. Shmookler B, Bickels J, Jelinek J, i in. Bone and Soft-tissue Sarcomas: Epidemiology, Radiology, Pathology and Fundamentals of Surgical Treatment. <http://www.sarcoma.org/publications/mcs/ch1.pdf>.
7. AJCC Cancer Staging Manual. <http://www.springer.com/medicine/surgery/book/978-0-387-88440-0> (28.3.2012).
8. Grading of Soft Tissue Sarcomas Review and Update. Coindre. <http://www.archivesofpathology.org/doi/pdf/10.1043/1543-2165%282006%29130%5B1448%3AGOSTSR%5D2.0.CO%3B2> (27.8.2012).
9. WHO Classification of Soft Tissue Tumours. <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/pat-gen/bb5/bb5-classifsofttissue.pdf>.
10. Pisters P, Weiss M, Maki R. Cancer Management, 14th Edition: Soft-Tissue Sarcomas. Cancer Network www.cancernetwork.com/cancer-management/soft-tissue-sarcomas/article/10165/1802713.
11. SSGXVII-Version2 Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Intraabdominal, Retroperitoneal, and Uterine Sarcoma 2008.doc.pdf (Obiekt application/pdf). http://www.ocsyd.se/VP-verksamhet/Hud%20mjukdel%20skelett/SSGXVII-Version2_2008.doc.pdf (28.3.2012).
12. Kattan MW, Leung DHY, Brennan MF. Postoperative Nomogram for 12-Year Sarcoma-Specific Death. *Journal of Clinical Oncology*. 2002; 20(3):791–796.
13. Casali PG, Blay J-Y. Soft tissue sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2010; 21 Suppl 5:v198–203.
14. Van Glabbeke M, Verweij J, Judson I, i in. Progression-free rate as the principal end-point for phase II trials in soft-tissue sarcomas. *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)*. 2002; 38(4):543–549.
15. London and South East Sarcoma Network Patient Management Policy.pdf (Obiekt application/pdf). <http://www.lsesn.nhs.uk/files/patient-management-policy.pdf> (28.3.2012).
16. Penel N, Van Glabbeke M, Marreud S, i in. Testing new regimens in patients with advanced soft tissue sarcoma: analysis of publications from the last 10 years. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2011; 22(6):1266–1272.
17. Sleijfer S, Ray-Coquard I, Papai Z, i in. Pazopanib, a multikinase angiogenesis inhibitor, in patients with relapsed or refractory advanced soft tissue sarcoma: a phase II study from the European organisation for research and treatment of cancer-soft tissue and bone sarcoma group (EORTC study 62043). *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009; 27(19):3126–3132.
18. Protokół badania VEG 20002.
19. Brivanib (BMS-582664) in advanced solid tumors (AST): Results of a phase II randomized discontinuation trial (RDT). -- Ratain et al. 29 (15): 3079 -- ASCO Meeting Abstracts. http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/29/15_suppl/3079?sid=4490928c-3b84-43fc-ba74-9fdda544fc19 (26.3.2012).
20. Results of the phase III, placebo-controlled trial (SUCCEED) evaluating the mTOR inhibitor ridaforolimus (R) as maintenance therapy in advanced sarcoma patients (pts) following clinical benefit from prior standard cytotoxic chemotherapy (CT). -- Chawla et al. 29 (15): 10005 -- ASCO Meeting Abstracts. http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/29/15_suppl/10005?sid=d4c49c14-c31a-4d62-abe7-ea8860f248eb (26.3.2012).
21. Phase II trial of anti-IGF-IR antibody cixutumumab in patients with advanced or metastatic soft-tissue sarcoma and Ewing family of tumors. -- Schoffski et al. 29 (15): 10004 -- ASCO Meeting Abstracts. http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/short/29/15_suppl/10004?rss=1 (26.3.2012).

22. Activity of eribulin mesylate (E7389) in patients with soft tissue sarcoma (STS): Phase II studies of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (EORTC 62052). - ASCO. http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?vmview=abst_detail_view&confID=74&abstractID=40867 (26.3.2012).
23. Ray-Coquard I, Le Cesne A, Whelan JS, i in. A phase II study of gefitinib for patients with advanced HER-1 expressing synovial sarcoma refractory to doxorubicin-containing regimens. *The Oncologist*. 2008; 13(4):467–473.
24. Ray-Coquard I, Italiano A, Bompas E, i in. Sorafenib for Patients with Advanced Angiosarcoma: A Phase II Trial from the French Sarcoma Group (GSF/GETO). *The Oncologist*. 2012; 17(2):260–266.
25. Efficacy and toxicity of sorafenib monotherapy in patients with advanced soft tissue sarcoma failing anthracycline-based chemotherapy. - ASCO. http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?vmview=abst_detail_view&confID=74&abstractID=53275 (26.3.2012).
26. Mahmood ST, Agresta S, Vigil C, i in. Phase II study of sunitinib malate, a multi-targeted tyrosine kinase inhibitor in patients with relapsed or refractory soft tissue sarcomas. Focus on 3 prevalent histologies: Leiomyosarcoma, liposarcoma, and malignant fibrous histiocytoma. *International Journal of Cancer. Journal International Du Cancer*. 2010;
27. Hensley ML, Sill MW, Scribner DR Jr, i in. Sunitinib malate in the treatment of recurrent or persistent uterine leiomyosarcoma: a Gynecologic Oncology Group phase II study. *Gynecologic Oncology*. 2009; 115(3):460–465.
28. An open-label multicenter phase II study of bevacizumab for the treatment of angiosarcoma. - ASCO. http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?vmview=abst_detail_view&confID=65&abstractID=35151 (26.3.2012).
29. PRESCRIBING INFORMATION Votrient (Pazopanib). FDA. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/022465s-010S-012lbl.pdf (9.8.2012).
30. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO Votrient (Pazopanib). EMA. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001141/WC500094272.pdf (24.2.2012).
31. Rekomendacja AOTM w sprawie finansowania preparatu VOTRIENT nr. 96/2012, 2012.10.30. http://aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/072/REK/RP_96_2012_Voltrient.pdf.
32. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO Yondelis.pdf (Obiekt application/pdf). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000773/WC500045832.pdf (27.2.2012).
33. Wykaz leków dopuszczonych przez FDA do stosowania w chorobach rzadkich. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/ood/> (24.8.2012).
34. Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/listalekow_obwieszczeniev_201208281829.pdf (14.9.2012).
35. Boland A, Dickson R, Jack, B, i in. Best supportive care: Do we know what it is? http://www.eapcnet.eu/LinkClick.aspx?fileticket=y5PHFNh_S88%3D&tabid=625.
36. Zafar SY, Currow D, Abernethy AP. Defining Best Supportive Care. *Journal of Clinical Oncology*.
37. Zarządzenie Nr 79/2011/DSOZ - Zarządzenia Prezesa - Biuletyn Informacji Publicznej NFZ - Narodowy Fundusz Zdrowia. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4666> (17.7.2012).
38. Wytoczne AOTM. Wytoczne oceny technologii medycznych (HTA) nr1/2010. http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytoczne_hta/2009/09.05.29_wytoczne_HTA_pl_MS.pdf (24.8.2012).
39. Quality assessment for Case series. http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/Appendix_04_qualityofcase_series_form_preop.pdf.
40. Jan Brozek, Andrew Oxman, Holger Schünemann. *GRADEpro*. 2008.
41. Van der Graaf WTA, Blay J-Y, Chawla SP, i in. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012; 379(9829):1879–1886.
42. Van der Graaf WTA, Blay JY, Chawla S, i in. Prognostic and predictive factors in advanced soft tissue sarcoma patients treated in an eortc STBSG global network randomized double blind phase III trial of pazopanib versus placebo (EORTC 62072, PALETTE). *European journal of cancer*. 2011; 47:S662.
43. PALETTE: A randomized, double-blind, phase III trial of pazopanib versus placebo in patients (pts) with soft-tissue sarcoma (STS) whose disease has progressed during or following prior chemotherapy—An EORTC STBSG Global Network Study (EORTC 62072). - ASCO. http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?vmview=abst_detail_view&confID=102&abstractID=83283 (20.3.2012).
44. GlaxoSmithKline. Raport nr VEG110727 do badania PALETTE.

45. Demetri GD, Chawla SP, von Mehren M, i in. Efficacy and safety of trabectedin in patients with advanced or metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of prior anthracyclines and ifosfamide: results of a randomized phase II study of two different schedules. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009; 27(25):4188–4196.
46. Demetri GD, Schuetze S, Blay J, i in. Long-term results of a randomized phase II study of trabectedin by two different dose and schedule regimens in patients with advanced liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of prior anthracyclines and ifosfamide. *Journal of Clinical Oncology*. 2009; 27(15):10509.
47. Morgan J.A., Le Cesne A., Chawla S. Randomized phase II study of trabectedin in patients with liposarcoma and leiomyosarcoma (L-sarcomas) after failure of prior anthracyclines (A) and ifosfamide (I). - ASCO. http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=47&abstractID=35778 (28.9.2012).
48. European Medicines Agency. Yondelis. Scientific Discussion. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000773/human_med_001165.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
49. Yondelis (trabectedin) for the treatment of soft tissue sarcoma NHS 2009.pdf (Objekt application/pdf). <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12049/44708/44708.pdf> (19.3.2012).
50. Simpson E.L., Rafia R., Stevenson M.D., i in. Trabectedin for the treatment of advanced metastatic soft tissue sarcoma. Evidence Review Group's Report.
51. Australian Public Assessment Report for Trabectedin. Listopad 2010. <http://www.tga.gov.au/pdf/auspar/auspar-yondelis.pdf> (26.9.2012).
52. Raport nr VEG20002 do badania Sleijfer 2009.
53. Garcia-Carbonero R, Supko JG, Manola J, i in. Phase II and pharmacokinetic study of ecteinascidin 743 in patients with progressive sarcomas of soft tissues refractory to chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2004; 22(8):1480–1490.
54. Le Cesne A, Blay JY, Judson I, i in. Phase II study of ET-743 in advanced soft tissue sarcomas: a European Organisation for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) soft tissue and bone sarcoma group trial. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005; 23(3):576–584.
55. Yovine A, Riofrio M, Blay JY, i in. Phase II study of ecteinascidin-743 in advanced pretreated soft tissue sarcoma patients. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2004; 22(5):890–899.
56. Grosso F, D'Incalci M, Cartoafa M, i in. A comprehensive safety analysis confirms rhabdomyolysis as an uncommon adverse reaction in patients treated with trabectedin. *Cancer chemotherapy and pharmacology*. 2012; 69(6):1557–1565.
57. Wytyczne przeprowadzania Ocenę Technologii Medycznych (HTA). http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/Wytyczne_HTA_w_AOTM.pdf.
58. Rozporządzenie Ministra Zdrowia 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. Dz.U.12.388 z dnia 11 kwietnia 2012 r. <http://bip.mz.gov.pl/index?mr=m12091&ms=&ml=pl&mi=209&mx=0&mt=&my=573&ma=19625> (24.8.2012).
59. Riedel RF. Systemic therapy for advanced soft tissue sarcomas: highlighting novel therapies and treatment approaches. *Cancer*. 2012; 118(6):1474–1485.
60. Van der Graaf WTA, Gelderblom H. New systemic therapy options for advanced sarcomas. *Current treatment options in oncology*. 2012; 13(3):306–317.
61. Warunki dopuszczenia do obrotu preparatu Yondelis (trabectedyna) przez EMA. 30 maj 2001. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/orphans/2009/11/human_orphan_000108.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b (28.9.2012).
62. Damron TA, Wardak Z, Glodny B, i in. Risk of venous thromboembolism in bone and soft-tissue sarcoma patients undergoing surgical intervention: a report from prior to the initiation of SCIP measures. *Journal of surgical oncology*. 2011; 103(7):643–647.
63. Hoag JB, Sherman M, Fasihuddin Q, i in. A comprehensive review of spontaneous pneumothorax complicating sarcoma. *Chest*. 2010; 138(3):510–518.
64. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, i in. Pazopanib in Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Randomized Phase III Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2010; 28(6):1061–1068.
65. Canter RJ, Beal S, Borys D, i in. Interaction of histologic subtype and histologic grade in predicting survival for soft-tissue sarcomas. *Journal of the American College of Surgeons*. 2010; 210(2):191–198.e2.
66. Lebedinsky C, Gomez J, Park YC, i in. Trabectedin has a low cardiac risk profile: A comprehensive safety analysis. *Annals of Oncology*. 2010; 21:viii308.

67. Skorupa A, Beldner M, Kraft A, i in. Fatal rhabdomyolysis as a complication of ET-743 (Yondelis) chemotherapy for sarcoma. *Cancer biology & therapy*. 2007; 6(7):1015–1017.
68. Stoyianni A, Kapodistrias N, Kampletsas E, i in. Trabectedin-related rhabdomyolysis: an uncommon but fatal toxicity. *Tumori*. 2011; 97(2):252–255.
69. Abraham JA, Hornicek FJ, Kaufman AM, i in. Treatment and outcome of 82 patients with angiosarcoma. *Annals of Surgical Oncology*. 2007; 14(6):1953–1967.
70. Adam K, Farid M, Sairi A, i in. Efficacy and safety of trabectedin versus gemcitabine/docetaxel in patients with sarcoma after failure of anthracycline and/or ifosfamide. *European journal of cancer*. 2012; 48:S7–S8.
71. Adam K, Sairi A, Farid M, i in. Trabectedin in sarcoma: Initial experience in the Asian setting. *European journal of cancer*. 2012; 48:S7.
72. Atzinger A, Ries G, Höttinger H, i in. [Clinical presentation, therapy and prognosis of the sarcoma of the uterus (author's transl)]. *Strahlentherapie*. 1982; 158(4):210–216.
73. Baer SC, Ayala AG, Ro JY, i in. Case report 843. *Skeletal Radiology*. 1994; 23(4):310–314.
74. Banerjee SN, Mitchell S, Al-Muderis O, i in. The Royal Marsden Hospital experience of trabectedin in patients with advanced soft tissue sarcoma (STS): Toxicity and efficacy in a nonselected group. *Journal of Clinical Oncology*. 2011; 29(15):
75. Baruah JD, Dhawan SK, Arya R. K, i in. Soft-tissue sarcoma of various sites. *Indian Journal of Radiology and Imaging*. 1988; 42(3):331–334.
76. Becher R. Chemotherapy of advanced soft tissue sarcomas. *Munch Med Wochenschr*. 1985; 127(14):65–69.
77. Benjamin RS. Grade 3 nausea, vomiting, and myelosuppression or progressive, metastatic sarcoma? *J.Clin.Oncol*. 1987; 5(6):833–835.
78. Benjamin RS, Rouesse J, Bourgeois H, i in. Should patients with advanced sarcomas be treated with chemotherapy? *European journal of cancer*. 1998; 34(7):958–965.
79. Benjamin R. Measuring drug response in sarcoma. *Clinical advances in hematology & oncology: H&O*. 2006; 4(7):513–514.
80. Benoit L, Arnould L, Cheynel N, i in. The role of surgery and treatment trends in uterine sarcoma. *European journal of surgical oncology: the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2005; 31(4):434–442.
81. Bernstein-Molho R, Grisaro D, Soyfer V, i in. Metastatic uterine leiomyosarcomas: a single-institution experience. *International journal of gynecological cancer: official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2010; 20(2):255–260.
82. Blay J-Y, van Glabbeke M, Verweij J, i in. Advanced soft-tissue sarcoma: a disease that is potentially curable for a subset of patients treated with chemotherapy. *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)*. 2003; 39(1):64–69.
83. Blay J, Penel N, Italiano A, i in. Trabectedin for advanced sarcomas failing doxorubicin: Analysis of 189 unreported patients in a compassionate use program. *Journal of Clinical Oncology*. 2009; 27(15):10574.
84. Blay J, Le Cesne A, Judson I, i in. Characterisation of the hepatic safety profile of trabectedin: Pooled analysis of 19 phase ii clinical trials (CTS) in 1132 patients with solid tumours. *Annals of Oncology*. 2010; 21:viii177–viii178.
85. Brain EG. Safety and efficacy of ET-743: the French experience. *Anticancer Drugs*. 2002; 13 Suppl 1(0959-4973 (Linking)):S11–S14.
86. Bramwell VH. Pazopanib and the treatment palette for soft-tissue sarcoma. *The Lancet*. 2012; 379(9829):1854–1856.
87. Brennan B, Stevens M, Kelsey A, i in. Synovial sarcoma in childhood and adolescence: a retrospective series of 77 patients registered by the Children's Cancer and Leukaemia Group between 1991 and 2006. *Pediatric blood & cancer*. 2010; 55(1):85–90.
88. Budach V. [Palliative chemotherapy for metastatic soft-tissue sarcoma in adulthood—the results of a European study of the EORTC. European Organization for Research and Treatment of Cancer]. *Strahlentherapie und Onkologie: Organ der Deutschen Röntgengesellschaft ... [et al]*. 1996; 172(6):346–347.
89. Butini D. Uterine sarcomas. *Acta Ginecologica*. 1981; 38(6):301–320.
90. CAMUH. Trabectedin (Yondelis) in the treatment of soft tissue sarcomas (Structured abstract). *Barcelona.: Catalan.Agency.for Health Information., Assessment and Quality formerly.CAHTA*. 2010;
91. Canter RJ, Qin L-X, Downey RJ, i in. Perioperative chemotherapy in patients undergoing pulmonary resection for metastatic soft-tissue sarcoma of the extremity: a retrospective analysis. *Cancer*. 2007; 110(9):2050–2060.
92. Cany L, Bui NB, Stöckle E, i in. Chimiothérapie d'induction et traitement combiné conservateur des sarcomes des tissus mous de l'adulte. *Bulletin du cancer*. 79(11):1077–1085.
93. Casado A., Oruezabal M., Macias J.A. Quimioterapia de los sarcomas de partes blandas. *Rev. Cancer*. 1998; 12(4):164–179.

94. Çelyk Ç, Güngör S, Görkemly H, i in. Ovarian fibrosarcomas. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*. 2002; 81(4):375–376.
95. Chahine GY, Ghosn M, Kattan JG, i in. Experience of the use of trabectedin in pretreated unresectable, advanced, or metastatic soft tissue sarcoma in nine centers in Lebanon on a compassionate-use basis. *Journal of Clinical Oncology*. 2011; 29(15):
96. Chauveinc L, Deniaud E, Plancher C, i in. Uterine sarcomas: The Curie Institut experience. Prognosis factors and adjuvant treatments. *Gynecologic Oncology*. 1999; 72(2):232–237.
97. Chiappa A, Zbar AP, Biffi R, i in. Primary and recurrent retroperitoneal sarcoma: factors affecting survival and long-term outcome. *Hepato-gastroenterology*. 2004; 51(59):1304–1309.
98. Chu Q, Mita A, Forouzesh B, i in. Phase I and pharmacokinetic study of sequential paclitaxel and trabectedin every 2 weeks in patients with advanced solid tumors. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2010; 16(9):2656–2665.
99. Cioffi A, Lecesne A, Blay J, i in. Trabectedin phase II clinical trials: Pooled analysis of safety in patients with solid tumors. *Journal of Clinical Oncology*. 2009; 27(15):e13510.
100. Clark MA, Fisher C, Judson I, i in. Soft-tissue sarcomas in adults. *The New England journal of medicine*. 2005; 353(7):701–711.
101. Cody HS 3rd, Turnbull AD, Fortner JG, i in. The continuing challenge of retroperitoneal sarcomas. *Cancer*. 1981; 47(9):2147–2152.
102. Colwell AS, D’Cunha J, Vargas SO, i in. Synovial sarcoma of the pleura: a clinical and pathologic study of three cases. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2002; 124(4):828–832.
103. Deeks ED. Adis Drug Profile: Pazopanib In Advanced Soft Tissue Sarcoma. Springer International Publishing AG.
104. Delaloge S, Yovine A, Taamma A, i in. Ecteinascidin-743: a marine-derived compound in advanced, pretreated sarcoma patients—preliminary evidence of activity. *J.Clin.Oncol*. 2001; 19(5):1248–1255.
105. Delepine N, Cornille H, Desbois JC, i in. Complete response of congenital fibrosarcoma to chemotherapy. *Lancet*. 1986; 2(8521-22):1453–1454.
106. Delépine N, Delépine G, Desbois JC, i in. [Objective response of desmoid fibroma to chemotherapy]. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomédecine & pharmacothérapie*. 1987; 41(3):146–148.
107. Delepine G, Delepine N, Desbois JC. Synovial sarcoma. *Medecine Infantile*. 96(7):565–574.
108. Demetri GD. ET-743: the US experience in sarcomas of soft tissues. *Anticancer Drugs*. 2002; 13 Suppl 1(0959-4973 (Linking)):S7–S9.
109. Demetri GD, Blay J, Schoffski P, i in. Outcomes of patients (pts) with advanced soft-tissue sarcomas (STS) treated in clinical trials (CTs) versus expanded access programs (EAPs): A decade of experience with single-agent trabectedin (Tr). *Journal of Clinical Oncology*. 2010; 28(15):
110. Deniaud-Alexandre E, Chauveinc L, de la Rochefordière A, i in. Intérêt des traitements adjuvants dans les sarcomes utérins: expérience de l’institut Curie. <http://www.em-consulte.com/article/14626/article/interet-des-traitements-adjuvants-dans-les-sarcome> (1.8.2012).
111. Dietrich PY. Sarcomes des os et des tissus mous. *Bull cancer*. 1993; 8(Suppl 1):47–50.
112. Dileo P, Sanfilippo R, Grosso F, i in. Trabectedin (T) in advanced, pretreated synovial sarcomas (SS): A retrospective analysis of 39 patients (pts) from three European institutions. *Journal of Clinical Oncology*. 2010; 28(15):
113. Doutré LP, Drouillard J, Soufron J. [New approaches to the diagnosis and treatment of retroperitoneal sarcoma. Apropos of 8 cases collected over a 4-year period]. *Chirurgie; mémoires de l’Académie de chirurgie*. 1988; 114(1):96–102.
114. Ducarme G, Wernert R, Voisin-Rigaud C, i in. Fibrosarcoma: A rare ovarian tumor. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2006; 125(1):141–142.
115. Dunkel IJ, Gerald WL, Rosenfield NS, i in. Outcome of patients with a history of bilateral retinoblastoma treated for a second malignancy: The Memorial Sloan-Kettering experience. *Medical and pediatric oncology*. 1997; 30(1):59–62.
116. Eilber FC, Rosen G, Nelson SD, i in. High-grade extremity soft tissue sarcomas: factors predictive of local recurrence and its effect on morbidity and mortality. *Annals of Surgery*. 2003; 237(2):218–226.
117. Endo, M., Nielsen, T. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma.
118. Fayette J, Martin E, Piperno-Neumann S, i in. Angiosarcomas, a heterogeneous group of sarcomas with specific behavior depending on primary site: A retrospective study of 161 cases. *Annals of Oncology*. 2007; 18(12):2030–2036.
119. Fayette J, Boyle H, Chabaud S, i in. Efficacy of trabectedin for advanced sarcomas in clinical trials versus compassionate use programs: analysis of 92 patients treated in a single institution. *Anticancer Drugs*. 2010; 21(1):113–119.
120. Ferrari A, Gronchi A, Casanova M, i in. Synovial sarcoma: A retrospective analysis of 271 patients of all ages treated at a single institution. *Cancer*. 2004; 101(3):627–634.

121. Fetterly GJ, Owen JS, Stuyckens K, i in. Semimechanistic pharmacokinetic/pharmacodynamic model for hepatoprotective effect of dexamethasone on transient transaminitis after trabectedin (ET-743) treatment. *Cancer chemotherapy and pharmacology*. 2008; 62(1):135–147.
122. Forouzesh B, Hidalgo M, Chu Q, i in. Phase I and pharmacokinetic study of trabectedin as a 1- or 3-hour infusion weekly in patients with advanced solid malignancies. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2009; 15(10):3591–3599.
123. Frankel EB. Chemotherapy for hepatic angiosarcoma. *New York state journal of medicine*. 1992; 92(7):322–323.
124. Geller MA, Argenta P, Bradley W, i in. Treatment and recurrence patterns in endometrial stromal sarcomas and the relation to c-kit expression. *Gynecologic Oncology*. 2004; 95(3):632–636.
125. Gerner RE, Moore GE. Synovial sarcoma. *Annals of surgery*. 1975; 181(1):22–25.
126. Gronchi A, De Paoli A, Dani C, i in. Preoperative chemoradiation therapy for localized retroperitoneal soft tissue sarcoma (RSTS): A phase II study from the Italian Sarcoma Group. *Journal of Clinical Oncology*. 2011; 29(15):
127. Grosso F, Dileo P, Sanfilippo R, i in. Steroid premedication markedly reduces liver and bone marrow toxicity of trabectedin in advanced sarcoma. *Eur.J.Cancer*. 2006; 42(10):1484–1490.
128. Grosso F, Jones RL, Demetri GD, i in. Efficacy of trabectedin (ecteinascidin-743) in advanced pretreated myxoid liposarcomas: a retrospective study. *Lancet Oncology*. 2007; 8(7):595–602.
129. Grosso F, Sanfilippo R, Virdis E, i in. Trabectedin in myxoid liposarcomas (MLS): a long-term analysis of a single-institution series. *Ann.Oncol*. 2009; 20(8):1439–1444.
130. Gutterman JU, Mavligit GM, Hersh EM. Chemoimmunotherapy of human solid tumors. *The Medical clinics of North America*. 1976; 60(3):441–462.
131. Heath EI, Chiorean EG, Sweeney CJ, i in. A phase I study of the pharmacokinetic and safety profiles of oral pazopanib with a high-fat or low-fat meal in patients with advanced solid tumors. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2010; 88(6):818–823.
132. Heudel P, Cassier P, Derbel O, i in. Pazopanib for the treatment of soft-tissue sarcoma. *Clinical Pharmacology: Advance and Applications*. 2012; (4):65–70.
133. Heidenreich A, Canero A, Celeste F, i in. Liposarcoma de los epiplones. *Revista Argentina de Cirugía*. 1986; 51(5):213–8.
134. Hoicznyk M., Grabellus F., Tager G. Trabectedin in heavily pretreated and elderly metastatic soft tissue sarcomas—a single center experience. *Onkologie*. 2011; (34; suppl. 6):237.
135. Hossfeld DK, Lempidakis S, Seeber S. [Chemotherapy of malignant soft tissue tumors]. *Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizin*. 1983; 54(10):649–651.
136. Hurwitz HI, Dowlati A, Saini S, i in. Phase I trial of pazopanib in patients with advanced cancer. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2009; 15(12):4220–4227.
137. Ippolito V, Brien EW, Menendez LR, i in. Open quiz-solution: Case report 797. *Skeletal Radiology*. 1993; 22(8):604–608.
138. Johnstone PA, Wexler LH, Venzon DJ, i in. Sarcomas of the hand and foot: analysis of local control and functional result with combined modality therapy in extremity preservation. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1994; 29(4):735–745.
139. Jones RL, Olmos D, Thway K, i in. Clinical benefit of early phase clinical trial participation for advanced sarcoma patients. *Cancer Chemother.Pharmacol*. 2011; 68(2):423–429.
140. Judson I. Systemic therapy of soft tissue sarcoma: an improvement in outcome. *Annals of Oncology*. 2004; 15(suppl 4):iv193–iv196.
141. Judson IR, Blay J, Chawla SP, i in. Trabectedin (Tr) in the treatment of advanced uterine leiomyosarcomas (U-LMS): Results of a pooled analysis of five single-agent phase II studies using the recommended dose. *Journal of Clinical Oncology*. 2010; 28(15):
142. Kane MJ. Chemotherapy of advanced soft tissue and osteosarcomas. *Seminars in oncology*. 1989; 16(4):297–304.
143. Karakousis CP, Johnson R. Adjuvant treatment of soft tissue sarcomas. *Clinical Research*. 1979; 27(3):584A.
144. Karakousis CP, Perez RP. Soft tissue sarcomas in adults. *Ca-A Cancer Journal for Clinicians*. 1994; 44(4):200–210.
145. Karakousis CP, Driscoll DL. Treatment and local control of primary extremity soft tissue sarcomas. *Journal of surgical oncology*. 1999; 71(3):155–161.
146. Karavasilis V, Seddon BM, Ashley S, i in. Significant clinical benefit of first-line palliative chemotherapy in advanced soft-tissue sarcoma: retrospective analysis and identification of prognostic factors in 488 patients. *Cancer*. 2008; 112(7):1585–1591.

147. Kasper B, Schmitt T, mitrakopoulou-Strauss A, i in. Positron emission tomography as a noninvasive tool to monitor soft tissue sarcoma patients under therapy with trabectedin. *Journal of Clinical Oncology*. 2010; 28(15):
148. Kessinger A, Foley JF, Lemon HM. Chemotherapy of non-resectable soft tissue sarcomas. *The Nebraska medical journal*. 1975; 60(5):147–153.
149. Kiluk JV, Yeh KA. Primary Angiosarcoma of the Breast. *The Breast Journal*. 2005; 11(6):517–518.
150. Kim H, Ahn J, Lee H, i in. Experience of the use of trabectedin (ET-743) in patients with advanced soft tissue sarcoma failing doxorubicin and/or ifosfamide in Korea. *Journal of Clinical Oncology*. 2010; 28(15):
151. Kokawa K, Nishiyama K, Ikeuchi M, i in. Clinical outcomes of uterine sarcomas: Results from 14 years worth of experience in the Kinki district in Japan (1990-2003). *International Journal of Gynecological Cancer*. 2006; 16(3):1358–1363.
152. Kosela H, Wiater K, Switaj T, i in. Trabectedin in patients with pre-treated advanced soft tissue sarcoma: A retrospective single center analysis. *Wspolczesna Onkologia*. 2011; 15(6):367–371.
153. Koscielniak E. [Therapy for soft tissue sarcoma: more questions than answers?]. *Wiener klinische Wochenschrift*. 2005; 117(5-6):176–179.
154. Kuhnen C, Müller K-M, Steinau HU, i in. [Therapy-induced tumor regression in adult soft tissue sarcomas-morphological findings]. *Der Pathologe*. 2004; 25(6):437–444.
155. Le Cesne A, Misset JL, Demetri G, i in. Consistent evidence of activity of ecteinascidin (ET-743) in pretreated, advanced soft tissue sarcoma (ASTS): results from a pooled analysis of three pivotal phase II clinical trials (p2ct) and safety profile of a 24 h infusion schedule. *European Journal of Cancer*. 2001; 37(Suppl 6):34.
156. Le Cesne A, Cresta S, Maki R, i in. Translocation-related sarcomas (TRS): A retrospective analysis of activity with trabectedin. *European Journal of Cancer, Supplement*. 2009; 7(2-3):590.
157. Leitao MM, Brennan MF, Hensley M, i in. Surgical resection of pulmonary and extrapulmonary recurrences of uterine leiomyosarcoma. *Gynecologic oncology*. 2002; 87(3):287–294.
158. Leitao J, Zivanovic O, Chi DS, i in. Surgical cytoreduction in patients with metastatic uterine leiomyosarcoma at the time of initial diagnosis. *Gynecologic Oncology*. 2012; 125(2):409–413.
159. Leitao M, Zivanovic O, Chi D, i in. Surgical cytoreduction as part of the initial management of patients diagnosed with metastatic uterine leiomyosarcoma. *Gynecologic Oncology*. 2012; 125:S153–S154.
160. Lucas P. Sarcomas of the uterine corpus. Clinico-pathologic correlations and treatment. *Semaine des Hopitaux*. 1986; 62(20):1464–1468.
161. Magill GB, Golbey RB, Krakoff IH. Chemotherapy combinations in adult sarcomas. *Proceedings of the American Association for Cancer Research*. 1977; Vol.18:No-264.
162. McGilbray TT, Schulz TK. Primary cardiac synovial sarcoma. *The Lancet Oncology*. 2003; 4(5):283.
163. Merimsky O, Bernstein-Molho R, Soyfer V, i in. Metastatic uterine leiomyosarcomas: A single sarcoma center experience. *Journal of Clinical Oncology*. 2010; 28(15):
164. Mertens WC, Bramwell VH. Soft tissue sarcoma in adults. *Current opinion in oncology*. 1993; 5(4):678–684.
165. Meuret G. The treatment of sarcoma. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 1978; 103(7):308–313.
166. Minchom A, Jones RL, Fisher C, i in. Clinical benefit of second-line palliative chemotherapy in advanced soft-tissue sarcoma. *Sarcoma*. 2010; 2010:
167. Morrison WH, Byers RM, Garden AS, i in. Cutaneous angiosarcoma of the head and neck: A therapeutic dilemma. *Cancer*. 1995; 76(2):319–327.
168. Moskovic E, Macsweeney E, Law M, i in. Survival, patterns of spread and prognostic factors in uterine sarcoma: A study of 76 patients. *British Journal of Radiology*. 1993; 66(791):1009–1015.
169. Mouridsen HT, Dombernowsky P, Jensen OM, i in. Treatment of sarcoma in Denmark. *Ugeskrift for Laeger*. 1990; 152(14):989–992.
170. Muggia FM, Pavlick A. Treatment of sarcomas: thinking out-of-the-box. *Cancer investigation*. 2003; 21(2):321–322.
171. Nakashima Y, Kotoura Y, Kasakura K, i in. Alveolar soft-part sarcoma. A report of ten cases. *Clinical orthopaedics and related research*. 1993; (294):259–266.
172. NHSC. Trabectedin (Yondelis) for second and third-line treatment of soft tissue sarcoma: horizon scanning technology ultra-orphan note. NHSC <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=32006001115>.
173. NHSC. Trabectedin (Yondelis) for advanced and/or metastatic translocation-related sarcomas - first line. NHSC <http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/ShowRecord.asp?LinkFrom=OAI&ID=32011001051>.
174. -National-Institute-for-Health-and-Clinical-Excellence. Trabectedin for the treatment of advanced soft tissue sarcoma (Structured abstract). *London: National Institute for Health and Clinical Excellence*. 2010;
175. Nicolas MM, Tamboli P, Gomez JA, i in. Pleomorphic and dedifferentiated leiomyosarcoma: clinicopathologic and immunohistochemical study of 41 cases. *Human pathology*. 2010; 41(5):663–671.

176. Olejek A, Zamłyński J, Jędrus S, i in. Uterine sarcoma in young women - analysis of 17 cases. *Ginekol. Onkol.* 2007; 5(4):200–207.
177. Oosten AW, Seynaeve C, Schmitz PIM, i in. Outcomes of First-Line Chemotherapy in Patients with Advanced or Metastatic Leiomyosarcoma of Uterine and Non-Uterine Origin. 2009; 2009:
178. Orbach D, Rey A, Cecchetto G, i in. Infantile fibrosarcoma: Management based on the european experience. *Journal of Clinical Oncology.* 2010; 28(2):318–323.
179. Paladio N. Trabectedin (Yondelis) in the treatment of soft tissue sarcomas (Structured abstract). *Barcelona.: Catalan. Agency for Health Technology Assessment and Research.* 2009;
180. Palmerini E, Staals EL, Alberghini M, i in. Synovial sarcoma: retrospective analysis of 250 patients treated at a single institution. *Cancer.* 2009; 115(13):2988–2998.
181. Pan C-C, Chang Y-H. Primary synovial sarcoma of the prostate. *Histopathology.* 2006; 48(3):321–323.
182. Paquette M, Truong PT, Hart J, i in. Primary sarcoma of the mediastinum: A report of 16 cases referred to the british columbia cancer agency. *Journal of Thoracic Oncology.* 2010; 5(6):898–906.
183. Park J-Y, Kim D-Y, Suh D-S, i in. Prognostic factors and treatment outcomes of patients with uterine sarcoma: analysis of 127 patients at a single institution, 1989-2007. *Journal of cancer research and clinical oncology.* 2008; 134(12):1277–1287.
184. Paulino AC. Synovial Sarcoma Prognostic Factors and Patterns of Failure. *American Journal of Clinical Oncology: Cancer Clinical Trials.* 2004; 27(2):122–127.
185. Paz-Ares L, Lopez-Pousa A, Poveda A, i in. Trabectedin in pre-treated patients with advanced or metastatic soft tissue sarcoma: a phase II study evaluating co-treatment with dexamethasone. *Invest New Drugs.* 2012; 30(2):729–740.
186. Pennacchioli E, Fiore M, Collini P, i in. Alveolar soft part sarcoma: clinical presentation, treatment, and outcome in a series of 33 patients at a single institution. *Annals of surgical oncology.* 2010; 17(12):3229–3233.
187. Perevodchikova NI, Orel NF, Trofimova NB. The use of holoxan in cancer treatment. *Voprosy Onkologii.* 1990; 36(9):1085–1088.
188. Pink D, Bertz-Lepel J, Busemann C, i in. Efficacy of trabectedin in patients with advanced or metastatic alveolar soft-part sarcoma. *Onkologie.* 2012; 35(5):249–252.
189. Psikakos G, Papanicolaou A, Boutis L, i in. The use of combined chemotherapy for the treatment of advanced sarcoma of the uterus. *European Journal of Gynaecological Oncology.* 1996; 17(4):289–291.
190. Puchalski TA, Ryan DP, Garcia-Carbonero R, i in. Pharmacokinetics of ecteinascidin 743 administered as a 24-h continuous intravenous infusion to adult patients with soft tissue sarcomas: associations with clinical characteristics, pathophysiological variables and toxicity. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2002; 50(4):309–319.
191. Quesada J, Amato R. The molecular biology of soft-tissue sarcomas and current trends in therapy. *Sarcoma.* 2012; 2012:
192. Rahal A, Benbrahim Z, Glaoui M, i in. Trabectedin: Still active beyond progression in advanced soft tissue sarcomas. *Annals of Oncology.* 2010; 21:viii414.
193. Rao BN, Santana VM, Fleming ID, i in. Management and prognosis of head and neck sarcomas. *American journal of surgery.* 1989; 158(4):373–377.
194. Rao UNM, Hanan SH, Lotze MT, i in. Distant skin and soft tissue metastases from sarcomas. *Journal of Surgical Oncology.* 1998; 69(2):94–98.
195. Reichardt P, Verweij J, Crowther D. Should high-dose chemotherapy be used in the treatment of soft tissue sarcoma? *European Journal of Cancer Part A.* 1997; 33(9):1351–1360.
196. Reichardt P, Lindner T, Pink D, i in. Chemotherapy in alveolar soft part sarcomas. What do we know? *European journal of cancer (Oxford, England: 1990).* 2003; 39(11):1511–1516.
197. Richly H, Rubin SD, Madi A, i in. A phase I study of the safety, tolerability and pharmacokinetics of pazopanib (P) in combination with gemcitabine (G) for advanced solid tumors. *European Journal of Cancer, Supplement.* 2010; 8(7):25.
198. Riddle PJ, Echeta CB, Manek S, i in. Retrospective study of management of uterine sarcomas at Oxford 1990-1998: role of adjuvant treatment. *Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain)).* 2002; 14(1):54–61.
199. Ringborg U. Radio- and chemotherapy of soft tissue sarcomas. *Acta Orthopaedica Scandinavica.* 1981; 52(4):455.
200. Rodriguez V, Bodey GP, Freireich EJ. Increased remission rate and prolongation of survival in patients with soft tissue sarcomas treated with intensive chemotherapy on a protected environment prophylactic antibiotic program (PEPA). *Proceedings of the American Association for Cancer Research.* 1977; Vol. 18:No–214.
201. Rothmund R, Huebner M, Joachim C, i in. Clinical characteristics, surgical management and adjuvant therapy of patients with uterine leiomyosarcoma: 27 years of experience. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde.* 2011; 71(12):1085–1089.

202. Roylance R, Seddon B, McTiernan A, i in. Experience of the use of trabectedin (ET-743, Yondelis) in 21 patients with pre-treated advanced sarcoma from a single centre. *Clin.Oncol.(R Coll.Radiol.)*. 2007; 19(8):572–576.
203. Rummel HH, Heberling D, Hoffken H. Diagnosis and treatment of uterine sarcomata. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 1982; 42(11):777–783.
204. Ryan DP, Supko JG, Eder JP, i in. Phase I and pharmacokinetic study of ecteinascidin 743 administered as a 72-hour continuous intravenous infusion in patients with solid malignancies. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2001; 7(2):231–242.
205. Sanfilippo R, Grosso F, Virdis E, i in. Rechallenge with trabectedin in patients with responding myxoid liposarcoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2009; 27(15):10575.
206. Sanfilippo R, Grosso F, D'Incalci M, i in. Surgery of residual disease of myxoid liposarcoma (MLS) patients responding to trabectedin. *Journal of Clinical Oncology*. 2010; 28(15):
207. Sanfilippo R, Grosso F, Jones RL, i in. Trabectedin in advanced uterine leiomyosarcomas: a retrospective case series analysis from two reference centers. *Gynecologic Oncology*. 2011; 123(3):553–556.
208. Schmerling R, Maluf FC, Hoff PM, i in. Trabectedin in advanced, pretreated soft tissue sarcoma: The Hospital Sirio-Libanés experience in a compassionate use program. *Journal of Clinical Oncology*. 2010; 28(15):
209. Schmitt T, Keller E, Dietrich S, i in. Trabectedin for metastatic soft tissue sarcoma: a retrospective single center analysis. *Marine Drugs*. 2010; 8(10):2647–2658.
210. Schoffski P, Cerbone L, Stas M, i in. Administration of 24-hour intravenous infusions of trabectedin (Yondelis(registered trademark)) every 3 weeks in ambulatory patients with mesenchymal tumors via the disposable elastomeric pump Baxter LV10: A feasible, convenient, effective and patient-friendly palliative treatment option. *European Journal of Cancer, Supplement*. 2009; 7(2-3):597.
211. Schroeder E, Lefebure P, Lebacqz EG. Alveolar soft part sarcoma. *Louvain Medical*. 1981; 100(4):235–238.
212. Schütte J, Gosheger G, Kolotas C. Sarkome. *Der Onkologe*. 2002; 8:s41–s43.
213. Seeber S, Schmidt CG. Chemotherapy of malignant tumors of soft tissues. *Chirurg*. 1977; 48(11):701–707.
214. Serrano C, Garcia A, Brana I, i in. Angiosarcoma of the ovary: Is it always a lethal disease? *Journal of Clinical Oncology*. 2010; 28(33):e675–e677.
215. Sessa C, D'Incalci M. Trabectedin in ovarian cancer: Could we expect more? *Annals of Oncology*. 2011; 22(1):7–8.
216. Sharma DN, Rath GK, Kumar S, i in. Clinical outcome of patients with uterine sarcomas. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*. 2011; 7(3):270–274.
217. Shetty AK, Yu LC, Gardner RV, i in. Role of chemotherapy in the treatment of infantile fibrosarcoma. *Med.Pediatr.Oncol*. 1999; 33(4):425–427.
218. Sleijfer S, Van Glabbeke MM, Lamers C, i in. Soluble factors (SF) associated with efficacy and toxicity of pazopanib (PZB) in advanced soft tissue sarcoma (STS) patients (pts): An EORTC-STBSG study. *Journal of Clinical Oncology*. 2010; 28(15):
219. Sleijfer S, Gorlia T, Lamers C, i in. Cytokine and angiogenic factors associated with efficacy and toxicity of pazopanib in advanced soft-tissue sarcoma: an EORTC-STBSG study. *British journal of cancer*. 2012; 107(4):639–645.
220. Soh LT, Chew SH, Ang L. Uterine leiomyosarcoma - A Singapore experience. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 1999; 39(2):246–248.
221. Sood AK, Sorosky JI, Gelder MS, i in. Primary ovarian sarcoma: Analysis of prognostic variables and the role of surgical cytoreduction. *Cancer*. 1998; 82(9):1731–1737.
222. Sordillo PP, Chapman R, Hajdu SI, i in. Lymphangiosarcoma. *Cancer*. 1981; 48(7):1674–1679.
223. Soriano AO, Thompson MA, Admirand JH, i in. Follicular dendritic cell sarcoma: A report of 14 cases and a review of the literature. *American Journal of Hematology*. 2007; 82(8):725–728.
224. Spiess PE, Kassouf W, Steinberg JR, i in. Review of the M.D. Anderson experience in the treatment of bladder sarcoma. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2007; 25(1):38–45.
225. Storm FK, Eilber FR, Mirra J, i in. Neurofibrosarcoma. *Cancer*. 1980; 45(1):126–129.
226. Taamma A, Misset JL, Riofrio M, i in. Phase I and pharmacokinetic study of ecteinascidin-743, a new marine compound, administered as a 24-hour continuous infusion in patients with solid tumors. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2001; 19(5):1256–1265.
227. Tanabe K, Masuzawa M, Aki R, i in. Angiosarcoma of the scalp with metastasis to the gingiva. *Acta Dermato-Venereologica*. 2008; 88(5):512–513.
228. Tandon N, Prabhaskar K. Sarcomas of head and neck region. *Indian Journal of Cancer*. 2011; 48(3):282–283.
229. Teo YL, Ho HK, Chan, A. Cancer treatment Reviews, Risk of tyrosine kinase inhibitors- induced hepatotoxicity in cancer patients: A meta-analysis. *Elsevier Ltd*. 2012;

230. Todd CS, Michael H, Sutton G. Retroperitoneal leiomyosarcoma: Eight cases and a literature review. *Gynecologic Oncology*. 1995; 59(3):333–337.
231. Toulmonde M, Italiano A, Penel N, i in. Advanced well-differentiated/dedifferentiated liposarcomas: Role of chemotherapy and survival. *J Clin Oncol*. 2011; 29(suppl):
232. Twelves C, Hoekman K, Bowman A, i in. Phase I and pharmacokinetic study of Yondelis(trademark) (Ecteinascidin-743; ET-743) administered as an infusion over 1 h or 3 h every 21 days in patients with solid tumours. *European journal of cancer*. 2003; 39(13):1842–1851.
233. Van Dinh T, Woodruff JD. Leiomyosarcoma of the uterus. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1982; 144(7):817–823.
234. Van Glabbeke M, van Oosterom AT, Steward W, i in. Selection of large and objectively measurable target lesions in EORTC phase II trials: impact on recruitment and response rate. EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG). *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)*. 1993; 29A(14):1943–1947.
235. Van Kesteren C, Twelves C, Bowman A, i in. Clinical pharmacology of the novel marine-derived anticancer agent Ecteinascidin 743 administered as a 1- and 3-h infusion in a phase I study. *Anti-cancer drugs*. 2002; 13(4):381–393.
236. Van Ruth S, van Coevorden F, Peterse JL, i in. Alveolar soft part sarcoma. a report of 15 cases. *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)*. 2002; 38(10):1324–1328.
237. Verweij J. Other endpoints in screening studies for soft tissue sarcomas. *The oncologist*. 2008; 13 Suppl 2:27–31.
238. Verweij J. Soft tissue sarcoma trials: One size no longer fits all. *Journal of Clinical Oncology*. 2009; 27(19):3085–3087.
239. Villalona-Calero MA, Eckhardt SG, Weiss G, i in. A phase I and pharmacokinetic study of ecteinascidin-743 on a daily x 5 schedule in patients with solid malignancies. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2002; 8(1):75–85.
240. Von Mehren M. Trabectedin-a targeted chemotherapy? *Lancet Oncology*. 2007; 8(7):565–567.
241. Von Mehren M. New therapies in soft tissue and bone sarcomas. *Clinical Advances in Hematology and Oncology*. 2011; 9(4):319–321.
242. Vyncke G. Leiomyosarcoma of the duodenum. *Tijdschrift voor Geneeskunde*. 1987; 43(20):1385–1388.
243. SEXTON WJ, LANCE RE, REYES AO, i in. ADULT PROSTATE SARCOMA: THE M. D. ANDERSON CANCER CENTER EXPERIENCE. *The Journal of Urology*. 2001; 166(2):521–525.
244. Walsh GL, Davis BM, Swisher SG, i in. A single-institutional, multidisciplinary approach to primary sarcomas involving the chest wall requiring full-thickness resections. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2001; 121(1):48–60.
245. Wendtner C. Gezielte Therapien beim Weichteilsarkom (inkl. GIST). *Arzneim Forsch Drug Res*. 2009; 59(11):594.
246. Wilson RE, Blum RH, Groenberger JS, i in. Combined modality therapy for localized high-grade soft tissue sarcomas. *European Surgical Research*. 1979; 11(2 SUPPL):102.
247. Wiltshaw E, McKinna JA, Harmer CL, i in. Chemotherapy of sarcoma.,. *Journal of the Royal Society of Medicine*.,. 1982; 75(6):385.,.
248. Wolf PS, Flum DR, Tanas MR, i in. Epithelioid sarcoma: the University of Washington experience. *American Journal of Surgery*. 2008; 196(3):407–412.
249. Womer RB. Soft tissue sarcomas. *European journal of cancer*. 1997; 33(13):2230–2236.
250. Wong H, Yau T. Metronomic chemotherapy for advanced cutaneous angiosarcoma. *Clinical Advances in Hematology and Oncology*. 2011; 9(6):504–506.
251. Yalcin B, Pamir A, Buyukcelik A, i in. High-dose ifosfamide with hematopoietic growth factor support in advanced bone and soft tissue sarcomas. *Experimental Oncology*. 2004; 26(4):320–325.
252. Yan B, Li Y, Pan J, i in. Primary oral leiomyosarcoma: A retrospective clinical analysis of 20 cases. *Oral Diseases*. 2010; 16(2):198–203.
253. Yokoyama K. Results of chemotherapy for soft tissue sarcomas. *Journal of the Japanese Orthopaedic Association*. 1991; 65(6):697.
254. Yoshitani K, Kido A, Honoki K, i in. Pelvic metastasis of breast synovial sarcoma. *Journal of Orthopaedic Science*. 2009; 14(2):219–223.
255. Yovine A, Casali P, Grosso F, i in. Trabectedin 3-hour infusion every 3 weeks in pre-treated advanced sarcoma patients: A compassionate-use administration experience. *European Journal of Cancer, Supplement*. 2009; 7(2-3):597–598.
256. Yu KJ, Ho DM, Ng HT, i in. Leiomyosarcoma of uterus: a review of 14 cases. *Zhonghua yi xue za zhi = Chinese medical journal; Free China ed*. 1989; 44(2):109–114.

257. Zornig C, Weh HJ, Krüll A, i in. Retroperitoneal sarcoma in a series of 51 adults. *European journal of surgical oncology: the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 1992; 18(5):475–480.
258. Portal edukacyjny Katedry Onkologii w Olsztynie. Skale stosowane w onkologii: skala Karnofsky'ego oraz skala WHO. <http://www.uwm-onkologia.edu.pl/pl/skale-stosowane-w-onkologii/26-skala-sprawności-karnofskyego.html> (21.8.2012).
259. Buccheri G, Ferrigno D, Tamburini M. Karnofsky and ECOG performance status scoring in lung cancer: a prospective, longitudinal study of 536 patients from a single institution. *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)*. 1996; 32A(7):1135–1141.
260. Demetri GD, Chawla SP, von MM, i in. Efficacy and safety of trabectedin in patients with advanced or metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of prior anthracyclines and ifosfamide: results of a randomized phase II study of two different schedules. *J.Clin.Oncol.* 2009; 27(25):4188–4196.
261. Van der Graaf WT, Blay JY, Chawla SP, i in. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet*. 2012; 379(9829):1879–1886.
262. Therasse P, Arbusk SG, Eisenhauer EA, i in. New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors. *Journal of the National Cancer Institute*. 2000; 92(3):205–216.
263. WHO Handbook for reporting results of cancer treatment. http://whqlibdoc.who.int/offset/WHO_OFFSET_48.pdf (24.8.2012).

17. SPIS TABEL

Tabela 1.	Podsumowanie kluczowych informacji z analizy klinicznej dla PZB oraz TRB w terapii zaawansowanego MTM	14
Tabela 2.	Klasyfikacja zróżnicowania histologicznego mięsaków tkanek miękkich wg WHO 2002.....	18
Tabela 3.	Standaryzowane współczynniki zapadalności dla kodów C48 (Nowotwór złośliwy przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej) oraz C49 (Nowotwory złośliwe tkanki łącznej i innych tkanek miękkich) w latach 1999 - 2009.....	20
Tabela 4.	Standaryzowane współczynniki dla zgonów dla kodów C48 (Nowotwór złośliwy przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej) oraz C49 (Nowotwory złośliwe tkanki łącznej i innych tkanek miękkich) w latach 1999 - 2009.....	21
Tabela 5.	Stopnie zaawansowania klinicznego MTM wg systemu AJCC/UICC z 2010 r.	26
Tabela 6.	Kryteria klasyfikacji wg. systemu FNCLCC.....	26
Tabela 7.	Aktualne wskazania do stosowania leków cytostatycznych w terapii MTM [2]	31
Tabela 8.	Charakterystyka populacji w badaniu rejestracyjnym III fazy dla pazopanibu (PALETTE)	32
Tabela 9.	Leki stosowane w leczeniu MTM znajdujące się w fazie badań klinicznych	33
Tabela 10.	Typy histologiczne wymienione w ChPL.....	35
Tabela 11.	Działania niepożądane występujące najczęściej po zastosowaniu pazopanibu [30]	36
Tabela 12.	Działania niepożądane najczęściej towarzyszące terapii trabektedyną [4].....	37
Tabela 13.	Słowa kluczowe użyte w strategii wyszukiwania	42
Tabela 14.	Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania PALLETE w aspekcie typów histologicznych MTM.....	50
Tabela 15.	Porównanie homogeniczności badań włączonych do analizy klinicznej	56
Tabela 16.	Podsumowanie charakterystyki badań nRCT	58
Tabela 17.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania PZB vs PLC w odniesieniu do PFS [mies.]	59
Tabela 18.	Analiza czynników prognostycznych dla porównania PZB vs BSC w odniesieniu do PFS.....	60
Tabela 19.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania PZB vs BSC w odniesieniu do odsetka pacjentów z PD	60
Tabela 20.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania PZB vs BSC w odniesieniu do OS	61
Tabela 21.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania PZB vs BSC w odniesieniu do śmiertelności ^a	61
Tabela 22.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania PZB vs BSC w odniesieniu do odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie	62
Tabela 23.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania PZB vs BSC w odniesieniu do czasu utrzymywania się odpowiedzi na leczenie.....	62
Tabela 24.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania PZB vs BSC w odniesieniu do jakości życia	63
Tabela 25.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania PZB vs BSC w odniesieniu do działań niepożądanych	63
Tabela 26.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania TRBq3wk vs TRBqwk odniesieniu do PFS	66
Tabela 27.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania TRBq3wk vs TRBqwk odniesieniu do czasu wystąpienia i trwania odpowiedzi	67
Tabela 28.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania TRBq3wk vs TRBqwk odniesieniu do odsetka pacjentów bez progresji choroby.....	67
Tabela 29.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania TRBq3wk vs TRBqwk w odniesieniu OS.....	67
Tabela 30.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania TRBq3wk vs TRBqwk odniesieniu do śmiertelności	68
Tabela 31.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania TRBq3wk vs TRBqwk w odniesieniu do odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie	68
Tabela 32.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania TRBq3wk vs TRBqwk odniesieniu do czasu utrzymywania się odpowiedzi na leczenie.....	69
Tabela 33.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania TRBq3wk vs TRBqwk odniesieniu do działań niepożądanych	70

Tabela 34. Porównawcze zestawienie wyników dotyczących skuteczności raportowanej dla PZB oraz TRB.....	73
Tabela 35. Porównawcze zestawienie wyników dotyczących zaburzeń hepatologicznych raportowanych dla PZB oraz TRB.....	75
Tabela 36. Porównawcze zestawienie wyników dotyczących działań niepożądanych raportowanych dla PZB oraz TRB	75
Tabela 37. Wyniki dotyczące skuteczności pazopanibu i trabektedyny na podstawie badań II fazy*.....	79
Tabela 38. Podsumowanie działań niepożądanych ogółem raportowanych w badaniach II fazy*	80
Tabela 39. Podsumowanie działań niepożądanych raportowanych w badaniach nRCT II fazy z podziałem na stopnie nasilenia*.....	81
Tabela 40. Zdarzenia niepożądane pazopanibu z raportu na podstawie Żółtych Kart z dnia 17 lipca 2012 ze strony MHRA	84
Tabela 41. Zdarzenia niepożądane trabektedyny z raportu na podstawie Żółtych Kart z dnia 27 lipca 2012 ze strony MHRA	84
Tabela 42. Opublikowane przeglądy systematyczne oceniające terapię trabektedyną dla pacjentów z mięsakiem tkanek miękkich.....	88
Tabela 43 Wyniki wyszukiwania w bazie Medline / Biomed Central (przez PubMed)	97
Tabela 44 Wyniki wyszukiwania w bazie EMBASE	98
Tabela 45 Wyniki wyszukiwania w bazie CENTRAL	98
Tabela 46. Słowa kluczowe zastosowane w celu wyszukania opracowań wtórnych i alertów dotyczących bezpieczeństwa.....	99
Tabela 47. Wyniki przeszukania informacji zamieszczonych na stronach internetowych towarzystw naukowych zajmujących się tematyką mięsaków tkanek miękkich	100
Tabela 48. Charakterystyka badania PALETTE	101
Tabela 49. Charakterystyka badania ET-743-ST5-201.....	103
Tabela 50. Charakterystyka badania Sleijffer 2009.....	105
Tabela 51. Charakterystyka badania Garcia-Carbonero 2004	107
Tabela 52. Charakterystyka badania Le Cesne 2005	108
Tabela 53. Charakterystyka badania Yovine 2004.....	109
Tabela 54. Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia.....	111
Tabela 55. Badania kliniczne w toku wg ClinicalTrials.gov.....	119
Tabela 56. Badania kliniczne w toku wg ISRCTN	122
Tabela 57. Badania kliniczne w toku wg ClinicalTrialsRegister.eu	122
Tabela 58. Szczegółowe zdarzenia niepożądane dla porównania PZB vs BSC	124
Tabela 59. Laboratoryjne zdarzenia niepożądane dla porównania PZB vs BSC	127
Tabela 60. Szczegółowe ciężkie zdarzenia niepożądane dla porównania PZB vs BSC raportowane u $\geq 2\%$ pacjentów w przynajmniej jednej z grup.....	128
Tabela 61. Wyniki badań laboratoryjnych dla porównania PZB vs BSC (dotyczy ciężkich działań niepożądanych raportowanych u $\geq 2\%$ pacjentów w przynajmniej jednej z grup)	128
Tabela 62. Szczegółowe zdarzenia niepożądane dla porównania TRBq3wk vs TRBqwk.....	129
Tabela 63. Laboratoryjne zdarzenia niepożądane dla porównania TRBq3wk vs TRBqwk.....	131
Tabela 64. Zdarzenia niepożądane ogółem raportowane w badaniach II fazy.....	133
Tabela 65. Szczegółowe zdarzenia niepożądane raportowane w badaniach II fazy z podziałem na stopnie nasilenia	133
Tabela 66. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania pazopanibu i trabektedyny.....	138
Tabela 67 Skala Karnofsky'ego i WHO/Zubroda/ECOG[257]	141
Tabela 68. Zależność pomiędzy skalą Karnofsky'ego a skalą WHO/Zubroda/ECOG[258].....	141
Tabela 69. Definicje punktów końcowych ocenianych w analizie klinicznej.	142
Tabela 70. Formularz oceny wiarygodności badań w skali Jadad.....	143
Tabela 71. Formularz oceny wiarygodności badań jednoramiennych wg NICE [38]	143
Tabela 72. Formularz ekstrakcji danych dotyczących charakterystyki badań	144
Tabela 73. Formularz ekstrakcji wyników z badań RCT dla punktów końcowych dychotomicznych.....	145
Tabela 74. Formularz ekstrakcji wyników z badań RCT dla punktów końcowych ciągłych	145

18. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Schemat postępowania diagnostycznego w MTM (na podstawie Ruka 2009).....	24
Rysunek 2. Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA.....	47
Rysunek 3. Schemat badania PALETTE dla porównania PZB vs PLC w terapii zaawansowanego MTM.....	49
Rysunek 4. Schemat badania ET-743-STS-201 dla porównania TRB 1,5 q3wk 24-h vs TRB 0,58 qwk3-h	52