

**Regorafenib (Stivarga®)
w nowotworach podścieliskowych
przewodu pokarmowego (GIST)**

Analiza kliniczna



Warszawa 2014

Autorzy raportu:

[REDACTED]

Wkład pracy:

[REDACTED]

Adres do korespondencji:

[REDACTED]

Recenzja:

Opracowanie nierecenzowane

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

Bayer Sp. z o.o.
Pharmaceuticals / Market Access
Al. Jerozolimskie 158, 02-326 Warszawa, Poland

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

[REDACTED]

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI	5
SKRÓTY I AKRONIMY	9
STRESZCZENIE	11
1 ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO	17
2 CEL ANALIZY	18
3 METODYKA	19
3.1 Strategia wyszukiwania badań	19
3.2 Kryteria kwalifikacji badań	20
3.3 Strategia ekstrakcji danych	22
3.4 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań	22
3.5 Metody syntezy danych	23
4 WYNIKI	25
4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych (przeglądy systematyczne i metaanalizy)	25
4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych	31
4.2.1 Metodologia i wiarygodność randomizowanego badania klinicznego	33
4.2.2 Metodologia i wiarygodność badań stanowiących dodatkowe źródło danych	37
4.2.3 Opis populacji	40
4.2.3.1 Skala sprawności ECOG	51
4.2.4 Opis punktów końcowych	51
4.2.4.1 Skala RECIST	52
4.2.5 Ocena skuteczności regorafenibu	54
4.2.5.1 Skuteczność regorafenibu w porównaniu z placebo	54
4.2.5.1.1 Przeżycie bez progresji, czas do progresji choroby oraz czas trwania odpowiedzi na leczenie	54
4.2.5.1.2 Przeżycie całkowite	56
4.2.5.1.3 Odpowiedź na leczenie	57
4.2.5.2 Dodatkowe dane na temat skuteczności regorafenibu w terapii GIST	58
4.2.5.2.1 Odpowiedź na leczenie	58

4.2.5.2.2	Przeżycie bez progresji oraz przeżycie całkowite.....	58
4.2.6	Ocena bezpieczeństwa regorafenibu.....	60
4.2.6.1	Regorafenib vs placebo – analiza danych z badania randomizowanego III fazy Demetri 2013 (GRID).....	60
4.2.6.2	Regorafenib vs placebo – metaanaliza danych z badań randomizowanych fazy III..	66
4.2.6.3	Analiza bezpieczeństwa regorafenibu na podstawie wszystkich włączonych badań	83
5	OGRANICZENIA ANALIZY	102
6	DYSKUSJA	103
6.1	Dostępne dane i zastosowane metody	103
6.2	Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych.....	103
6.2.1	Metodologia zakwalifikowanych badań.....	103
6.2.2	Skuteczność regorafenibu w terapii GIST	104
6.2.2.1	Wyniki badania randomizowanego III fazy Demetri 2013 (GRID)	104
6.2.2.2	Dodatkowe dowody o skuteczności regorafenibu w terapii GIST.....	105
6.2.3	Bezpieczeństwo regorafenibu.....	105
6.2.3.1	Analiza danych z randomizowanego badania III fazy Demetri 2013 (GRID)	105
6.2.3.2	Analiza danych z badań randomizowanych fazy III	106
6.2.3.3	Analiza danych z wszystkich włączonych badań	107
6.3	Informacje na temat bezpieczeństwa regorafenibu pochodzące ze stron internetowych URPL, EMA, FDA.....	107
6.4	Wyniki końcowe z przeglądu badań wtórnych.....	108
7	WNIOSKI	110
8	ANEKS	111
8.1	Strategie wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa regorafenibu	111
8.2	Lista badań pierwotnych regorafenibu zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego.....	112
8.3	Lista badań wtórnych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego.....	113
8.4	Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych i wtórnych wraz z powodem odrzucenia.....	114
8.5	Rozmieszczenie pacjentów podczas badania Demetri 2013	114
8.6	Powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych.....	114

8.7 Formularz ekstrakcji danych z randomizowanego badania klinicznego spełniającego kryteria kwalifikacji do przeglądu (forma elektroniczna zaimplementowana w arkuszu Microsoft Excel)	116
8.8 Formularz ekstrakcji danych z badań stanowiących dodatkowe źródło danych o skuteczności i bezpieczeństwie regorafenibu (forma elektroniczna zaimplementowana w arkuszu Microsoft Excel)	118
8.9 Ocena jakości badania klinicznego wg Jadad i wsp.	120
8.10 Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.)	120
SPIS TABEL	122
SPIS RYCIN	124
PIŚMIENNICTWO	127

SKRÓTY I AKRONIMY

ACA	analiza dostępnych przypadków (ang. <i>available case analysis</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
BSC	najlepsze leczenie podtrzymujące (ang. <i>best supportive care</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CRC	rak jelita grubego (ang. <i>colorectal cancer</i>)
CORRECT	akronim badania Grothey 2013
CTCAE	powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)
DCR	wskaźnik kontroli choroby (ang. <i>disease control rate</i>)
DOR	czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. <i>duration of response</i>)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
GIST	nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (ang. <i>gastrointestinal stromal tumors</i>)
GRID	akronim badania Demetri 2013
HCC	rak wątrobowokomórkowy (ang. <i>hepatocellular carcinoma</i>)
HTA	Ocena Technologii Medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ITT	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat</i>)
IQR	rozstęp ćwiartkowy (ang. <i>interquartile range</i>)
MRI	obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (ang. <i>magnetic resonance imaging</i>)
n	liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy/wystąpiło zdarzenie niepożądane

N	liczba pacjentów w grupie/badaniu
NCI	National Cancer Institute
ORR	odsetek odpowiedzi obiektywnych (ang. <i>objective response rate</i>)
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
p	poziom krytyczny testu (ang. <i>p-value</i>)
PFS	przeżycie bez progresji (ang. <i>progression-free survival</i>)
PP	analiza zgodna z protokołem badania (ang. <i>per-protocol</i>)
PWO	połączone wskazania onkologiczne
RCC	rak nerkowokomórkowy (ang. <i>renal cell carcinoma</i>)
RCT	badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
TK	tomografia komputerowa
TTP	czas do progresji choroby (ang. <i>time to progression</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VEGF	czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (ang. <i>vascular endothelial growth factor</i>)
VEGFR	receptor czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (ang. <i>vascular endothelial growth factor receptor</i>)

STRESZCZENIE

Tło kliniczne

Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST) to grupa nowotworów pochodzenia mezenchymalnego, które prawdopodobnie wywodzą się z komórek śródmiąższowych Cajala (ICC). GIST mogą pojawić się w każdym miejscu przewodu pokarmowego, ale najczęściej zlokalizowane są w żołądku (40-70%) oraz jelicie cienkim (20-35%). Znacznie rzadziej nowotwory te występują w odbytnicy (3%), jelicie grubym (1-2%) lub przełyku (<1%). Wspólną cechą komórek guzów podścieliskowych przewodu pokarmowego jest ekspresja cząsteczek białka błonowego CD117, zidentyfikowanych jako receptory kinazy tyrozynowej (KIT) i stanowiących białkowy produkt proto-onkogenu c-kit. Wskaźnik zachorowalności GIST zawiera się w przedziale 6,8–14,5 przypadków na milion mieszkańców w ciągu roku. W Polsce liczba nowych zachorowań (dane na podstawie kwalifikacji do leczenia inhibitorami kinaz tyrozynowych) oceniana jest na 150 - 190 przypadków rocznie.

Cel opracowania

Celem analizy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa regorafenibu (Stivarga®) w terapii pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego, u których doszło do progresji lub nietolerancji uprzedniego leczenia imatynibem i sunitynibem oraz rozszerzona ocena bezpieczeństwa regorafenibu w chorobach nowotworowych.

Metody

W dniu 17.06.2014 r. (aktualizacja w dniu 03.09.2014 r.) przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa dotyczącego skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa regorafenibu w terapii GIST oraz bezpieczeństwa leku w innych chorobach nowotworowych. Przeszukano bazy medyczne MEDLINE, EMBASE oraz Cochrane, strony agencji HTA zrzeszonych w INAHTA oraz strony agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków (UR-PL, EMA, FDA). W procesie wyszukiwania wykorzystano również z piśmiennictwa znalezionych artykułów. Poszukiwano badań klinicznych, obserwacyjnych i opisowych spełniających predefiniowane kryteria.

Rozszerzenie analizy bezpieczeństwa regorafenibu o badania leku w populacji pacjentów z innymi nowotworami miało na celu wzmocnienie wniosków poprzez zwiększenie analizowanej populacji.

Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Metodologia włączonych badań

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 8 badań spełniających kryteria kwalifikacji do przeglądu. Wśród zakwalifikowanych badań 2 dotyczyły populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi GIST, u których doszło do progresji lub nietolerancji uprzedniego leczenia imatynibem i sunitynibem: randomizowane, kontrolowane placebo badanie III fazy Demetri 2013 (GRID) oraz badanie II fazy bez grupy kontrolnej George 2012. Ponadto odnaleziono 6 badań regorafenibu przeprowadzonych z udziałem pacjentów z innymi typami nowotworów, w tym: 1 badanie randomizowane III fazy, 2 niekontrolowane badania kliniczne II fazy oraz 3 badania obserwacyjne - serie przypadków. W badaniach stanowiących dodatkowe źródło danych o bezpieczeństwie regorafenibu populację stanowili pacjenci z m.in.: rakiem jelita grubego (CRC), rakiem wątrobowokomórkowym (HCC), rakiem nerkowokomórkowym (RCC) oraz nowotworami litymi.

We wszystkich włączonych badaniach początkowa dawka regorafenibu wynosiła 160 mg/dzień w schemacie 3/1 (3 tygodnie leczenia i 1 tydzień przerwy). Dawka regorafenibu we wszystkich badaniach mogła ulec modyfikacji w zależności od obserwowanego toksycznego efektu leku. W badaniach randomizowanych pacjenci oprócz regorafenibu otrzymywali również najlepsze leczenie podtrzymujące (ang. *best supportive care*, BCS).

Skuteczność regorafenibu w terapii GIST

Wyniki randomizowanego badania klinicznego III fazy Demetri 2013 (GRID)

Analiza danych z badania Demetri 2013 (N=199) wykazała znamienne przewagę regorafenibu nad placebo pod względem:

- wydłużenia przeżycia bez progresji:
 - mediana 4,8 miesiąca w porównaniu do 0,9 miesiąca (HR=0,27; 95%CI: 0,19; 0,39; p<0,0001) - analiza centralna zaślepiona,
 - mediana 7,4 miesiąca w porównaniu do 1,7 miesiąca (HR=0,22; 95%CI: 0,14 - 0,35; p<0,0001) - analiza badaczy,
- wydłużenia czasu do progresji: mediana 165 dni w porównaniu do 28 dni (HR=0,25; 95%CI: 0,17; 0,36; p<0,000001),
- odsetka chorych ze stabilizacją choroby: 71,4% w porównaniu do 33,3% (RR=2,14; 95%CI: 1,50; 3,06; p<0,0001; RD=0,38; 95%CI: 0,24; 0,52; p<0,00001),
- odsetka chorych z kontrolą choroby (CR + PR + SD≥12 tyg.): 52,6% w porównaniu do 9,1% (RR=5,79; 95%CI: 2,65; 12,63; p<0,0001; RD=0,44; 95%CI: 0,33; 0,55; p<0,00001).

Mediana całkowitego przeżycia nie została osiągnięta zarówno w grupie regorafenibu jak i w grupie placebo. Do momentu publikacji danych w badaniu zmarło 29 (22%) chorych przyjmujących regorafenib oraz 17 (26%) przyjmujących placebo (HR=0,77; 95%CI: 0,42; 1,41). Badanie Demetri 2013 nie było zaprojektowane tak, aby wykazać różnicę w całkowitym przeżyciu między grupami - ocena całkowitego przeżycia była drugorzędowym punktem końcowy. Jednoznaczna ocena całkowitego przeżycia w obu grupach nie będzie możliwa ze względu na konstrukcję badania: pacjentom w grupie placebo po wystąpieniu progresji choroby proponowano otwarte leczenie regorafenibem. W trakcie badania 56 pacjentów otrzymujących placebo + BSC otrzymało otwarte leczenie regorafenibem po cross-over po progresji choroby, co zakłóciło ocenę całkowitego przeżycia w poszczególnych grupach.

Dodatkowe dowody o skuteczności regorafenibu w terapii GIST

W niekontrolowanym badaniu klinicznym II fazy George 2012 (N=33) korzyść kliniczną (CR + PR + SD \geq 16 tyg.) z leczenia regorafenibem odnotowano u 78,8% pacjentów, a częściową odpowiedź na leczenie u 12,1% pacjentów. Odsetek chorych, u których osiągnięto stabilizację choroby powyżej 16 tygodni był równy 66,7%. Mediana czasu przeżycia bez progresji choroby wyniosła 10 miesięcy.

Bezpieczeństwo

Analiza danych z randomizowanego badania klinicznego III fazy Demetri 2013 (GRID)

Analiza bezpieczeństwa regorafenibu w porównaniu z placebo w GIST (N=198) wykazała większe ryzyko wystąpienia w trakcie stosowania badanego leku (bez podziału na stopnie wg NCI-CTCAE):

- zdarzeń niepożądanych ogółem (RR=1,44; 95%CI: 1,22; 1,71; p<0,0001; RD=0,30; 95%CI: 0,19; 0,42; p<0,00001),
- zespołu ręka-stopa (RR=1,44; 95%CI: 1,22; 1,71; p<0,00001; RD=0,42; 95%CI: 0,31; 0,54; p<0,00001),
- nadciśnienia tętniczego (RR=7,75; 95%CI: 1,91; 31,40; p=0,0002; RD=0,32; 95%CI: 0,19; 0,44; p<0,00001),
- biegunki (RR=8,83; 95%CI: 2,87; 27,21; p=0,0001; RD=0,36; 95%CI: 0,26; 0,45; p<0,00001),
- zapalenia śluzówki jamy ustnej (RR=5,00; 95%CI: 2,09; 11,94; p=0,0003; RD=0,30; 95%CI: 0,26; 0,35; p<0,00001),
- łysienia (RR=15,50; 95%CI: 2,16; 111,07; p=0,006; RD=0,22; 95%CI: 0,20; 0,24; p<0,00001),
- chrypy (RR=4,83; 95%CI: 1,53; 15,29; p=0,007; RD=0,17; 95%CI: 0,09; 0,26; p<0,0001),

- anoreksji (RR=2,70; 95%CI: 1,09; 6,69; p=0,03; RD=0,13; 95%CI: 0,07; 0,19; p<0,0001),
- wysypki (RR=6,00; 95%CI: 1,46; 24,62; p=0,01; RD=0,15; 95%CI: 0,07; 0,23; p<0,0001).

Analiza danych z randomizowanych badań klinicznych III fazy

Rozszerzona analiza bezpieczeństwa regorafenibu w porównaniu z placebo została przeprowadzona na podstawie wyników 2 badań randomizowanych III fazy (N=951): Demetri2013 (GRID) dotyczącego GIST oraz Grothey 2013 (CORRECT) dotyczącego CRC. Metaanaliza danych wykazała większe ryzyko wystąpienia w trakcie terapii regorafenibem w porównaniu z placebo (bez podziału na stopnie wg NCI-CTCAE):

- zdarzeń niepożądanych ogółem (RR=1,51; 95%CI: 1,38; 1,65; p<0,00001; RD=0,32; 95%CI: 0,26; 0,37; p<0,00001)
- zespołu ręka-stopa (RR=5,53; 95%CI: 3,85; 7,94; p<0,00001; RD=0,40; 95%CI: 0,35; 0,45; p<0,00001),
- nadciśnienia tętniczego (RR=3,93; 95%CI: 2,69; 5,76; p<0,00001; RD=0,25; 95%CI: 0,16; 0,35; p<0,00001),
- biegunki (RR=4,67; 95%CI: 3,13; 6,96; p<0,00001; RD=0,30; 95%CI: 0,20; 0,39; p<0,00001),
- zmęczenia (RR=1,63; 95%CI: 1,34; 1,99; p<0,00001; RD=0,18; 95%CI: 0,11; 0,24; p<0,00001),
- zapalenia śluzówki jamy ustnej (RR=6,70; 95%CI: 3,96; 11,33; p<0,00001; RD=0,25; 95%CI: 0,21; 0,29; p<0,00001),
- łysienia (RR=16,86; 95%CI: 4,17; 68,14; p<0,0001),
- anoreksji (RR=2,06; 95%CI: 1,52; 2,77; p<0,00001; RD=0,15; 95%CI: 0,09; 0,20; p<0,00001),
- wysypki/łuszczenia skóry (RR=6,48; 95%CI: 3,66; 11,48; p<0,00001; RD=0,19; 95%CI: 0,13; 0,26; p<0,00001),
- zaparcie (RR=1,95; 95%CI: 1,15; 3,33; p=0,01; RD=0,05; 95%CI: 0,01; 0,08; p=0,005),
- zmian głosu (RR=5,09; 95%CI: 3,10; 8,34; p<0,00001).

Analiza bezpieczeństwa regorafenibu na podstawie wszystkich włączonych badań

Częstości występowania zdarzeń niepożądanych podczas stosowania regorafenibu w populacji pacjentów z chorobami nowotworowymi oszacowano na podstawie wyników 8 odnalezionych badań (N=815). W przypadku badań RCT w analizie uwzględniono wyniki dla grupy regorafenibu.

Przeprowadzona analiza danych wykazała częstości występowania zdarzeń niepożądanych (wszystkie stopnie nasilenia wg skali NCI-CTCAE) podczas terapii regorafenibem na poziomie:

- zdarzenia niepożądane ogółem 95% (95%CI: 92; 97%),
- zespół ręka-stopa 62% (95%CI: 52; 71%),
- bieguna 48% (95%CI: 37; 58%),
- zmęczenie 48% (95%CI: 40; 57%),
- nadciśnienie tętnicze 37% (95%CI: 28; 46%).

Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi o co najmniej 3 stopniu nasilenia u chorych przyjmujących regorafenib były: zespół ręka-stopa (19%), nadciśnienie tętnicze (13,73%), zmęczenie (8,4%) oraz biegunka (7,02%).

Wyniki przeglądu badań wtórnych

W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono 3 przeglądy systematyczne (Belum 2013, Wang 2014, Zhang 2014) dotyczące bezpieczeństwa regorafenibu.

Celem badania wtórnego Belum 2013 było oszacowanie ryzyka oraz częstości występowania zespołu ręka-stopa u pacjentów z chorobami nowotworowymi leczonych regorafenibem, natomiast w badaniu Wang 2014 celem było oszacowania powyższych parametrów dla nadciśnienia tętniczego. W badaniu wtórnym Zhang 2014 analizowano częstość oraz ryzyko występowania białkomoczu u pacjentów z chorobami nowotworowymi leczonych inhibitorami kinazy receptora naczyniowego czynnika wzrostu śródbłonna (IK-VEGFR), w tym regorafenibem.

Wyniki badań wtórnych Belum 2013 i Wang 2014 wskazują na statystycznie istotnie większe ryzyko wystąpienia zespołu ręka-stopa oraz nadciśnienia tętniczego, zarówno we wszystkich stopniach nasilenia łącznie jak i w ciężkich stopniach nasilenia (od 3 do 5), podczas stosowania regorafenibu w porównaniu z placebo. W badaniu Zhang 2014 wykazano statystycznie istotnie większe ryzyko wystąpienia białkomoczu podczas stosowania regorafenibu we wszystkich stopniach nasilenia łącznie, ale nie w ciężkich stopniach nasilenia.

Autorzy powyższych badań są zgodni, że częstości oraz ryzyka występowania powyższych zdarzeń niepożądanych związanych z terapią regorafenibem mogą się różnić w zależności od typu nowotworu. W populacji pacjentów z GIST odnotowano największą częstość występowania nadciśnienia tętniczego (56,1%; metaanaliza 2 badań).

Wnioski

Regorafenib jest pierwszym lekiem zarejestrowanym w terapii pacjentów z przerzutowymi i/lub nieoperacyjnymi nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego, u których doszło do postępu choroby, pomimo zastosowania imatynibu i sunitynibu.

Regorafenib jest rekomendowany w III linii leczenia nieoperacyjnych lub przerzutowych GIST (po imatynibie i sunitynibie) m.in. przez ESMO i NCCN.

Wyniki przeprowadzonej analizy wskazują na skuteczność regorafenibu w terapii pacjentów z przerzutowymi i/lub nieoperacyjnymi GIST, u których doszło do progresji choroby, pomimo w wcześniejszej terapii imatynibem i sunitynibem. W randomizowanym badaniu klinicznym III fazy Demetri 2013 (GRID) stosowanie regorafenibu z BSC statystycznie istotnie wydłużyło przeżycie bez progresji w porównaniu z placebo + BSC. Mediana czasu trwania przeżycia bez progresji w grupie regorafenibu była ponad 5-krotnie dłuższa niż w grupie placebo, a stosowanie leku spowodowało zmniejszenie względnego ryzyka wystąpienia progresji lub zgonu o 73%.

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że stosowanie regorafenibu w porównaniu z placebo zwiększa ryzyko wystąpienia zespołu ręka-stopą, nadciśnienia tętniczego, biegunki i zmęczenia zarówno we wszystkich stopniach nasilenia łącznie jak i w co najmniej 3 stopniu nasilenia. Warto jednak nadmienić, że w badaniach RCT III fazy większa częstość występowania zdarzeń niepożądanych podczas terapii regorafenibem w porównaniu z terapią placebo nie spowodowała częstszego przerywania terapii regorafenibem z powodu zdarzeń niepożądanych. Świadczy to o możliwości kontrolowania działań niepożądanych regorafenibu w większości przypadków bez konieczności przerywania leczenia, a jedynie za pomocą modyfikacji dawki leku.

1 ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego wraz z przeglądem dostępnych wskaźników epidemiologicznych, docelowej populacji, analizowanej interwencji oraz technologii opcjonalnych zawiera oddzielny dokument – [REDACTED]
Regorafenib (Stivarga®) w nowotworach podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST). Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa 2014.¹

2 CEL ANALIZY

Celem analizy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa regorafenibu (Stivarga®) w terapii pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego (GIST), u których doszło do progresji lub nietolerancji poprzedniego leczenia imatynibem i sunitynibem oraz rozszerzona ocena bezpieczeństwa regorafenibu w chorobach nowotworowych.

Komparatorami w ramach analizy klinicznej będą placebo oraz najlepsze dostępne leczenie podtrzymujące (BSC). Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w dokumencie [REDACTED] Regorafenib (Stivarga®) w nowotworach podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST). Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa 2014.¹

Tab. 1 zawiera opis celu analizy przedstawiony według akronimu PICO.

Tab. 1. Cel analizy z wyszczególnieniem PICO.

Populacja	pacjenci z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego (ang. <i>gastrointestinal stromal tumors</i> , GIST), u których doszło do progresji lub nietolerancji poprzedniego leczenia imatynibem i sunitynibem
Interwencja	regorafenib stosowany zgodnie z ChPL
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> • placebo • najlepsza dostępna terapia podtrzymująca (ang. <i>best supportive care</i>, BSC)
Wyniki zdrowotne	<p>Ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie bez progresji choroby (PFS) • przeżycie całkowite (OS) • czas do progresji choroby (TTP) • odsetek odpowiedzi obiektywnych (ORR) • czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) • wskaźnik kontroli choroby (DCR) <p>Ocena bezpieczeństwa na podstawie zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniach pierwotnych regorafenibu w populacji pacjentów z GIST, rozszerzona o analizę zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniach pierwotnych regorafenibu w innych typach nowotworów.</p>

3 METODYKA

Poniżej opisano metodykę przeglądu systematycznego badań pierwotnych oraz wtórnych regorafenibu (Stivarga®) w nowotworach podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST) oraz w innych typach nowotworów.

3.1 Strategia wyszukiwania badań

W dniu 17.06.2014 przeszukano poniższe bazy danych pod kątem badań pierwotnych, przeglądów systematycznych oraz metaanaliz dotyczących regorafenibu w terapii nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST) oraz w terapii innych typów nowotworów (m.in.: raku jelita grubego):

- MEDLINE (PubMed): 1966 –17.06.2014,
- EMBASE (Embase.com): 1980 –17.06.2014,
- Cochrane Library: do 17.06.2014.

W dniu 03.09.2014 r. przeprowadzono aktualizację wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych regorafenibu w bazach MEDLINE, EMBASE i Cochrane. Wyszukiwanie dotyczyło okresu od 1. maja do 3. września 2014 roku. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 2 badania wtórne: Wang 2014⁵ i Zhang 2014⁶, które włączono do przeglądu.

Ponadto niżej wymienione bazy danych przeszukano pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA), przeglądów systematycznych i metaanaliz dotyczących regorafenibu (Stivarga®):

- Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews),
- bazy danych prowadzone przez *Center for Reviews and Dissemination* w Yorku [*Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)*, *NHS Economic Evaluation Database (NHS EED)*, *Health Technology Assessment (HTA) Database*, *Ongoing Reviews Database*].
- bazy danych na stronach agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*), w tym:
 - NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*),
 - *National Institute for Health Research (NIHR) Health Technology Assessment programme* (<http://www.hta.ac.uk/>),
 - SBU (*Statens beredning för medicinsk utvärdering*),
 - CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
 - MSAC (*Medical Services Advisory Committee*),
 - NOKC (*Norwegian Knowledge Centre for the Health Services*),

- NZHTA (*New Zealand Health Technology Assessment*),
- DACEHTA (*Danish Centre for Evaluation and Health Technology Assessment*),
- FinOHTA (*Finnish Office for Health Technology Assessment*),
- HAS/ANAES (*Haute Autorité de Santé*),
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC).

Wnioski płynące z wyszukiwania opracowań wtórnych przedstawiono w rozdziale 4.

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień,
- rejestrów badań klinicznych (ClinicalTrials.gov, Current Controlled Trials: <http://www.controlled-trials.com/>),
- wyszukiwarek internetowych.

Strategie wyszukiwania zostały zaprojektowane przez jednego autora [REDACTED] a następnie sprawdzone przez drugiego [REDACTED]. W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (aneks 8.1). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Wyszukiwanie dotyczyło publikacji w językach: angielskim, polskim, niemieckim i francuskim.

Selekcję abstraktów przeprowadziło dwóch autorów [REDACTED] pod kątem badań pierwotnych i wtórnych regorafenibu przedstawiających dane o skuteczności i bezpieczeństwie leku w GIST oraz badań pierwotnych i wtórnych regorafenibu w innych typach nowotworów, które będą stanowić dodatkowe źródło danych o bezpieczeństwie. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac. Pełne teksty artykułów były oceniane pod kątem spełnienia kryteriów kwalifikacji do przeglądu przez dwóch autorów [REDACTED]. W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia.

3.2 Kryteria kwalifikacji badań

Kryteria kwalifikacji do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa przedstawiono w Tab. 2.

W celu rozszerzenia danych o profilu bezpieczeństwa regorafenibu do analizy kwalifikowano również badania przeprowadzone w populacji pacjentów z innymi nowotworami. W kryteriach kwalifikacji do analizy bezpieczeństwa nie stosowano ograniczenia co do linii terapii.

Tab. 2. Kryteria selekcji badań pierwotnych regorafenibu do przeglądu systematycznego.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> - pacjenci z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego (GIST), u których doszło do progresji lub nietolerancji poprzedniego leczenia imatynibem i sunitynibem, - w analizie bezpieczeństwa populację stanowili pacjenci z wszystkimi typami nowotworów; 	-
Interwencja	- regorafenib w dawce 160 mg/dzień podawany zgodnie z zalecanym w ChPL cyklem leczenia;	- regorafenib stosowany niezgodnie z ChPL;
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> - placebo, - najlepsza dostępna terapia podtrzymująca (BSC); 	-
Punkty końcowe	<p>Ocena skuteczności w GIST:</p> <ul style="list-style-type: none"> - przeżycie bez progresji choroby, - przeżycie całkowite, - czas do progresji choroby, - odsetek odpowiedzi obiektywnych, - czas trwania odpowiedzi na leczenie, - wskaźnik kontroli choroby, <p>Ocena bezpieczeństwa w chorobach nowotworowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wszystkie raportowane zdarzenia niepożądane; 	- doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia;
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> - kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych, - badanie kliniczne bez grupy kontrolnej, - prospektywne i retrospektywne badania obserwacyjne i opisowe; <p>W badaniach musiało wziąć udział nie mniej niż 10 osób.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - artykuły przeglądowe i poglądowe, - opinie ekspertów;
Stan publikacji	<ul style="list-style-type: none"> - badania opublikowane w formie pełnotekstowej, - badania nieopublikowane, których wyniki zamieszczono na stronach internetowych rejestrów badań klinicznych; 	<ul style="list-style-type: none"> - badania wtórne (przeglądy systematyczne, metaanalizy) opublikowane do 2006 roku włącznie (wysokie ryzyko oparcia wniosków na nieaktualnych danych klinicznych), - raporty badań klinicznych, - abstrakty konferencyjne, - listy do redakcji;
Inne kryteria	- publikacje w języku angielskim, polskim, niemieckim i francuskim.	- publikacje w językach innych niż angielski, polski, niemiecki i francuski.

3.3 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych przy użyciu przygotowanych uprzednio formularzy - (aneks 8.7, 0) przez autora opracowania [REDACTED] a następnie sprawdzane wybiórczo pod kątem dokładności przez drugiego badacza [REDACTED]. Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

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

3.4 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań

Metodykę randomizowanych badań klinicznych regorafenibu w populacji pacjentów z GIST oceniono przy użyciu skali Jadad (patrz aneks 8.9).² Ponadto wszystkie zakwalifikowane badania oceniano pod kątem:

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu obserwacji,
- odsetka pacjentów, którzy nie ukończyli badania,
- populacji, w której analizowane były wyniki badania (*ITT, ACA, PP*),
- udziału sponsora,
- hipotezy zerowej (*superiority, non-inferiority*).

Badania kwalifikowano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii według *Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTM* z 2009 roku (Tab. 3).

Tab. 3. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTM 2009.

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przeгляд systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomised controlled trial, RCT</i>).
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial, CCT</i>).

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków – badanie pretest/posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim).
	IVB	Seria przypadków – badanie posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania).
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów.

3.5 Metody syntezy danych

Wyniki badań (dane liczbowe: liczby pacjentów, odsetki pacjentów, średnie wartości, mediany, wartości odchylenia standardowego, przedziały ufności, rozstępy ćwiartkowe, współczynniki istotności statystycznej, wartości hazardu względnego (ang. *hazard ratio*, HR)) prezentowano za pierwotnymi publikacjami.

Tam, gdzie to było możliwe, brakujące wartości współczynników istotności statystycznej doliczano za pomocą dokładnego testu Fishera. Brak ww. danych liczbowych w raporcie świadczy o braku takich danych w publikacji źródłowej i braku możliwości ich wyliczenia przez autorów analizy.

W odniesieniu do zmiennych dychotomicznych z badań randomizowanych obliczano ryzyko względne (ang. *relative risk*, RR) oraz różnicę ryzyka (ang. *risk difference*, RD).

W analizie bezpieczeństwa regorafenibu w porównaniu z placebo uwzględniającej wszystkie badania randomizowane, gdy dane zdarzenie niepożądane raportowano w więcej niż jednym badaniu, przeprowadzono metaanalizę danych z wykorzystaniem programu RevMan wersja 5.0.21.³

W analizie bezpieczeństwa regorafenibu uwzględniającej wszystkie zakwalifikowane badania, gdy dane zdarzenie niepożądane raportowano w więcej niż jednym badaniu, przeprowadzono metaanalizę proporcji przy użyciu programu statystycznego StatsDirect. W przypadku badań randomizowanych, w analizie uwzględniono wyłącznie wyniki dla grupy regorafenibu.

Z założenia stosowano model z efektami stałymi (*fixed effect*). W sytuacji, gdy porównywane badania charakteryzowały się dużą heterogenicznością ($I^2 > 50\%$), stosowano model z efektami losowymi (*random effect*). Oszacowana niejednorodność $I^2 > 75$ świadczy o bardzo dużej heterogeniczności, wynik takiej analizy należy interpretować z zachowaniem szczególnej ostrożności.

4 WYNIKI

4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych (przeglądy systematyczne i metaanalizy)

Do dnia 03.09.2014 r. w wyniku systematycznego przeszukiwania medycznych baz danych: MEDLINE, Cochrane Library, EMBASE oraz innych baz danych wymienionych w rozdziale 3.1 zidentyfikowano 3 przeglądy systematyczne (Belum 2013⁴, Wang 2014⁵, Zhang 2014⁶) dotyczące bezpieczeństwa stosowania regorafenibu (Tab. 4, aneks 8.3). Nie zidentyfikowano przeglądów systematycznych dotyczących skuteczności regorafenibu.

Celem badania wtórnego Belum 2013 było oszacowanie ryzyka oraz częstości występowania zespołu ręka-stopa u pacjentów z chorobami nowotworowymi leczonych regorafenibem, natomiast w badaniu Wang 2014 celem było oszacowania powyższych parametrów dla nadciśnienia tętniczego. W badaniu wtórnym Zhang 2014 analizowano częstości oraz ryzyko występowania białkomoczu u pacjentów z chorobami nowotworowymi leczonych inhibitorami kinazy receptora naczyniowego czynnika wzrostu śródbłonna (IK-VEGFR), w tym regorafenibem.

W badaniu Belum 2013, na podstawie wyników 5 badań, oszacowano częstość występowania zespołu ręka-stopa (bez względu na stopień nasilenia) podczas stosowania regorafenibu na poziomie 60,5% (95%CI: 48,3; 71,6%), natomiast częstość występowania zespołu ręka-stopa w stopniach ciężkich na poziomie 20,4% (95% CI: 15,4; 26,6%). Metaanaliza 2 badań RCT fazy III (1 badanie w GIST i 1 badanie w CRC) wskazała na statystycznie istotnie większe ryzyko wystąpienia zespołu ręka-stopa podczas stosowania regorafenibu w porównaniu z placebo we wszystkich stopniach nasilenia łącznie jak również w ciężkich stopniach nasilenia (odpowiednio RR=5,4; 95%CI: 3,76; 7,76; RR=41,99; 95%CI: 5,88; 299,93).

W badaniu Wang 2014 oszacowano częstość występowania nadciśnienia tętniczego (bez względu na stopień nasilenia) podczas stosowania regorafenibu na poziomie 44% (95%CI: 30,8; 59,0%; 5 badań), natomiast częstość występowania nadciśnienia tętniczego w stopniach ciężkich na poziomie 12,5% (95%CI: 5,2; 27,1%; 5 badań). Metaanaliza 2 badań RCT fazy III (1 badanie w GIST i 1 badanie w CRC) wskazała na statystycznie istotnie większe ryzyko wystąpienia nadciśnienia tętniczego podczas stosowania regorafenibu w porównaniu z placebo we wszystkich stopniach nasilenia łącznie jak również w ciężkich stopniach nasilenia (odpowiednio RR=3,76; 95%CI: 2,35; 5,99; RR=8,39; 95%CI: 3,10; 22,71).

W badaniu wtórnym Zhang 2014 na podstawie jednego badania RCT fazy III wykazano częstość występowania białkomoczu (bez względu na stopień nasilenia) podczas stosowania regorafenibu na poziomie 7,0% (95%CI: 5,1; 9,6%), natomiast częstość występo-

wania białkomoczu w stopniach ciężkich na poziomie 1,4% (95%CI: 0,7; 2,9%). Ponadto w badaniu wykazano statystycznie istotnie większe ryzyko wystąpienia białkomoczu podczas stosowania regorafenibu w porównaniu z placebo we wszystkich stopniach nasilenia łącznie (Peto OR=0,42; 95%CI: 0,28; 0,63), ale nie w stopniach ciężkich (Peto OR=1,87; 95%CI: 0,62; 5,59).

Tab. 4. Zestawienie wyników i wniosków z odnalezionych opracowań wtórnych – przeglądów systematycznych i metaanaliz - dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa regorafenibu.

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Wnioski i wnioski
Belum 2013 ⁴	<p>Cel: oszacowanie częstości oraz ryzyka występowania zespołu ręka-stopa u pacjentów z nowotworami leczonych regorafenibem,</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa,</p> <p>Przeszukiwane bazy (limit czasowy): PubMed, Scopus, Web of Science oraz stronę American Society of Clinical Oncology, ASCO (data odcięcia styczeń 2013).</p>	<p>Populacja: pacjenci chorzy na nowotwór leczeni regorafenibem w dawce 160 mg/dobę w schemacie 3/1,</p> <p>Porównane interwencje: regorafenib + BSC vs placebo + BSC,</p> <p>Punkty końcowe: częstość występowania zespołu ręka-stopa,</p> <p>Metodyka badań: badania kliniczne II i III fazy z grupą kontrolną lub bez.</p>	<p>Włączone badania: 3 badania kliniczne II fazy oraz 2 badania RCT fazy III; łącznie w badaniach wzięło udział 1 078 pacjentów.</p> <p>Kluczowe wyniki:</p> <p>Częstość występowania zespołu ręka-stopa (bez względu na stopień nasilenia) podczas stosowania regorafenibu oszacowano na 60,5% (95%CI: 48,3; 71,6%; 5 badań). Natomiast częstość występowania zespołu ręka-stopa o stopniach ciężkich (od 3 do 5) oszacowano na 20,4% (95%CI: 15,4; 26,6%; 5 badań).</p> <p>Wykazano istotnie większe ryzyko wystąpienia zespołu ręka-stopa podczas stosowania regorafenibu w porównaniu z komparatorem zarówno we wszystkich stopniach nasilenia łącznie (RR=5,4; 95%CI: 3,76; 7,76; p<0,001; 2 badania) jak i w ciężkich stopniach nasilenia łącznie (RR=41,99; 95%CI: 5,88; 299,93; p<0,001; 2 badania).</p> <p>Wnioski autorów: stosowanie regorafenibu wiąże się z dużym ryzykiem wystąpienia zespołu ręka-stopa; częstość występowania tego zdarzenia niepożądanego podczas przyjmowania regorafenibu może się znacznie różnić w zależności od typu nowotworu (największe ryzyko w przypadku RCC, a najmniejsze w CRC).</p>

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Wnioski i wnioski
Wang 2014 ⁵	<p>Cel: oszacowanie częstości oraz ryzyka występowania nadciśnienia tętniczego podczas terapii regorafenibem.</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa.</p> <p>Przeszukiwane bazy (limit czasowy): PubMed, Web of Science, abstrakty prezentowane podczas konferencji ASCO (data odcięcia 09.09.2013).</p>	<p>Populacja: pacjenci chorzy na nowotwór leczeni regorafenibem w dawce 160 mg/dobę w schemacie 3/1.</p> <p>Porównane interwencje: regorafenib + BSC vs placebo + BSC.</p> <p>Punkty końcowe: częstość występowania nadciśnienia tętniczego.</p> <p>Metodyka badań: badania kliniczne II i III fazy.</p>	<p>Włączone badania: 3 badania kliniczne II fazy oraz 2 badania RCT fazy III; łączna populacja wyniosła 1 069 pacjentów (regorafenib N=750; komparator N=350).</p> <p>Kluczowe wyniki:</p> <p>Częstość występowania nadciśnienia tętniczego (bez względu na stopień nasilenia) podczas stosowania regorafenibu oszacowano na 44% (95%CI: 30,8; 59,0%; 5 badań). Natomiast częstość występowania nadciśnienia tętniczego o stopniach ciężkich (od 3 do 5) oszacowano na 12,5% (95%CI: 5,2; 27,1%; 5 badań). Największą częstość występowania nadciśnienia tętniczego o dowolnym nasileniu odnotowano w populacji pacjentów z GIST (56,1%; 95%CI: 38,2; 72,5%; 2 badania), a najmniejszą w populacji z rakiem nerkowokomórkowym (27,8%; 95%CI: 24,0; 31,9%; 1 badanie).</p> <p>Wykazano istotnie większe ryzyko wystąpienia nadciśnienia tętniczego podczas stosowania regorafenibu w porównaniu z komparatorem zarówno we wszystkich stopniach nasilenia łącznie (RR=3,76; 95%CI: 2,35; 5,99; 2 badania) jak i w ciężkich stopniach nasilenia łącznie (RR=8,39; 95%CI: 3,10; 22,71; 2 badania). Ryzyko może się zmieniać w zależności od typu nowotworu.</p> <p>Wnioski autorów: Pacjenci z chorobami nowotworowymi leczeni regorafenibem mają istotnie większe ryzyko wystąpienia nadciśnienia tętniczego.</p>

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Wnioski i wnioski
Zhang 2014 ⁶	<p>Cel: oszacowanie częstości oraz ryzyka występowania białkomoczu u pacjentów z chorobami nowotworowymi leczonych inhibitorami kinazy receptora naczyniowego czynnika wzrostu śródbłónka (IK-VEGFR),</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa,</p> <p>Przeszukiwane bazy (limit czasowy): PubMed, Web of Science, abstrakty prezentowane podczas konferencji ASCO (data odcięcia maj 2013).</p>	<p>Populacja: pacjenci chorzy na nowotwór leczeni IK-VEGFR,</p> <p>Porównane interwencje: IK-VEGFR vs dowolny komparator,</p> <p>Punkty końcowe: częstość występowania białkomoczu,</p> <p>Metodyka badań: badania kliniczne II i III fazy.</p>	<p>Włączone badania: 33 badania, w tym jedno badanie regorafenibu (Grothey 2013; N=1052).</p> <p>Kluczowe wyniki: Częstość występowania białkomoczu bez względu na stopień nasilenia) w populacji pacjentów leczonych regorafenibem wyniosła 7,0% (95%CI: 5,1; 9,6%). Natomiast częstość występowania białkomoczu o stopniach ciężkich (od 3 do 5) wyniosła 1,4% (95%CI: 0,7; 2,9%).</p> <p>Wyniki jednego badania klinicznego wskazały na istotnie większe ryzyko wystąpienia białkomoczu podczas stosowania regorafenibu w porównaniu z komparatorem we wszystkich stopniach nasilenia łącznie (Peto OR=0,42; 95%CI: 0,28; 0,63), ale nie w stopniach ciężkich (Peto OR=1,87; 95%CI: 0,62; 5,59).</p> <p>Wnioski autorów: Stosowanie inhibitorów kinazy receptora naczyniowego czynnika wzrostu śródbłónka, w tym regorafenibu, w terapii chorób nowotworowych istotnie zwiększa ryzyko wystąpienia białkomoczu.</p>

4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Do dnia 03.09.2014 r. zidentyfikowano 8 badań spełniających kryteria kwalifikacji do przeglądu. Wśród odnalezionych badań 2 dotyczyły populacji pacjentów z GIST: randomizowane, kontrolowane placebo badanie III fazy Demetri 2013 (GRID)⁷ oraz badanie II fazy bez grupy kontrolnej George 2012⁸. Badanie Demetri 2013 jest rejestracyjnym/najważniejszym badaniem regorafenibu w GIST (tzw. pivotal study).

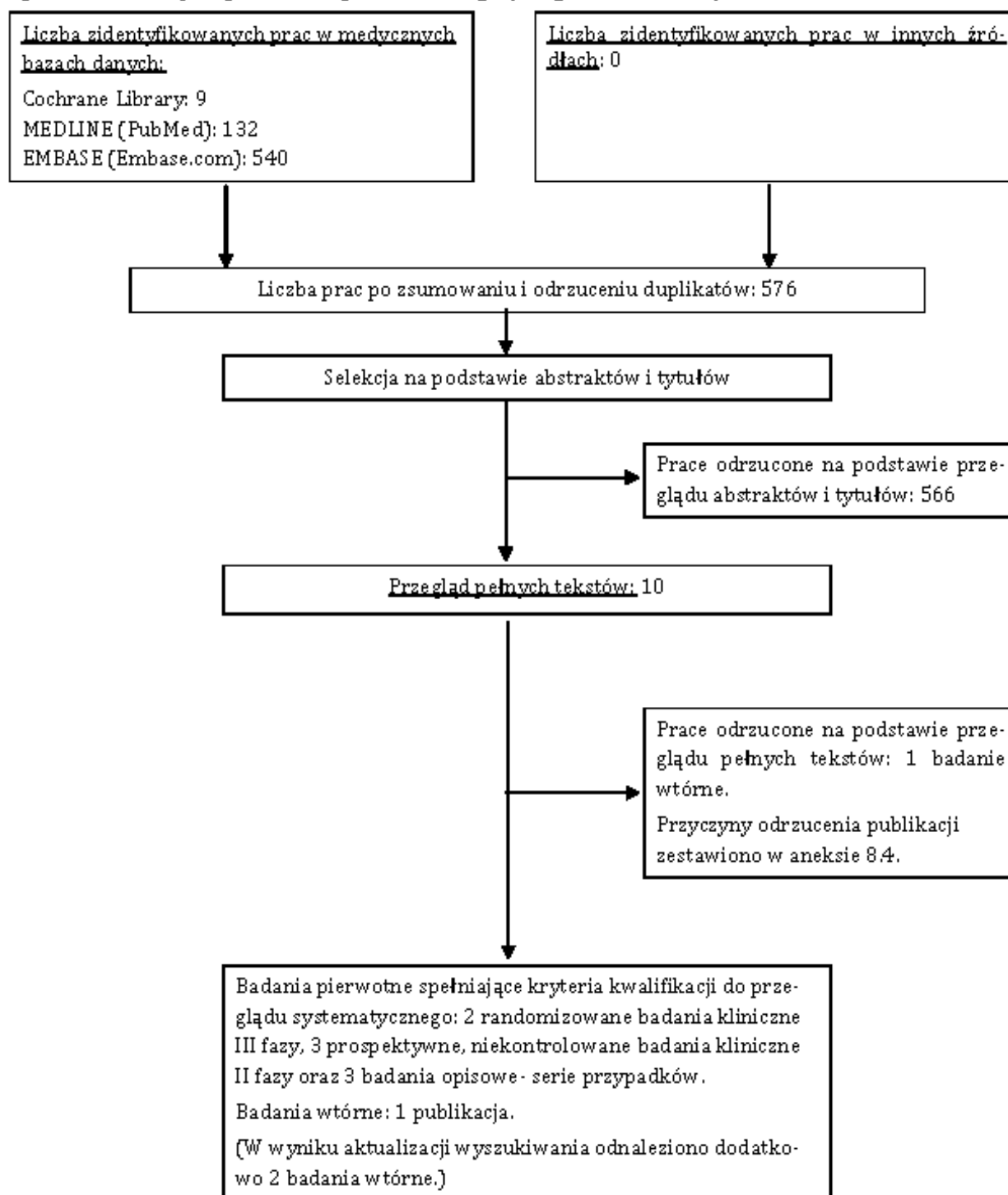
Ponadto odnaleziono 6 badań regorafenibu przeprowadzonych w populacji pacjentów z innymi typami nowotworów, w tym: 1 badanie randomizowane III fazy, 2 niekontrolowane badania kliniczne II fazy oraz 3 badania obserwacyjne – serie przypadków.

Badania pierwotne włączone do przeglądu zestawiono w aneksie 8.2.

Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań regorafenibu przedstawiono na Ryc. 1.

Nie odnaleziono nieopublikowanych randomizowanych badań regorafenibu z wynikami zamieszczonymi na stronach internetowych rejestrów badań klinicznych.

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i wtórnych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa regorafenibu w nowotworach podścieliskowych przewodu pokarmowego (diagram PRISMA[®]).



4.2.1 Metodologia i wiarygodność randomizowanego badania klinicznego

Do przeglądu włączono jedno randomizowane badanie kliniczne III fazy regorafenibu Demetri 2013 (GRID) przeprowadzone w populacji pacjentów z przerzutowym lub nie-resekcyjnym GIST, po niepowodzeniu leczenia imatynibem i sunitynibem. W badaniu stosowano dawkę regorafenibu 160 mg przyjmowaną doustnie raz na dobę w schemacie 3/1 (3 tygodnie leczenia i 1 tydzień przerwy). Komparatorem w badaniu było placebo. Wszyscy pacjenci podczas badania mogli otrzymywać najlepsze dostępne leczenie podtrzymujące (ang. *best supportive care*). (Tab. 5). Faza zaślepiona badania trwała średnio 20,2 ($\pm 11,6$) tygodnia w grupie otrzymującej regorafenib oraz 9,1 ($\pm 5,9$) tygodnia w grupie placebo.

Pacjentom przydzielonym do grupy placebo w momencie wystąpienia progresji choroby oferowano możliwość leczenia regorafenibem w fazie otwartej badania (opcja *cross-over*). Pacjentom otrzymującym regorafenib, u których wystąpiła progresja choroby i u których według opinii badaczy stosowanie leku zapewniało korzyści kliniczne, oferowano możliwość kontynuowania leczenia w fazie otwartej. Dawka leku w fazie otwartej mogła ulec zmniejszeniu zgodnie z wcześniej przyjętym schematem dawkowania. Rozmieszczenie pacjentów podczas obu faz badania zostało przedstawione w aneksie 0.

W badaniu Demetri 2013 zastosowano randomizację blokową (blok 12 osobowy) ze stratyfikacją. Czynnikiem warstwującym były linia leczenia (nieskuteczna terapia imatynibem i sunitynibem vs nieskuteczna terapia imatynibem, sunitynibem oraz innymi terapiami GIST) oraz region geograficzny (Azja vs pozostałe regiony). Randomizację pacjentów przeprowadzono na podstawie wygenerowanej komputerowo listy. Randomizacja skutkowałą utworzeniem dwóch podobnych grup.

Badanie przeprowadzono metodą podwójnie ślepej próby, ocena badania w skali Jadad wyniosła 5 (Tab. 6). Tylko jeden pacjent przydzielony do grupy regorafenibu w wyniku randomizacji nie otrzymał leczenia. Odsetek pacjentów, który nie ukończył fazy zaślepionej badania wyniósł 22,6%. W badaniu wzięło udział 199 pacjentów.

Tab. 5. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego III fazy zakwalifikowanego do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa regorafenibu w nowotworach podścieliskowych przewodu pokarmowego.

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji (tygodnie)	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n/N (%)	Metoda badania	Dodatkowe informacje
Demetri 2013 ⁷	57 ośrodków w 17 krajach (Austria, Belgia, Kanada, Chiny, Finlandia, Francja, Niemcy, Izrael, Włochy, Japonia, Holandia, Polska, Singapur, Korea Płd., Hiszpania, Wielka Brytania, USA)	199	regorafenib: 20,2 (±11,6) tyg.; placebo: 9,1 (± 5,9) tyg. + otwarty okres obserwacji (do śmierci pacjenta)	pacjenci z przerzutowym lub nieresekcyjnym GIST potwierdzonym histologicznie, po niepowodzeniu leczenia imatinibem i sunitynibem	regorafenib 160 mg/dzień + BSC* (N=133)	placebo + BSC* (N=66)	faza zaślepiona: 45/199 (22,6%) faza otwarta 40/199 (20,1%)	randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	schemat leczenia 3/1 (3 tygodnie leczenia z tygodniową przerwą)

*BSC-najlepsze leczenie podtrzymujące

Tab. 6. Ocena jakości randomizowanego badania klinicznego III fazy zakwalifikowanego do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa regorafenibu w nowotworach podścieliskowych przewodu pokarmowego: według skali Jadad oraz zdefiniowanych dodatkowych kryteriów.

Badanie	Metoda randomizacji	Skala Jadad				Podobieństwo grup w momencie randomizacji	Podtyp badania wg Wytycznych AGTM	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
		Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad					
Demetri 2013	podział w stosunku 2:1 (regorafenib: placebo), lista randomizacyjna wygenerowana komputerowo przez sponsora badania (blok 12 osobowy); stratyfikacja ze względu na linię leczenia (nie skuteczna terapia imatynibem i sunitynibem vs nie skuteczna terapia imatynibem, sunitynibem oraz innymi terapiami GSI) oraz region geograficzny (Azja vs pozostałe regiony)	2	2	1	5	tak	IIA	<i>superiority</i>	III	Bayer HealthCare Pharmaceuticals

4.2.2 Metodologia i wiarygodność badań stanowiących dodatkowe źródło danych

Do przeglądu włączono 7 badań regorafenibu stanowiących dodatkowe źródło danych o skuteczności i bezpieczeństwie leku.

Wśród zakwalifikowanych badań 1 stanowi niekontrolowane badanie kliniczne II fazy przeprowadzone w populacji pacjentów z zaawansowanym GIST, po niepowodzeniu leczenia imatynibem i sunitynibem - George 2012.

Wśród pozostałych badań, które uwzględniono w rozszerzonej analizie bezpieczeństwa, 1 stanowi randomizowane kontrolowane placebo badanie fazy III Grothey 2013 (CORRECT), 2 stanowią badania kliniczne II fazy bez grupy kontrolnej: Bruix 2013 i Eisen 2012, natomiast pozostałe 3 to badania opisowe – serie przypadków: Strumberg 2012, Mross 2012, Sunakawa 2014. Powyższe badania przeprowadzono w populacji pacjentów z innymi typami nowotworów, w tym m.in.: z przerzutowym rakiem jelita grubego (CRC), przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym (RCC), zaawansowanym rakiem wątrobowokomórkowym (HCC).

We wszystkich powyższych badaniach początkowa dawka regorafenibu wynosiła 160 mg/dzień w schemacie 3/1 (3 tygodnie leczenia z tygodniową przerwą). Dawka regorafenibu w badaniach mogła ulec modyfikacji w zależności od obserwowanego toksycznego efektu leku. Średni czas przyjmowania leku różnił się pomiędzy poszczególnymi badaniami.

Szczegółową charakterystykę oraz ocenę jakości badań stanowiących dodatkowe źródło danych o skuteczności i bezpieczeństwie regorafenibu przedstawiono w Tab. 7.

Tab. 7. Charakterystyka i ocena jakości badań zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego jako dodatkowe źródło danych o skuteczności i bezpieczeństwie regorafenibu.

Ba danie (wskazanie*)	Populacja	Liczebność populacji (N)	Interwencja, dawka	Czas obserwacji	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	Opis procedury przypisania pacjentów do leczenia regorafenibem	Metoda badania	Analiza wyników w grupie włączonej do badania/typ analizy	Udział sponsora
Ba danie przeprowadzone w analizowanym wskazaniu									
George 2012 ⁹ (GIST)	zaawansowany GIST, po niepowodzeniu leczenia imatynibem i sunitynibem	33	regorafenib 160mg/dzień	mediana: 10,9 miesiąca	12 (36,4%)	nie dotyczy	badanie kliniczne II fazy, niekontrolowane	Tak	Bayer HealthCare Pharmaceuticals, National Cancer Institute
Ba dania przeprowadzone w innych wskazaniach									
randomizowane badanie kliniczne III fazy									
Grothey 2013 (CRC) ¹⁰	przerzutowy rak jelita grubego	753	regorafenib 160mg/dzień + BSC (N=505); placebo + BSC (N=225)	średnia: 2,8 (±2,3) miesiąca dla regorafenibu; 1,8 (±1,2) miesiąca dla placebo	700 (92,1%)	randomizacja blokowa ze stratyfikacją	randomizowane, kontrolowane placebo badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	ITT	Bayer HealthCare Pharmaceuticals
ba dania kliniczne II fazy									
Bruix 2013 (HCC) ¹¹	rak wątrobowokomórkowy (stadium choroby B lub C) po niepowodzeniu terapii sorafenibem	36	regorafenib 160mg/dzień	mediana 19,5 (2-103) tygodnie	33 (91,7%)	nie dotyczy	badanie kliniczne II fazy, niekontrolowane	Tak	Bayer HealthCare Pharmaceuticals
Eisen 2012 (RCC) ¹²	przerzutowy lub zaawansowany rak nerkowokomórkowy	49	regorafenib 160mg/dzień	średnia 11,5 (±11,0) miesiąca	43 (87,7%)	nie dotyczy	badanie kliniczne II fazy, niekontrolowane	Tak	Bayer HealthCare Pharmaceuticals

Regorafenib (Stivarga®) w nowotworach podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST). Analiza kliniczna.

Badanie (wskazanie*)	Populacja	Liczebność populacji (N)	Interwencja, dawka	Czas obserwacji	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	Opis procedury przypisania pacjentów do leczenia regorafenibem	Metoda badania	Analiza wyników w grupie włączonej do badania/ typ analizy	Udział sponsora
badania opisowe – serie przypadków									
Strumberg 2012 (CRC) ¹³	zaawansowany rak jelita grubego	38	regorafenib 160mg/dzień	mediana 53 (7 - 280) dni	38 (100%)	nie dotyczy	seria przypadków – badanie pretest/posttest	Tak	Bayer Pharma AG
Mross 2012 (PWO) ¹⁴	nowotwory lite, najczęściej rak jelita grubego	53, w tym 12 pacjentów otrzymało dawkę leku zgodną z ChPL	regorafenib 160mg/dzień	mediana 119 (14 - 637) dni	51 (96,2%)	nie dotyczy	seria przypadków – badanie pretest/posttest	Tak	Bayer Pharma AG
Sunakawa 2014 (PWO) ¹⁵	gruczolakorak przewodu trzustki, neuroendokryny nowotwów trzustki, raki, rak żołądka (gruczolakorak), rak jelita cienkiego, rak prącia, nowotwór gruczołów podżuchwowych, nowotwór nabłonka dróg moczowych	15	regorafenib 160mg/dzień	mediana 2,1 (0,9-20,1) miesiąca	14 (93,3%)	nie dotyczy	seria przypadków – badanie pretest/posttest	Tak	Bayer HealthCare Pharmaceuticals

*GIST- nowotwory podścieliska przewodu pokarmowego; CRC- rak jelita grubego; HCC- rak wątrobowokomórkowy; RCC- rak nerkowokomórkowy; PWO– połączone wskazania onkologiczne

4.2.3 Opis populacji

Głównym kryterium włączenia do randomizowanego badania klinicznego III fazy Demetri 2013 (GRID) był potwierdzony histologicznie, przerzutowy lub nieoperacyjny nowotwór podścieliska przewodu pokarmowego. Chorzy musieli mieć ukończony 18. rok życia oraz wcześniejsze niepowodzenie terapii imatynibem oraz sunitynibem. Stan sprawności chorych nie powinien być gorszy niż 1 wg skali ECOG (opis skali w rozdziale 4.2.3.1). Każdy pacjent włączony do badania musiał mieć zaobserwowaną i zmierzoną przynajmniej jedną zmianę chorobową w badaniu tomografem komputerowym lub rezonansem magnetycznym. Pacjenci nie mogli wcześniej przyjmować regorafenibu oraz inhibitorów VEGFR (z wyłączeniem sunitynibu).

Dokładne kryteria kwalifikacji oraz wykluczenia pacjentów w badaniu Demetri 2013 przedstawiono w Tab. 8.

Tab. 8. Kryteria kwalifikacji i wykluczenia w randomizowanym badaniu klinicznym III fazy regorafenibu w leczeniu nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego zakwalifikowanym do przeglądu systematycznego.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Demetri 2013	<ul style="list-style-type: none"> - wiek powyżej 18 lat, - potwierdzony histologiczne przerzutowy lub niere-sekcyjny GIST, - niepowodzenie terapii imatynibem (progresja choroby lub nietolerancja leku) oraz sunitynibem (progresja choroby), - pacjenci mogli otrzymywać więcej niż jedną terapię ogólnoustrojową z włączeniem terapii w fazie badań, - przynajmniej jedna zmiana chorobowa zaobserwowana i zmierzona w TK lub MRI, - wszystkie toksyczne efekty poprzedniej terapii w stopniu ≤ 1, - stan sprawności nie gorszy niż 1 wg skali ECOG, - zgodne z określonymi w protokole wartości laboratoryjne dt. szpiku kostnego, wątroby, serca i nerek (badanie 7 dni przed rozpoczęciem badania), 	<ul style="list-style-type: none"> - wcześniejsze leczenie regorafenibem, - terapia inhibitorami VEGFR (z wyłączeniem sunitynibu), - terapia zatwierdzonymi inhibitorami kinazy tyrozynowej w ciągu 1 tygodnia lub minimum 5 okresów półtrwania leku (tj. w ciągu 7 dni na imatynibem lub w ciągu 10 dni w przypadku sunitynibu), - chory przyjmował inne nowe badane leki w ciągu 4 tygodni lub 5 okresów półtrwania leku (jeśli okres półtrwania leku u pacjentów jest znany), - nowotwór inny niż GIST w okresie 5 lat przed randomizacją, za wyjątkiem raka szyjki macicy (<i>in situ</i>), raka skóry innego niż czerniak oraz powierzchniowych guzów pęcherza moczowego (Ta i Tis*), - poważne zabiegi chirurgiczne, otwarte biopsje lub znaczące urazy w ciągu 28 dni przed rozpoczęciem przyjmowania leku, - ciąża lub karmienie piersią, - zastoinowa niewydolność serca, stopień ≥ 2 wg skali NYHA**, - niestabilna dławica piersiowa (objawy w stanie spoczynku lub rozpoznanie choroby w ciągu ostatnich 3 miesięcy przed badaniem), zawał serca w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania, - arytmia serca wymagająca przyjmowania leków (dozwolone: β-blokery lub digoksyna), - niekontrolowane nadciśnienie tętnicze $>140/90$ mmHg (pomimo terapii), - guz chromochłonny, - zakrzepy lub zatory w tętnicach tj. udar mózgu (w tym przemijające ataki niedokrwienne) lub zator tętnicy płucnej w okresie 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania, - zakrzepy żyłne tj. zakrzepica żył głębokich w okresie 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania, - czynna infekcja, stopień >2 wg skali NCI-CTCAE v4.0, - zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności, - drgawki wymagające leczenia, - objawowe przerzuty do mózgu lub opon mózgowych, - przeszczep narządu, w wywiadzie, - skaza krwotoczna, krwotok lub krwawienie w stopniu ≥ 3 wg skali NCI-CTCAE

		<p>v4.0 w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem badania,</p> <ul style="list-style-type: none"> - niegojące się rany, wrzody lub złamania, - niewydolność nerek wymagająca hemodializy lub dializy otrzewnowej, - odwodnienie, stopień ≥ 1 wg skali NCI-CTCAE v4.0, - środki uzależniające lub uwarunkowania medyczne, psychologiczne lub społeczne, które mogą wpłynąć na udział pacjenta w badaniu oraz na otrzymane wyniki, - rozpoznana nadwrażliwość na badany lek, grupę z której pochodzi lub na zastosowane substancje pomocnicze, - każde schorzenie lub stany, które mogą zagrozić bezpieczeństwu pacjenta lub spełnieniu przez niego wymogów badania, - choroby śródmiąższowe płuc z oznakami i objawami w czasie badań przesiewowych, - niezdolność do przełykania leków doustnych, - białkomocz, stopień ≥ 3 wg skali NCI-CTCAE v4.0 ($> 3,5$ g/24 godz., mierzony przez stosunek białka do kreatyniny w losowej próbce moczu), - każde zaburzenie wchłaniania, - bliskie powiązania z ośrodkiem, w którym wykonywane są badania (np. bliski krewny badacza lub osoby mającej dostęp do danych badania), - nieokreślona toksyczność w stopniu 1 wg skali NCI-CTCAE v4.0 (za wyjątkiem: łysienia, nie dokrwistość i niedoczynność tarczycy) powiązana z wcześniejszą terapią/procedurą, - jednoczesny udział w innym badaniu klinicznym, - frakcja wyrzutowa lewej komory $< 50\%$ lub poniżej dolnej granicy normy w danym ośrodku, - wysięk do opłucnej lub wodobrzusze, które powodują zaburzenia/upośledzenie czynności układu oddechowego (powoduje duszność w stopniu ≥ 2 wg skali NCI-CTCAE v4.0).
--	--	---

*Ta - nieinwazyjne guzy brodawczakowate; Tis - rak śródmiąższowy

**skala Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (*New York Heart Association, NYHA*); skala służąca do klasyfikacji ciężkości objawów niewydolności serca

Wszyscy chorzy zakwalifikowani do badań stanowiących dodatkowe źródło danych musieli mieć ukończony 18. rok życia oraz wyjściowy stan sprawności wg skali ECOG nie gorszy niż 1 lub 2 (w zależności od badania). Oczekiwany czas życia chorego wg kryteriów włączenia w 6 badaniach (poza George 2012) nie mógł być krótszy niż 12 tygodni. Najczęstszym kryterium wykluczenia w badaniach były choroby układu krążenia tj. nadciśnienie tętnicze oraz zastoinowa niewydolność zastoinowa serca.

Badanie kliniczne II fazy George 2012, które stanowi dodatkowe źródło danych o skuteczności regorafenibu w GIST miało zbliżone kryteria kwalifikacji i wykluczenia do badania randomizowanego III fazy Demetri 2013.

Dokładny opis kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów z badań stanowiących dodatkowe źródło danych o skuteczności i bezpieczeństwie regorafenibu przedstawiono w Tab. 9.

Tab. 9. Zestawienie podstawowych kryteriów kwalifikacji i wykluczenia z badań zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego jako dodatkowe źródło danych o skuteczności i bezpieczeństwie regorafenibu.

Badanie (wskazanie)	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Badanie przeprowadzone w analizowanym wskazaniu		
George 2012 (GIST)	<ul style="list-style-type: none"> - wiek powyżej 18 lat, - potwierdzony histologiczne przerzutowy lub niere-sekcyjny GIST, - progresja choroby lub nietolerancja terapii imatynibem oraz niepowodzenie terapii sunitynibem z powodu progresji choroby, - stan sprawności nie gorszy niż 1 wg skali ECOG, - dowolna liczba wcześniejszych terapii przeciw GIST (za wyjątkiem sorafenibu), 	<ul style="list-style-type: none"> - terapia sorafenibem, - poważne zabiegi chirurgiczne lub inne znaczne urazy w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem badania, - objawowe lub niekontrolowane przerzuty do mózgu lub ośrodkowego układu nerwowego, - w historii choroby klinicznie istotna choroba serca, zastoinowa niewydolność serca, niestabilna dławica piersiowa lub rozpoznanie choroby w ciągu 3 miesięcy przed badaniem, - zawład mięśnia sercowego w ciągu 6 miesięcy przed badaniem, - niekontrolowane nadciśnienie tętnicze >140/90 mmHg (pomimo terapii), - tętnicze/żylny zatory lub zakrzepy tj. udar mózgu (w tym przemijające ataki nie dokrwienne), zakrzepica żył głębokich, zator tętnicy płucnej w ciągu 6 miesięcy przed badaniem, - krwotok lub krwawienie w stopniu ≥ 3 w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem badania, - niewydolność nerek wymagająca hemodializy lub dializy otrzewnowej, - białkomocz w stopniu ≥ 3 (>3,5 g/24 godz., mierzony przez stosunek białka do kreatyniny w losowej próbce moczu),

Badanie (wskazanie)	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
<p>Badania przeprowadzone w innych wskazaniach randomizowane badanie kliniczne III fazy</p>		
<p>Grothey 2013 (CRC)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - wiek powyżej 18 lat, - histologiczne lub cytologiczne udokumentowany gruczolakorak okrężnicy lub odbytnicy, - otrzymywali aktualnie zatwierdzone leczenie, a progresja choroby wystąpiła 3 mies. po ostatniej dawce terapii, - zakończenie leczenia ze względu na efekt toksyczny przyjmowanego leku, - stan sprawności nie gorszy niż 1 wg skali ECOG, - oczekiwana długość życia co najmniej 3 miesiące, 	<ul style="list-style-type: none"> - wcześniejsze leczenie regorafenibem, - inny nowotwór niż CRC w okresie 5 lat przed randomizacją, za wyjątkiem raka szyjki macicy (in situ), raka skóry innego niż czerniak oraz powierzchniowych guzów pęcherza moczowego (Ta, Tis i T1*), - poważne zabiegi chirurgiczne, otwarte biopsje lub inne znaczące urazy w ciągu 28 dni przed rozpoczęciem przyjmowania leku, - ciąża lub karmienie piersią, - zastoinowa niewydolność serca, stopień ≥ 2 wg skali NYHA, - niestabilna dławica piersiowa (objawy w stanie spoczynku lub rozpoznanie choroby w ciągu ostatnich 3 miesięcy przed badaniem), zawał serca w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania, - arytmia serca wymagająca przyjmowania leków (dozwolone: β-blokery lub digoksyna), - niekontrolowane nadciśnienie tętnicze $>140/90$ mmHg (pomimo terapii), - guz chromochłonny, - tętnicze /żylne zatory lub zakrzepy tj. udar mózgu (w tym przemijające ataki niedokrwienne), zakrzepice żył głębokich, zator tętnicy płucnej w ciągu 6 miesięcy przed badaniem, - trwająca infekcja, stopień >2 wg skali NCI-CTCAE v 3.0, - zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności, - drgawki wymagające leczenia, - przewlekłe zapalenie wątroby typu B lub C, - przerzuty do mózgu lub opon mózgowych, - w przeszłości przeszczepy organów, - niegojące się rany, wrzody lub złamania, - niewydolność nerek wymagająca hemodializy lub dializy otrzewnowej, - odwodnienie, stopień ≥ 1 wg skali NCI-CTCAE v3.0,

Badanie (wskazanie)	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
		<ul style="list-style-type: none"> - nieokreślona toksyczność w stopniu 1 wg skali NCI-CTCAE v3.0 (za wyjątkiem: łysienia, nie dokrwistość i niedoczynność tarczycy) powiązana z wcześniejszą terapią/procedurą.
badania kliniczne II fazy		
Bruix 2013 (HCC)	<ul style="list-style-type: none"> - wiek powyżej 18 lat, - rak wątrobowokomórkowy w stadium B lub C, - udokumentowana radiologicznie progresja choroby z co najmniej jedną nową zmianą podczas terapii sorafenibem, - stan sprawności nie gorszy niż 1 wg skali ECOG, - oczekiwana długość życia co najmniej 3 miesiące. 	<ul style="list-style-type: none"> - wcześniejsze leczenie z użyciem molekularnej terapii celowanej za wyjątkiem sorafenibu, - rezygnacja z terapii sorafenibem z powodu toksyczności, - ryzyko krwawienia, - choroby serca lub zastoinowa niewydolność serca w przeszłości, - niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, - inne pierwotne nowotwory lub przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego.
Eisen 2012 (RCC)	<ul style="list-style-type: none"> - wiek powyżej 18 lat, - przerzutowy lub nieinwazyjny rak jasnokomórkowy nerki (potwierdzony histologicznie lub cytologicznie), - stan sprawności nie gorszy niż 1 wg skali ECOG, - przynajmniej jedna zmiana chorobowa zmierzona wg kryteriów RECIST, - pośrednia lub korzystna ocena ryzyka wg skali Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC), - oczekiwana długość życia przynajmniej 12 tygodni. 	<ul style="list-style-type: none"> - przebyta terapia systemowa raka nerkowokomórkowego, - inne nowotwory w przeszłości lub obecnie, - wysoka ocena ryzyka wg skali Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC), - arytmia serca wymagająca przyjmowania leków (dozwolone: β-blokery lub digoksyna), - choroby serca lub zastoinowa niewydolność serca w przeszłości, - niekontrolowane nadciśnienie tętnicze pomimo leczenia farmakologicznego, - przerzuty do mózgu lub opon mózgowych,
badania opisowe – serie przypadków		
Strumberg 2012 (CRC)	<ul style="list-style-type: none"> - wiek powyżej 18 lat, - zaawansowane, potwierdzone histologicznie lub cytologicznie guzy łe (CRC), - stan sprawności nie wyższy niż 2 wg skali ECOG, - oczekiwana długość życia przynajmniej 12 tygodni. 	<ul style="list-style-type: none"> - choroby serca lub zastoinowa niewydolność serca w przeszłości (stopień 2-4 wg skali NYHA), - niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, - zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności, - zapalenie wątroby typu B lub C,

Badanie (wskazanie)	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Mross 2012 (PWO)	<ul style="list-style-type: none"> - wiek powyżej 18 lat, - pacjenci zaawansowanymi guzami litymi, u których wystąpiła progresja choroby podczas standardowej terapii (udokumentowana w badaniu TK lub MRI), - stan sprawności nie wyższy niż 2 wg skali ECOG, - oczekiwana długość życia przynajmniej 12 tygodni, 	<ul style="list-style-type: none"> - infekcja >2 stopnia wg NCI-CTCAE v3.0, - równocześnie stosowane inne terapie przeciwnowotworowe, - choroby serca, niekontrolowane nadciśnienie tętnicze w przeszłości, - zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności, - zapalenie wątroby typu B lub C, - poważna infekcja, - niegojące się rany, wrzody lub złamania, - objawowe przyrzuty do mózgu lub opon mózgowych, - drgawki wymagające leczenia antykonwulsantami, - przeszczepy narządów, - ciąża lub karmienie piersią, - poważny zabieg chirurgiczny w okresie 4 tygodni przed rozpoczęciem leczenia,
Sunakawa 2014 (PWO)	<ul style="list-style-type: none"> - wiek powyżej 18 lat, - zaawansowane, potwierdzone histologicznie lub cytologicznie guzy lite odporne na standardową terapię lub brak dostępu do takiej terapii, - stan sprawności nie gorszy niż 1 wg skali ECOG, - oczekiwana długość życia co najmniej 3 miesiące. 	<ul style="list-style-type: none"> - choroby serca, niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, - chroniczne zapalenie wątroby, - zaburzenia krzepnięcia lub zaburzenia zakrzepowe, - niewydolność nerek, - przerzuty do mózgu lub opon mózgowych, - zabieg operacyjny w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem przyjmowania regorafenibu, - ciąża lub karmienie piersią, - inna terapia przeciwnowotworowa, immunoterapia, leczenie bewacyzumbem lub inna terapia celowana VEGF w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem badania.

*T1- guz naciekający podnabłonkową tkankę łączną

Do badania Demetri 2013 zostali włączeni chorzy w wieku od 48 do 67 lat. W badaniu większy odsetek stanowili mężczyźni (64%). Wszyscy chorzy wykazywali wyjściowy stan sprawności 0 (55,9%) lub 1 (44,7%) wg skali ECOG. Większość chorych przed przystąpieniem do badania otrzymała 2 linie leczenia przeciwnowotworowego, ze średnim czasem trwania leczenia imatynibem co najmniej 18 miesięcy.

Szczegółową charakterystykę populacji z badania III fazy Demetri 2013 (GRID) przedstawiono w Tab. 10.

W badaniach stanowiących dodatkowe źródło danych uczestniczyło więcej mężczyzn niż kobiet. W większości badań uczestniczył większy odsetek chorych ze stanem sprawności 0 wg skali ECOG. Szerszy opis populacji z badań stanowiących dodatkowe źródło danych o skuteczności i bezpieczeństwie regorafenibu przedstawiono w Tab. 11.

Tab. 10. Charakterystyka populacji w randomizowanym badaniu klinicznym III fazy regorafenibu w terapii nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego zakwalifikowanym do przeglądu systematycznego.

Parametr	Demetri 2013	
	Regorafenib (N=133)	Placebo (N=66)
wiek, mediana (IQR)	60 (51-67)	61 (48-66)
płeć, n (%)		
mężczyźni	85 (64%)	42 (64%)
kobiety	48 (36%)	24 (36%)
grupa etniczna, n (%)		
Biała	90 (68%)	45 (68%)
Czarna/Afroamerykanie	0	1 (2%)
Azjaci	34 (26%)	16 (24%)
brak danych	9 (7%)	4 (6%)
stan sprawności wg. ECOG, n (%)		
0	73 (55%)	37 (56%)
1	60 (45%)	29 (44%)
wcześniejsza terapia przeciwnowotworowa, n (%)		
2 linie	74 (56%)	39 (59%)
>2 linie	59 (44%)	27 (41%)
czas trwania terapii imatynibem, n (%)		
≤6 miesięcy	18 (14%)	4 (6%)
6-18 miesięcy	26 (20%)	7 (11%)
>18 miesięcy	89 (67%)	55 (83%)

Tab. 11. Charakterystyka populacji w badaniach zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego jako dodatkowe źródło danych o skuteczności i bezpieczeństwie regorafenibu.

Badanie (wskazanie)	Interwencja	Wiek, me- diana (za- kres); lata	Płeć		Stan sprawności wg ECOG, n (%)			Linie leczenia*, n (%)			
			Mężczyźni, n (%)	Kobiety, n (%)	0	1	2	1	2	3	≥4
Badanie przeprowadzone w analizowanym wskazaniu											
George 2012 (GIST)	regorafenib 160 mg/dzień (N=33)	56 (25-76)	19 (58%)	14 (42 %)	23 (70%)	10 (30%)	-	bd	bd	bd	bd
Badania przeprowadzone w innych wskazaniach											
randomizowane badanie kliniczne III fazy											
Grothey 2013 (CRC)	regorafenib 160 mg/dzień (N=505)	61 (54-67)#	311 (62%)	194 (38%)	265 (52%)	240 (48%)	-	16 (3%)	119 (23%)	125 (25%)	245 (49%)
	placebo (N= 255)	61 (54-68)#	153 (60%)	102 (40%)	146 (57%)	109 (43%)	-	5 (2%)	61 (23%)	72 (28%)	120 (47%)
badania kliniczne II fazy											
Bruix 2013 (HCC)	regorafenib 160 mg/dzień (N=36)	61 (40-76)	32 (89%)	4 (11%)	28 (78%)	8 (22%)	-	30 (84%)	4 (11%)	1 (3%)	1 (3%)
Eisen 2012 (RCC)	regorafenib 160 mg/dzień (N=49)	62 (53-68)#	27 (55%)	22 (45%)	30 (61%)	19 (39%)	-	bd	bd	bd	bd
badania opisowe – serie przypadków											
Strumberg 2012 (CRC)	regorafenib 160 mg/dzień (N=38)	64 (36-85)	21 (55%)	17 (45%)	18 (47%)	18 (47%)	2 (5%)	bd	bd	bd	bd
Mross 2012 (PWO)	regorafenib 10-220 mg/dzień	60 (20-77)	30 (57%)	23 (43%)	26	25	2 (4%)	bd	bd	bd	bd

Badanie (w skazanie)	Interwencja	Wiek, me- diana (za- kres); lata	Płeć		Stan sprawności w gECOG, n (%)			Linie leczenia*, n (%)				
			Mężczyźni, n (%)	Kobiety, n (%)	0	1	2	1	2	3	≥4	
	(N=53**) **do analizy włą- czono grupę przyjmującą 160 mg/dzień (n=12)				(49%)	(47%)						
Sunakawa 2014 (PWO)	regorafenib 160 mg/dzień (N=15)	59 (34-68)	11 (73)%	4 (27%)	12 (80%)	3 (20%)	-	5 (33%)	6 (40%)	1 (7%)	1 (7%)	

*Sunakawa 2014 (PWO) - liczba chemioterapii; 2 (13%) chorych nie otrzymało wcześniej leczenia

#wartość w nawiasie: IQR

4.2.3.1 Skala sprawności ECOG

Skalą pozwalającą określić stan ogólny i jakość życia pacjentów z chorobą nowotworową jest skala ECOG opracowana przez *Eastern Cooperative Oncology Group* (Tab. 12).¹⁶

Tab. 12. Skala sprawności ECOG.¹⁷

Stopień sprawności	Definicja
0	prawidłowa sprawność, zdolność wykonywania normalnych czynności bez ograniczeń
1	obecność objawów choroby, możliwość chodzenia i wykonywania lekkiej pracy
2	zdolność wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, konieczność spędzania w łóżku mniej niż połowę dnia
3	ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, konieczność spędzania w łóżku więcej niż połowę dnia
4	konieczność spędzania w łóżku całego dnia, konieczność stałej opieki z powodu choroby
5	zgon

4.2.4 Opis punktów końcowych

Punkty końcowe brane pod uwagę przy ocenie skuteczności regorafenibu w randomizowanym badaniu klinicznym III fazy Demetri 2013 (GRID) to:

- przeżycie bez progresji - czas od momentu randomizacji do wystąpienia progresji choroby lub zgonu pacjenta,
- przeżycie całkowite - czas od momentu randomizacji do zgonu pacjenta,
- odsetek odpowiedzi obiektywnych – suma pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie i częściową odpowiedzią na leczenie,
- wskaźnik kontroli choroby - suma pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie, częściową odpowiedzią na leczenie i stabilizacją choroby przez okres minimum 12 tygodni (odpowiedź na leczenie wg zmodyfikowanej skali RECIST wersja 1.1 – opis w rozdziale 4.2.4.1),
- czas trwania odpowiedzi - czas od wystąpienia odpowiedzi na leczenie do progresji choroby,
- czas do progresji choroby - czas od momentu randomizacji do wystąpienia progresji choroby.¹⁸

Nasilenie zdarzeń niepożądanych oceniano według powszechnych kryteriów terminologicznych dla zdarzeń niepożądanych (CTCAE) *National Cancer Institute* wersja 4.0 (aneks 8.6).

Punkty końcowe badania Demetri 2013 zestawiono w Tab. 13.

Tab. 13. Zestawienie punktów końcowych randomizowanego badania klinicznego fazy III regorafenibu w leczeniu nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego włączonego do przeglądu systematycznego.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
Demetri 2013	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie bez progresji (PFS) 	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (OS), • czas do progresji choroby (TTP), • odsetek odpowiedzi obiektywnych (ORR), • czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR), • wskaźnik kontroli choroby (DCR), • tolerancja i bezpieczeństwo.

W badaniu George 2012, drugim badaniu regorafenibu w leczeniu GIST, pierwszorzędowym punktem końcowym była korzyść kliniczna leczenia zdefiniowana jako odsetek pacjentów z potwierdzoną odpowiedzią na leczenie (CR, PR) oraz stabilizacją choroby przez co najmniej 16 tygodni (wg skali RECIST v.1.1). Drugorzędowe punkty końcowe to przeżycie bez progresji oraz przeżycie całkowite (Tab. 14).

Tab. 14. Zestawienie punktów końcowych badania klinicznego fazy II regorafenibu w leczeniu nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego włączonego do przeglądu systematycznego.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
George 2012	<ul style="list-style-type: none"> • korzyść kliniczna 	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie bez progresji (PFS), • przeżycie całkowite (OS), • tolerancja i bezpieczeństwo.

4.2.4.1 Skala RECIST

Jest to zestaw kryteriów umożliwiających obiektywną ocenę odpowiedzi na zastosowane leczenie, najczęściej na podstawie tomografii komputerowej, rzadziej innych metod obrazowych (Tab. 15).¹⁹

Tab. 15. Skala RECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*).

Odpowiedź	Opis
całkowita odpowiedź (CR) - <i>Complete Response</i>	całkowite zniknięcie zmian; zmniejszenie wielkości wszystkich węzłów chłonnych poniżej 10 mm w osi krótkiej
częściowa odpowiedź (PR) - <i>Partial Response</i>	zmniejszenie o przynajmniej 30% wymiaru guza lub sumy największych wymiarów zmian w odniesieniu do wartości bazowych
progresja choroby (PD) - <i>Progressive Disease</i>	zwiększenie o przynajmniej 20% wymiarów guza lub sumy największych wymiarów guzów (bezwzględny wzrost sumy wymiarów o przynajmniej 5 mm) i/lub pojawienie się nowych zmian

Odpowiedź	Opis
stabilizacja choroby (SD) - <i>Stable Disease</i>	sytuacja nie pozwalająca zakwalifikować się ani jako CR, PR ani jako PD, czyli zmniejszenie wymiarów guza lub sumy wymiarów guzów mniej niż o 30% lub zwiększenie wymiarów guza lub sumy wymiarów guzów o mniej niż 20%

4.2.5 Ocena skuteczności regorafenibu

4.2.5.1 Skuteczność regorafenibu w porównaniu z placebo

Skuteczność regorafenibu w terapii GIST w porównaniu z placebo oceniono na podstawie wyników randomizowanego badania klinicznego fazy III Demetri 2013 (GRID).

4.2.5.1.1 Przeżycie bez progresji, czas do progresji choroby oraz czas trwania odpowiedzi na leczenie

W badaniu Demetri 2013 odnotowano znamienne lepsze przeżycie bez progresji w grupie regorafenibu w porównaniu z grupą placebo (Ryc. 2). Mediana przeżycia bez progresji u chorych przyjmujących regorafenib była 5-krotnie dłuższa niż w grupie otrzymujących placebo, odpowiednio 4,8 miesiąca oraz 0,9 miesiąca (Tab. 16, analiza centralna zaślepiona). Dodatkowa analiza przeprowadzona przez badaczy wykazała dłuższą medianę przeżycia bez progresji zarówno w grupie regorafenibu jak w grupie placebo (odpowiednio 7,4 miesiąca oraz 1,7 miesiąca; Tab. 16, Ryc. 2).

Przyjmowanie regorafenibu prawie 6-krotnie wydłużyło czas do progresji choroby, mediana 165 dni w porównaniu do 28 dni u chorych otrzymujących placebo. Czas trwania odpowiedzi na leczenie był ponad 2-krotnie dłuższy u pacjentów przyjmujących regorafenib (Tab. 16).

Tab. 16. Porównanie skuteczności regorafenibu z placebo: przeżycie bez progresji, czas do progresji choroby oraz czas trwania odpowiedzi na leczenie. Wyniki badania Demetri 2013.

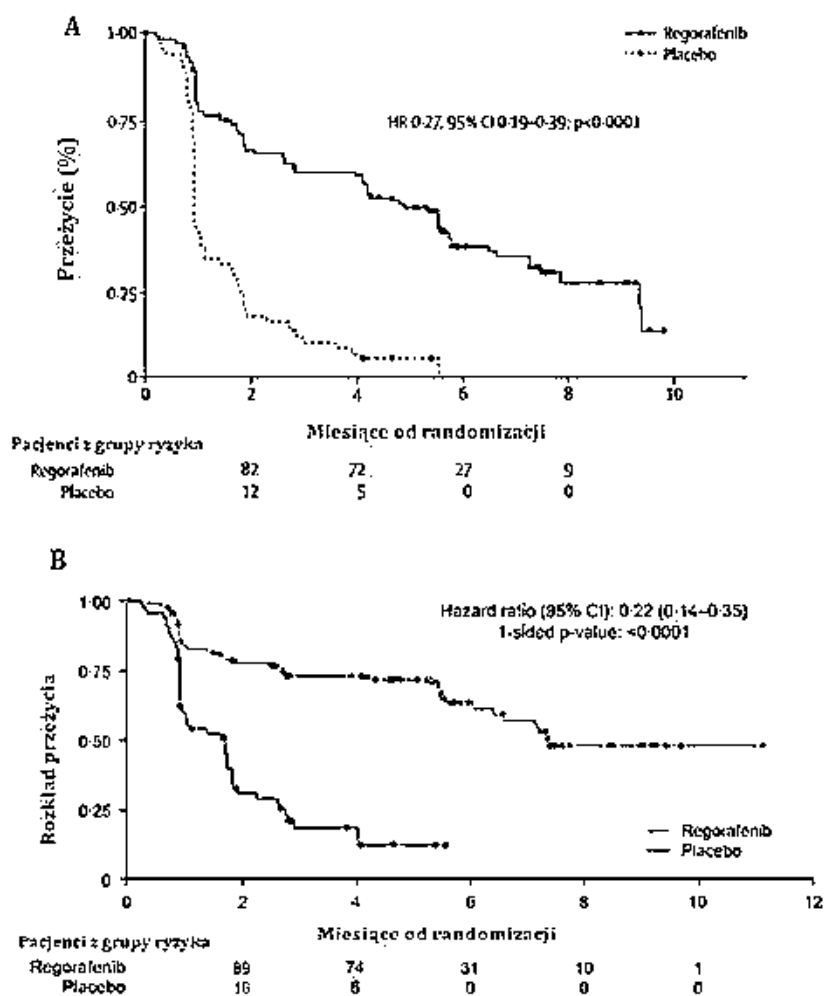
Punkt końcowy	Regorafenib			Placebo			HR* (95% CI)
	mediana	IQR/95%CI	N	mediana	IQR/95%CI	N	
przeżycie bez progresji (miesiące)							
analiza centralna zaślepiona	4,8	1,4 - 9,2	133	0,9	0,9 - 1,8	66	0,27 (0,19-0,39) p<0,0001
analiza badaczy	7,4	2,7 - NA**	133	1,7	0,9 - 2,7	66	0,22 (0,14 - 0,35) p<0,0001
czas do progresji choroby (dni)¹							
TTP	165	95%CI: 125 - 174	133	28	95%CI: 28 - 34	66	0,25 (0,17 - 0,36) p<0,000001

¹ <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01271712?term=NCT01271712&rank=1&sort=Xdcb0156#outcome7>

Punkt końcowy	Regorafenib			Placebo			HR* (95% CI)
	mediana	IQR/95%CI	N	mediana	IQR/95%CI	N	
czas trwania odpowiedzi na leczenie (dni)[†]							
DOR	99	95%CI: 42 - NA	6	30	95%CI: NA - NA	1	-

*za badaniem Demetri 2013, ** NA - nie można wykonać obliczeń

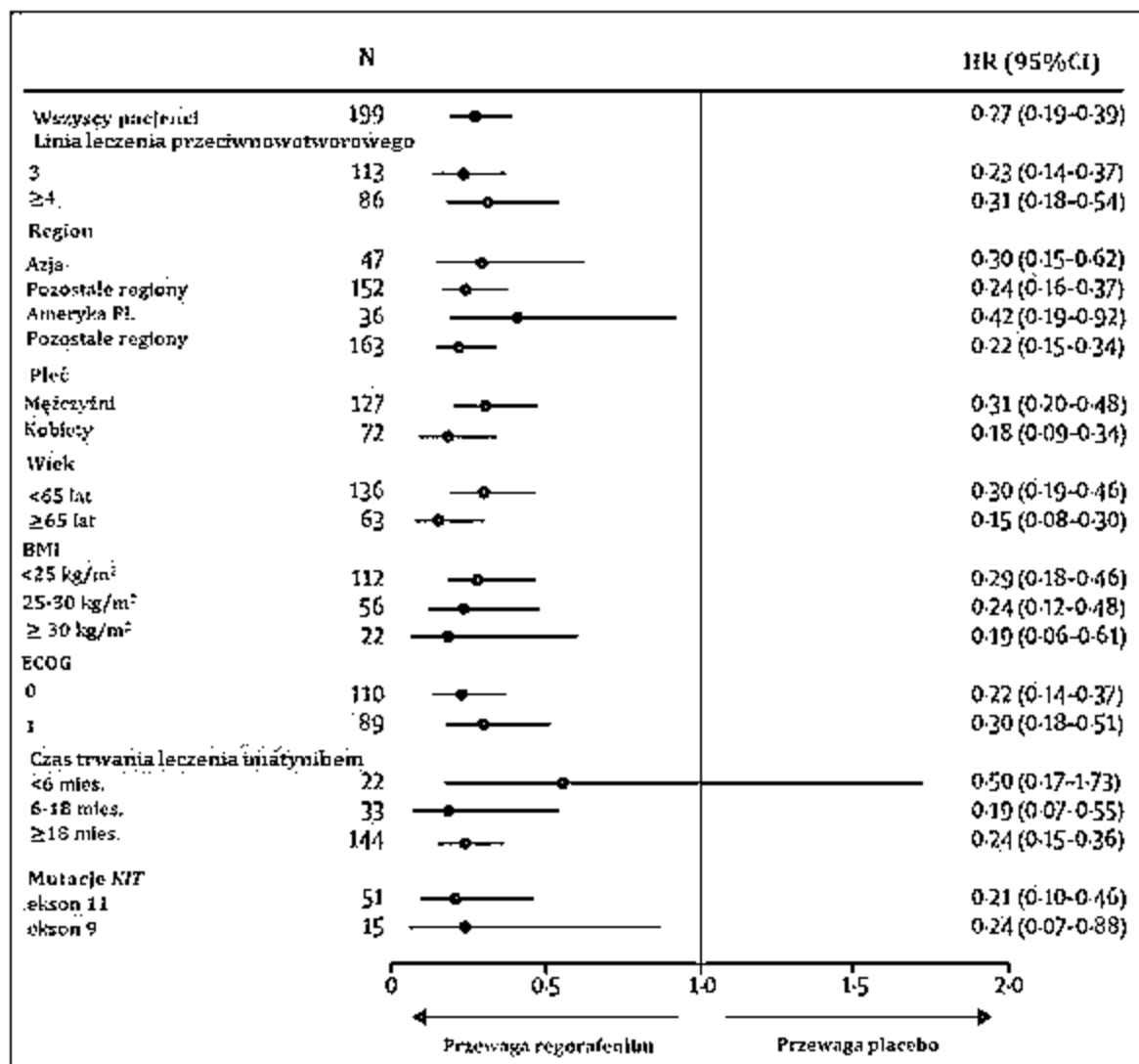
Ryc. 2. Krzywe Kaplana - Meiera dotyczące przeżycia bez progresji: A - analiza zaślepionych recenzentów; B - analiza autorów badania (źródło: publikacja Demetri 2013).⁷



W badaniu Demetri 2013 dodatkowo przeanalizowano wpływ czynników wejściowych na przeżycie bez progresji przy użyciu modelu proporcjonalnego ryzyka Cox'a. Na podstawie wykonanej analizy stwierdzono korzystny efekt regorafenibu we wszystkich analizowanych podgrupach, za wyjątkiem grupy chorych przyjmujących imatynib krócej niż 6 miesięcy. Największą korzyść przynosiło leczenie w grupie chorych, którzy przyjmo-

wali regorafenib w trzeciej linii leczenia, u chorych powyżej 65 roku życia oraz u chorych przyjmujących imatynib przynajmniej przez 18 miesięcy (Ryc. 3).

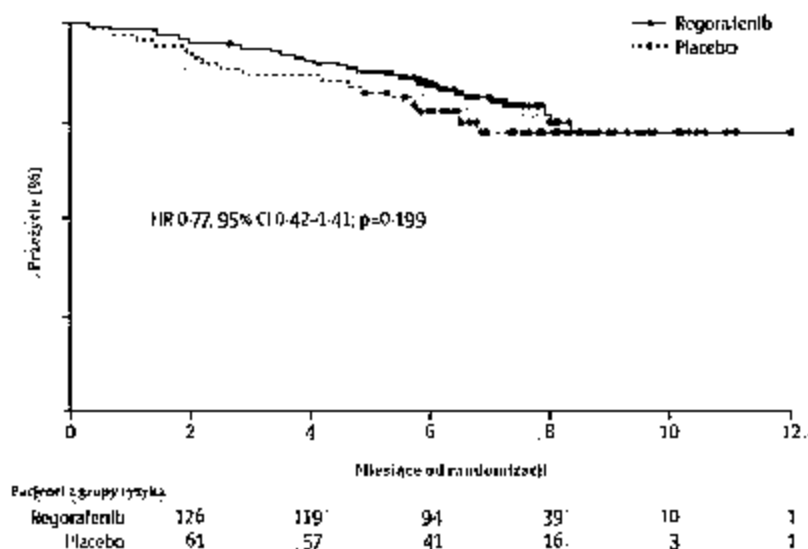
Ryc. 3. Analiza przeżycia bez progresji w subpopulacjach badania (źródło: publikacja Demetri 2013).⁷



4.2.5.1.2 Przeżycie całkowite

W badaniu Demetri 2013 nie odnotowano znamienych różnic pomiędzy badanymi grupami w przeżyciu całkowitym. Do momentu analizy danych zmarło 29 (22%) chorych przyjmujących regorafenib oraz 17 (26%) przyjmujących placebo (HR=0,77; 95%CI: 0,42; 1,41; Ryc. 4). Mediany przeżycia całkowitego nie zostały osiągnięte w obu badanych grupach.

Ryc. 4. Krzywa Kaplana - Meiera dotyczące przeżycia całkowitego (źródło: publikacja Demetri 2013).⁷



4.2.5.1.3 Odpowiedź na leczenie

Podczas fazy zaślepionej badania Demetri 2013 nie odnotowano przypadku całkowitej odpowiedzi na leczenie. U sześciu pacjentów (4,5%) przyjmujących regorafenib oraz u jednego (1,5%) otrzymującego placebo zaobserwowano częściową odpowiedź na leczenie. Istotnie wyższy odsetek chorych przyjmujących regorafenib osiągnął stabilizację choroby (71,4% vs. 33,3% w grupie chorych przyjmujących placebo). Wskaźnik kontroli choroby był istotnie wyższy w grupie przyjmującej regorafenib (52,6% vs. 9,1% w grupie placebo, Tab. 17).

Tab. 17. Porównanie skuteczności regorafenibu z placebo: odpowiedź na leczenie. Wyniki badania Demetri 2013.

Punkt końcowy	Regorafenib			Placebo			P	RR (95% CI)	RD (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
odpowiedź całkowita (CR)	0	133	0	0	66	0	-	-	-
odpowiedź częściowa (PR)	6	133	4,5	1	66	1,5	0,429	2,98 (0,37; 24,23) p=0,31	-
stabilizacja choroby (SD)	95	133	71,4	22	66	33,3	<0,001	2,14 (1,50; 3,06) p< 0,0001	0,38 (0,24; 0,52) p< 0,00001
odsetek odpowiedzi obiektywnych (CR + PR)	6	133	4,5	1	66	1,5	0,429	2,98 (0,37; 24,23) p=0,31	-
wskaźnik kontroli choroby (CR + PR + SD ≥ 12 tyg.)	70	133	52,6	6	66	9,1	<0,001	5,79 (2,65; 12,63) p< 0,0001	0,44 (0,33; 0,55) p< 0,00001

4.2.5.2 Dodatkowe dane na temat skuteczności regorafenibu w terapii GIST

Dodatkowe dane na temat skuteczności regorafenibu w terapii GIST uzyskano z badania klinicznego II fazy bez grupy kontrolnej - George 2012.

4.2.5.2.1 Odpowiedź na leczenie

Korzyść kliniczną, czyli odsetek pacjentów z potwierdzoną odpowiedzią na leczenie (CR, PR) oraz stabilizacją choroby przez co najmniej 16 tygodni, odnotowano u 79% (95% CI: 61%-91%*) pacjentów biorących udział w badaniu George 2012. Częściową odpowiedź na leczenie regorafenibem odnotowano u 12,1% chorych. U 66,7% chorych stabilizacja choroby trwała dłużej niż 16 tygodni. U 2 pacjentów podczas pierwszej wizyty kontrolnej zaobserwowano progresję choroby (Tab. 18).

Tab. 18. Odpowiedź na leczenie regorafenibem wg skali RECIST. Wyniki badania George 2012.

Punkt końcowy	n	N	%
odpowiedź częściowa (PR)	4	33	12,1
stabilizacja choroby (SD) \geq 16 tyg.	22	33	66,7
stabilizacja choroby (SD) \leq 16 tyg.	4	33	12,1
korzyść kliniczna (CR + PR + SD \geq 16 tyg.)	26	33	78,8
progresja choroby**	2	33	6,1

**za obserwowana podczas pierwszej wizyty kontrolnej

4.2.5.2.2 Przeżycie bez progresji oraz przeżycie całkowite

Mediana przeżycia bez progresji w badaniu George 2012 wyniosła 10,0 miesięcy (95% CI: 8,3 - 14,9*). Zmiany współczynnika przeżycia bez progresji podczas trwania badania przedstawiono w Tab. 19 oraz na Ryc. 5. Czas przeżycia bez progresji u pacjentów z mutacją w eksonie 11 genu *KIT* był znacznie dłuższy niż u chorych z mutacją w eksonie 9 tego samego genu (Ryc. 5).

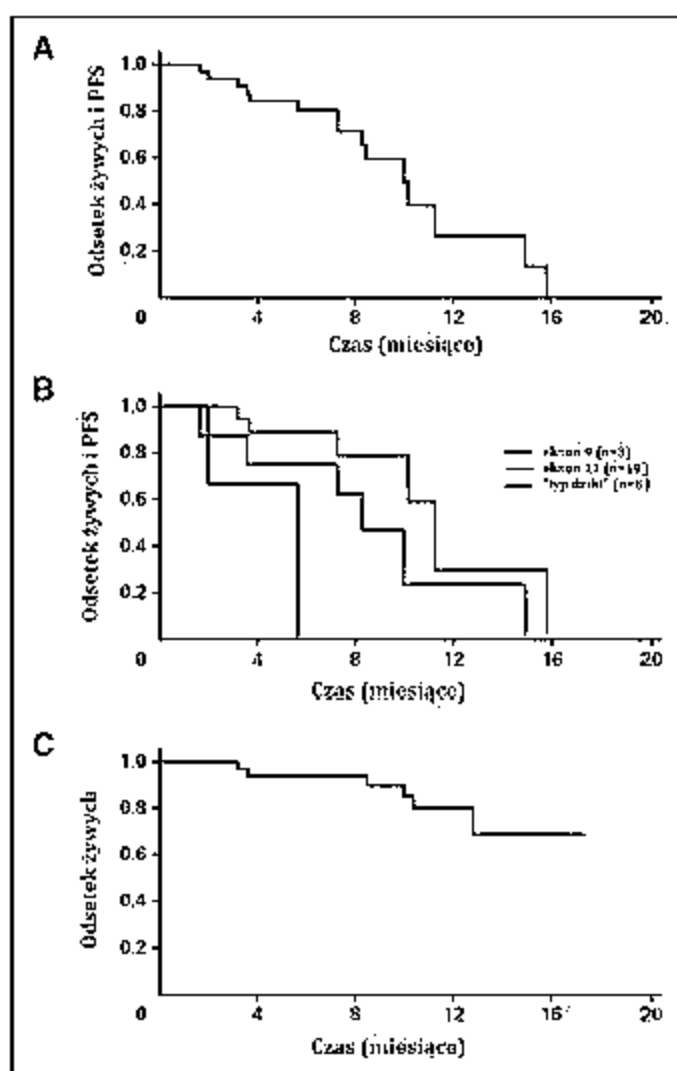
Mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta (Ryc. 5).

* za publikacją George 2012

Tab. 19. Zmiany czasu przeżycia bez progresji u chorych biorących udział w badaniu klinicznym II fazy bez grupy kontrolnej (George 2012).

PFS	Współczynnik PFS (%)	95% CI
4 mies.	84	66 - 93
6 mies.	80	61 - 91
8 mies.	72	50 - 85
10 mies.	50	24 - 71

Ryc. 5. Krzywe Kaplana - Meiera: A - przeżycie bez progresji choroby w całej badanej grupie; B - przeżycie bez progresji w zależności od występującej mutacji; C - przeżycie całkowite (źródło: publikacja George 2012).⁸



4.2.6 Ocena bezpieczeństwa regorafenibu

Ocena bezpieczeństwa regorafenibu składa się z 3 części. W pierwszej części określono bezpieczeństwo regorafenibu w porównaniu z placebo w populacji z GIST na podstawie randomizowanego badania klinicznego fazy III Demetri 2013 (GRID). W drugiej części przeprowadzono metaanalizę danych z 2 randomizowanych badań klinicznych fazy III: Demetri 2013 (GRID) – populacja z GIST i Grothey 2013 (CORRECT) – populacja z CRC, w celu porównania bezpieczeństwa regorafenibu z placebo w większej populacji z chorobami nowotworowymi. W trzeciej części przeprowadzono metaanalizę proporcji danych z wszystkich badań zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego. Takie podejście ma na celu wzmocnienie wniosków o profilu bezpieczeństwa regorafenibu, poprzez zwiększenie analizowanej populacji.

4.2.6.1 Regorafenib vs placebo – analiza danych z badania randomizowanego III fazy Demetri 2013 (GRID)

W badaniu Demetri 2013 u dużego odsetka pacjentów zgłaszano występowanie zdarzeń niepożądanych (98,5% w grupie regorafenibu vs. 68,2% w grupie placebo). Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi, bez względu na stopień nasilenia, u pacjentów przyjmujących regorafenib były: zespół ręka-stopa (56,1%), nadciśnienie tętnicze (48,5%), biegunka (40,2%), zmęczenie (38,6%) oraz zapalenie śluzówki jamy ustnej (37,9%). Najczęściej zgłaszanymi przez pacjentów przyjmujących regorafenib zdarzeniami niepożądanymi o co najmniej 3 stopniu nasilenia były zespół ręka-stopa (19,7%) oraz nadciśnienie tętnicze (23,5%).

W badaniu Demetri 2013 stosowanie regorafenibu w porównaniu z placebo wiązało się z istotnie większym ryzykiem wystąpienia (niezależnie od stopnia nasilenia):

- zespołu ręka-stopa (RR=1,44; 95%CI: 1,22; 1,71),
- nadciśnienia tętniczego (RR=7,75; 95%CI: 1,91; 31,40),
- biegunki (RR=8,83; 95%CI: 2,87; 27,21),
- zapalenia śluzówki jamy ustnej (RR=5,00; 95%CI: 2,09; 11,94),
- łysienia (RR=15,50; 95%CI: 2,16; 111,07),
- chrypy (RR=4,83; 95%CI: 1,53; 15,29),
- anoreksji (RR=2,70; 95%CI: 1,09; 6,69),
- wysypki (RR=6,00; 95%CI: 1,46; 24,62).

Działania niepożądane, które wystąpiły u co najmniej 10% pacjentów podczas badania Demetri 2013 zostały zestawione w Tab. 20.

Najczęściej występującymi ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi w grupie przyjmującej regorafenib były: ból brzucha (3,8%), gorączka (2,3%) oraz odwodnienie (2,3%). W grupie placebo były to zmęczenie (3%) oraz ból (3%).

W badaniu wykazano, że zdarzenia niepożądane mogą zostać opanowane bez konieczności przerywania przyjmowania leku. U większości przypadków w badaniu wystarczyła modyfikacja dawki regorafenibu. Z powodu zdarzeń niepożądanych z badania wycofało się 6,1% chorych przyjmujących regorafenib oraz 7,6% przyjmujących placebo.

Tab. 20. Zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu Demetri 2013.

Zdarzenie niepożądane	Regorafenib (n=132)			Placebo (n=66)			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
zdarzenia niepożądane powiązane z leczeniem									
ogółem	130	132	98,5	45	66	68,2	<0,001	1,44 (1,22; 1,71) p<0,0001	0,30 (0,19; 0,42) p<0,00001
stopień ≥3	81	132	61,4	9	66	13,6	<0,001	4,50 (2,42; 8,38) p<0,0001	0,48 (0,36; 0,59) p<0,0001
zespół ręka-stopa									
ogółem	74	132	56,1	9	66	13,6	<0,001	4,11 (2,20; 7,69) p<0,00001	0,42 (0,31; 0,54) p<0,00001
stopień ≥3	26	132	19,7	0	66	0	<0,001	26,70 (1,65; 431,39) p=0,02	0,20 (0,13; 0,27) p<0,00001
nadciśnienie tętnicze									
ogółem	64	132	48,5	11	66	16,7	<0,001	2,91 (1,65; 5,13) p=0,0002	0,32 (0,19; 0,44) p<0,00001
stopień ≥3	31	132	23,5	2	66	3,0	<0,001	7,75 (1,91; 31,40) p=0,004	0,20 (0,12; 0,29) p<0,00001
biegunka									
ogółem	53	132	40,2	3	66	4,5	<0,001	8,83 (2,87; 27,21) p=0,0001	0,36 (0,26; 0,45) p<0,00001
stopień ≥3	7	132	5,3	0	66	0	0,098	7,56 (0,44; 130,32) p=0,16	0,05 (0,01; 0,10) p=0,02

Zdarzenie niepożądane	Regorafenib (n=132)			Placebo (n=66)			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
zmęczenie									
ogółem	51	132	38,6	18	66	27,3	0,154	1,42 (0,90; 2,22) p=0,13	0,11 (0,04; 0,18) p=0,002
stopień ≥3	3	132	2,3	0	66	0	0,552	3,53 (0,18; 67,28) p=0,40	-
zapalenie śluzówki jamy ustnej									
ogółem	50	132	37,9	5	66	7,6	<0,001	5,00 (2,09; 11,94) p=0,0003	0,30 (0,26; 0,35) p<0,00001
stopień ≥3	2	132	1,5	1	66	1,5	1,000	1,00 (0,09; 10,83) p=1,0	-
łysienie									
ogółem	31	132	23,5	1	66	1,5	<0,001	15,50 (2,16; 111,07) p=0,006	0,22 (0,20; 0,24) p<0,00001
stopień ≥3	2	132	1,5	0	66	0,0	0,553	2,52 (0,12; 51,72) p=0,55	-
chrypa									
ogółem	29	132	22,0	3	66	4,5	0,002	4,83 (1,53; 15,29) p=0,007	0,17 (0,09; 0,26) p<0,0001
stopień ≥3	-	-	-	-	-	-	-	-	-
anoreksja									
ogółem	27	132	20,5	5	66	7,6	0,024	2,70 (1,09; 6,69) p=0,03	0,13 (0,07; 0,19) p<0,0001
stopień ≥3	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Zdarzenie niepożądane	Regorafenib (n=132)			Placebo (n=66)			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
wysypka									
ogółem	24	132	18,2	2	66	3,0	0,003	6,00 (1,46; 24,62) p=0,01	0,15 (0,07; 0,23) p<0,0001
stopień ≥3	3	132	2,3	0	66	0	0,552	3,53 (0,18; 67,28) p=0,40	-
mdłości									
ogółem	21	132	15,9	6	66	9,1	0,272	1,75 (0,74; 4,13) p=0,20	-
stopień ≥3	1	132	0,8	1	66	1,5	1,000	0,50 (0,03; 7,87) p=0,62	-
zaparcia									
ogółem	20	132	15,2	4	66	6,1	0,069	2,50 (0,89; 7,02) p=0,08	0,09 (0,01; 0,17) p=0,03
stopień ≥3	1	132	0,8	0	66	0,0	1,000	1,51 (0,06; 36,60) p=0,8	-
ból mięśni									
ogółem	18	132	13,6	6	66	9,1	0,489	1,50 (0,63; 3,60) p=0,36	-
stopień ≥3	1	132	0,8	0	66	0	1,000	1,51 (0,06; 36,60) p=0,80	-

Zdarzenie niepożądane	Regorafenib (n=132)			Placebo (n=66)			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
zmiany głosu									
ogółem	14	132	10,6	2	66	3,0	0,095	3,50 (0,82; 14,95) p=0,09	0,08 (0,03; 0,12) p=0,002
stopień ≥3	-	-	-	-	-	-	-	-	-
przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	8	132	6,1	5	66	7,6	0,763	0,80 (0,27; 2,35) p=0,68	-

4.2.6.2 Regorafenib vs placebo - metaanaliza danych z badań randomizowanych fazy III

Rozszerzona analiza bezpieczeństwa regorafenibu w porównaniu z placebo została przeprowadzona na podstawie wyników z 2 badań randomizowanych III fazy: Demetri 2013 (GRID) dotyczącego populacji z GIST oraz Grothey 2013 (CORRECT) dotyczącego populacji z CRC. Częstości występowania zdarzeń niepożądanych w powyższych badaniach zestawiono w Tab. 21.

W obu badaniach u znacznego odsetka chorych odnotowano co najmniej jedno zdarzenie niepożądane. Zdarzenia niepożądane zgłosiło ponad 60% chorych przyjmujących placebo oraz ponad 90% przyjmujących regorafenib. Analiza danych wykazała istotnie wyższe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych w grupie regorafenibu w porównaniu z grupą placebo (RR=1,51; 95% CI: 1,38; 1,65; Ryc. 6; RD=0,32; 95%CI: 0,26; 0,37; Ryc. 7).

Zdarzeniami niepożądanymi odnotowanymi u ponad 20% pacjentów biorących udział w badaniach były zespół ręka-stopa, nadciśnienie tętnicze, zmęczenie, biegunka, zapalenie śluzówki jamy ustnej, anoreksja oraz łysienie. Zespół ręka-stopa był najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym podczas stosowania regorafenibu w obu randomizowanych badaniach. Zespół ręka-stopa wystąpił u 56,1% pacjentów przyjmujących regorafenib w badaniu Demetri 2013 dotyczącym GIST oraz 46,6% w badaniu Grothey 2013 dotyczącym CRC.

Metaanaliza 2 randomizowanych badań wykazała, że stosowanie regorafenibu w porównaniu z placebo wiązało się z istotnie większym ryzykiem wystąpienia:

- zespołu ręka-stopa (RR=5,53; 95%CI: 3,85; 7,94),
- nadciśnienia tętniczego (RR=3,93; 95%CI: 2,69; 5,76),
- biegunki (RR=4,67; 95%CI: 3,13; 6,96),
- zmęczenia (RR=1,63; 95%CI: 1,34; 1,99),
- zapalenia śluzówki jamy ustnej (RR=6,70; 95%CI: 3,96; 11,33),
- łysienia (RR=16,86; 95%CI: 4,17; 68,14),
- anoreksji (RR=2,06; 95%CI: 1,52; 2,77),
- wysypki/łuszczenia skóry (RR=6,48; 95%CI: 3,66; 11,48),
- zaparcie (RR=1,95; 95%CI: 1,15; 3,33),
- zmiany głosu (RR=5,09; 95%CI: 3,10; 8,34).

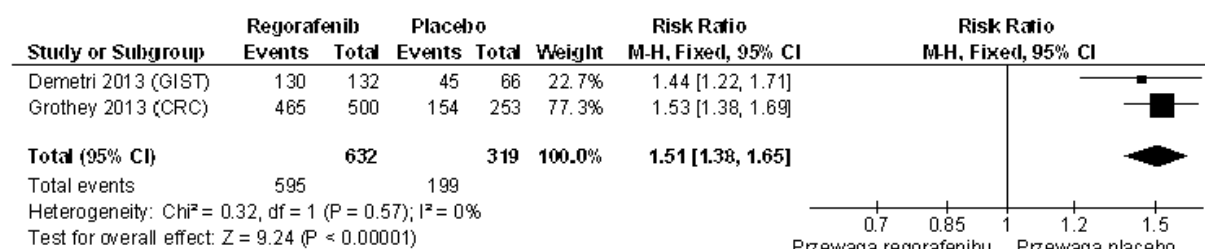
Tab. 21. Zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu Demetri 2013 oraz badaniu Grothey 2013 (wszystkie stopnie nasilenia wg NCI-CTCAE).

Badanie (wskazanie)	Regorafenib (N=632)			Placebo (N=319)			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
zdarzenia niepożądane związane z leczeniem									
Demetri 2013 (GIST)	130	132	98,5	45	66	68,2	<0,001	1,51 (1,38; 1,65)	0,32 (0,26; 0,37)
Grothey 2013 (CRC)	465	500	93,0	154	253	60,9	<0,001	p<0,00001 (Ryc. 6)	p<0,00001 (Ryc. 7)
zespół ręka -stopa									
Demetri 2013 (GIST)	74	132	56,1	9	66	13,6	<0,001	5,53 (3,85; 7,94)	0,40 (0,35; 0,45)
Grothey 2013 (CRC)	233	500	46,6	19	253	7,5	<0,001	p<0,00001 (Ryc. 8)	p<0,00001 (Ryc. 9)
nadciśnienie tętnicze									
Demetri 2013 (GIST)	64	132	48,5	11	66	16,7	<0,001	3,93 (2,69; 5,76)	0,25 (0,16; 0,35)
Grothey 2013 (CRC)	139	500	27,8	15	253	5,9	<0,001	p<0,00001 (Ryc. 10)	p<0,00001 (Ryc. 11)
biegunka									
Demetri 2013 (GIST)	53	132	40,2	3	66	4,5	<0,001	4,67 (3,13; 6,96)	0,30 (0,20; 0,39)
Grothey 2013 (CRC)	169	500	33,8	21	253	8,3	<0,001	p<0,00001 (Ryc. 12)	p<0,00001 (Ryc. 13)
zmęczenie									
Demetri 2013 (GIST)	51	132	38,6	18	66	27,3	0,154	1,63 (1,34; 1,99)	0,18 (0,11; 0,24)
Grothey 2013 (CRC)	237	500	47,4	71	253	28,1	<0,001	p<0,00001 (Ryc. 14)	p<0,00001 (Ryc. 15)

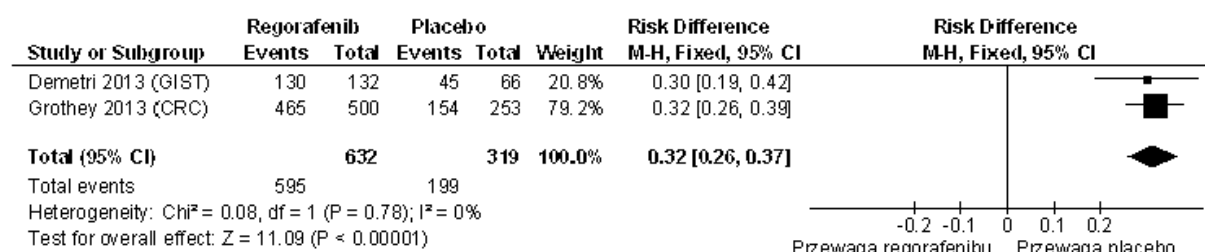
Badanie (wskazanie)	Regrafenib (N=632)			Placebo (N=319)			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
zapalenie śluzówki jamy ustnej									
Demetri 2013 (GIST)	50	132	37,9	5	66	7,6	<0,001	6,70 (3,96; 11,33)	0,25 (0,21; 0,29)
Grothey 2013 (CRC)	136	500	27,2	9	253	3,6	<0,001	p<0,00001 (Ryc. 16)	p<0,00001 (Ryc. 17)
tyśnienie									
Demetri 2013 (GIST)	31	132	23,5	1	66	1,5	<0,001	16,86 (4,17; 68,14)	-
Grothey 2013 (CRC)	36	500	7,2	1	253	0,4	<0,001	p<0,00001 (Ryc. 18)	-
anoreksja									
Demetri 2013 (GIST)	27	132	20,5	5	66	7,6	0,024	2,06 (1,52; 2,77)	0,15 (0,09; 0,20)
Grothey 2013 (CRC)	152	500	30,4	39	253	15,4	<0,001	p<0,00001 (Ryc. 19)	p<0,00001 (Ryc. 20)
wysypka/tuszczanie skóry									
Demetri 2013 (GIST)	24	132	18,2	2	66	3,0	0,003	6,48 (3,66; 11,48)	0,19 (0,13; 0,26)
Grothey 2013 (CRC)	130	500	26	10	253	4,0	<0,001	p<0,00001 (Ryc. 21)	p<0,00001 (Ryc. 22)
mdłości									
Demetri 2013 (GIST)	21	132	15,9	6	66	9,1	0,272	1,38 (0,95; 2,00)	-
Grothey 2013 (CRC)	72	500	14,4	28	253	11,1	0,213	p=0,09 (Ryc. 23)	-

Badanie (wskazanie)	Regorafenib (N=632)			Placebo (N=319)			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
zaparcia									
Demetri 2013 (GIST)	20	132	15,2	4	66	6,1	0,069	1,95 (1,15; 3,33)	0,05 (0,01; 0,08)
Grothey 2013 (CRC)	42	500	8,4	12	253	4,7	0,073	p=0,01 (Ryc. 24)	p=0,005 (Ryc. 25)
ból mięśni									
Demetri 2013 (GIST)	18	132	13,6	6	66	9,1	0,489	1,78 (0,98; 3,23)	0,03 (0,00; 0,06)
Grothey 2013 (CRC)	28	500	5,6	7	253	2,8	0,099	p=0,06 (Ryc. 26)	p=0,03 (Ryc. 27)
zmiany głosu									
Demetri 2013 (GIST)	14	132	10,6	2	66	3,0	0,095	5,09 (3,10; 8,34)	-
Grothey 2013 (CRC)	147	500	29,4	14	253	5,5	<0,001	p<0,00001 (Ryc. 28)	-
przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych									
Demetri 2013 (GIST)	8	132	6,1	5	66	7,6	0,763	1,34 (0,93; 1,93)	-
Grothey 2013 (CRC)	85	500	17,1	30	253	11,9	0,064	p=0,11 (Ryc. 29)	-

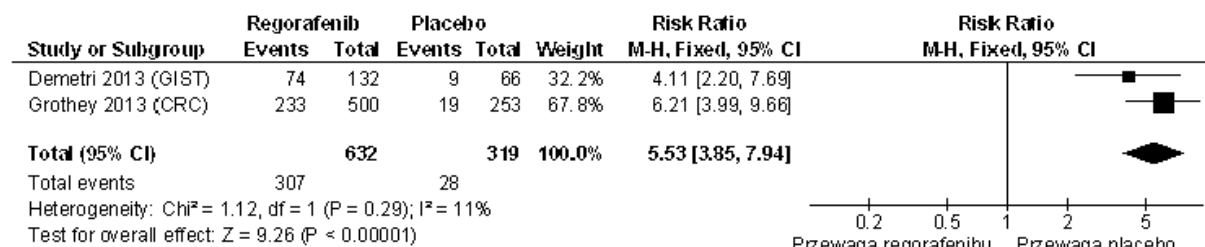
Ryc. 6. Metaanaliza bezpieczeństwa regorafenibu w porównaniu z placebo: częstość występowania zdarzeń niepożądanych powiązanych z leczeniem. Miara wyniku: ryzyko względne.



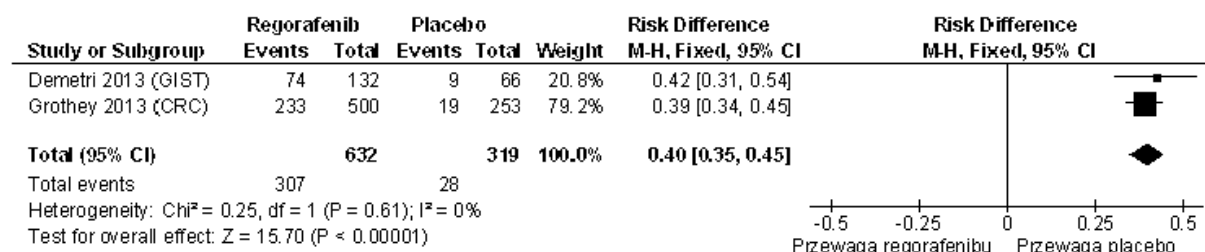
Ryc. 7. Metaanaliza bezpieczeństwa regorafenibu w porównaniu z placebo: częstość występowania zdarzeń niepożądanych powiązanych z leczeniem. Miara wyniku: różnica ryzyka.



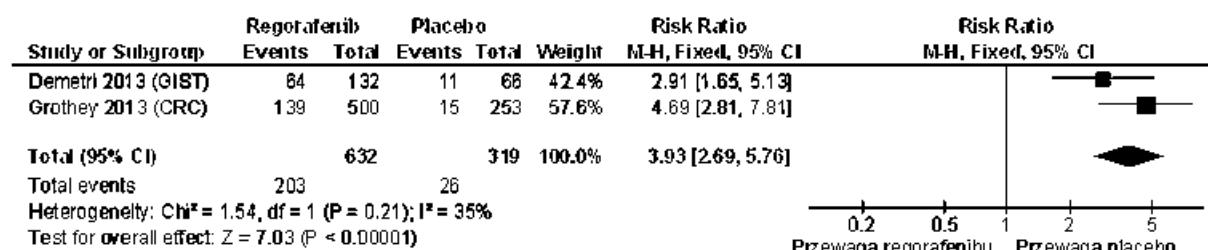
Ryc. 8. Metaanaliza bezpieczeństwa regorafenibu w porównaniu z placebo: częstość występowania zespołu ręka-stopa. Miara wyniku: ryzyko względne.



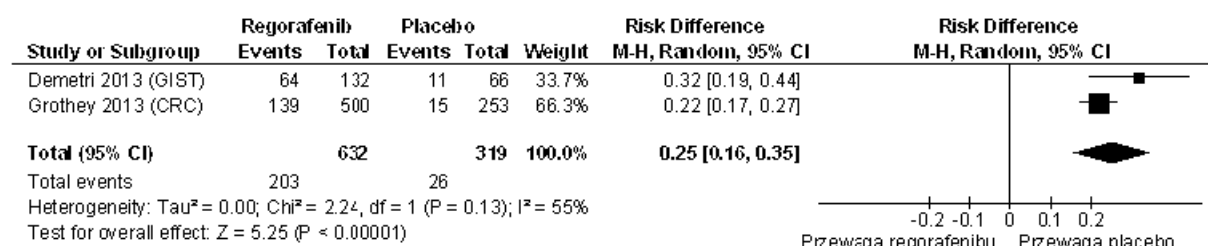
Ryc. 9. Metaanaliza bezpieczeństwa regorafenibu w porównaniu z placebo: częstość występowania zespołu ręka-stopa. Miara wyniku: różnica ryzyka.



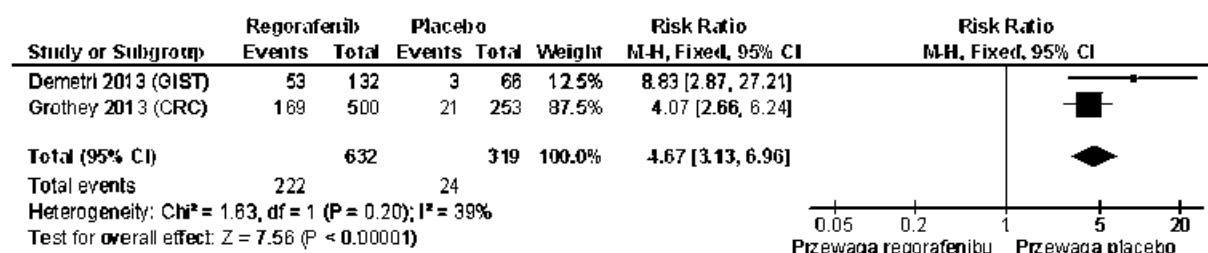
Ryc. 10. Metaanaliza bezpieczeństwa regorafenibu w porównaniu z placebo: częstość występowania nadciśnienia tętniczego. Miara wyniku: ryzyko względne.



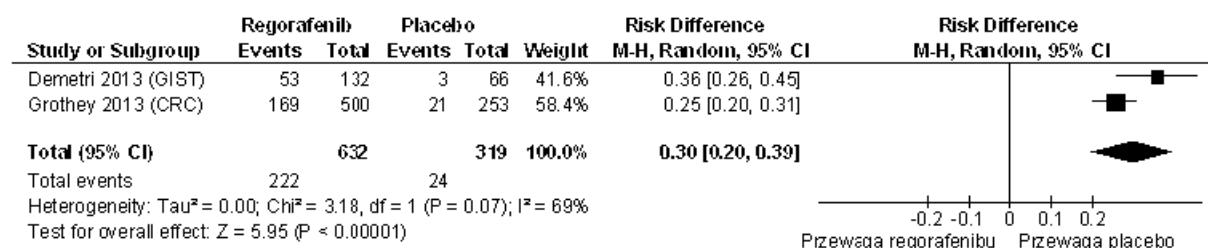
Ryc. 11. Metaanaliza bezpieczeństwa regorafenibu w porównaniu z placebo: częstość występowania nadciśnienia tętniczego. Miara wyniku: różnica ryzyka.



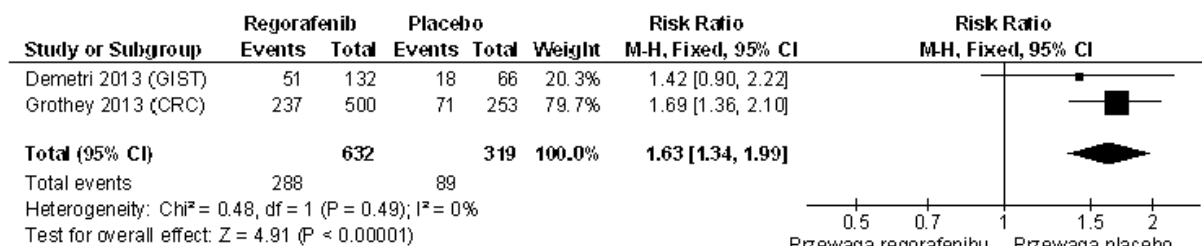
Ryc. 12. Metaanaliza bezpieczeństwa regorafenibu w porównaniu z placebo: częstość występowania biegunki. Miara wyniku: ryzyko względne.



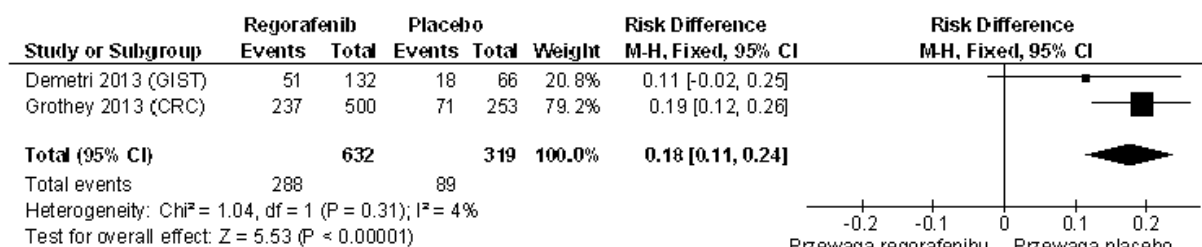
Ryc. 13. Metaanaliza bezpieczeństwa regorafenibu w porównaniu z placebo: częstość występowania biegunki. Miara wyniku: różnica ryzyka.



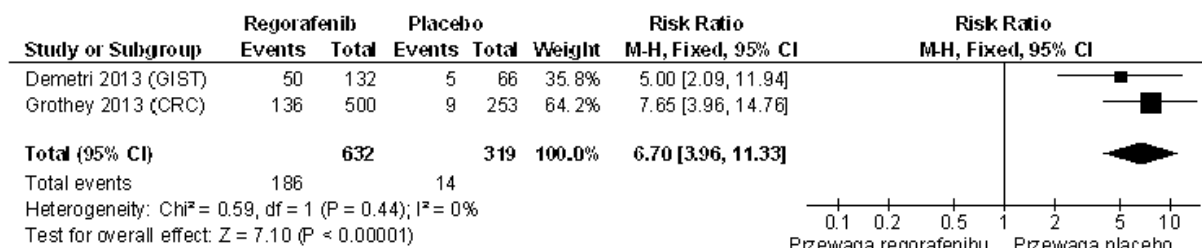
Ryc. 14. Metaanaliza bezpieczeństwa regorafenibu w porównaniu z placebo: częstość występowania zmęczenia. Miara wyniku: ryzyko względne.



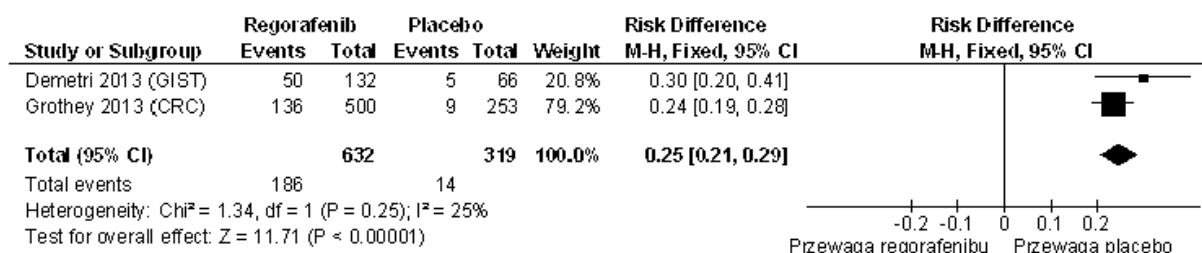
Ryc. 15. Metaanaliza bezpieczeństwa regorafenibu w porównaniu z placebo: częstość występowania zmęczenia. Miara wyniku: różnica ryzyka.



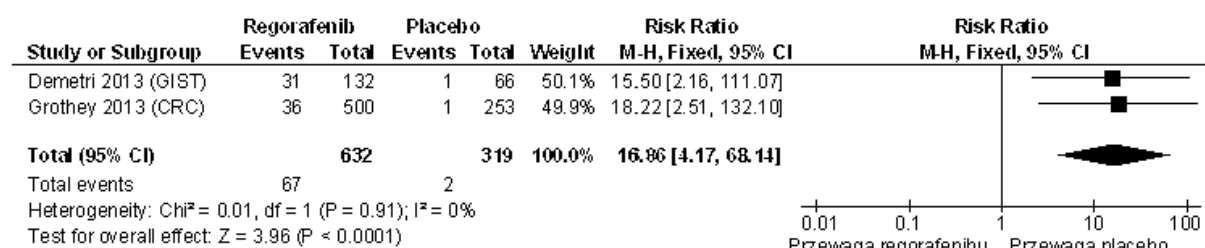
Ryc. 16. Metaanaliza bezpieczeństwa regorafenibu w porównaniu z placebo: częstość występowania zapalenia śluzówki jamy ustnej. Miara wyniku: ryzyko względne.



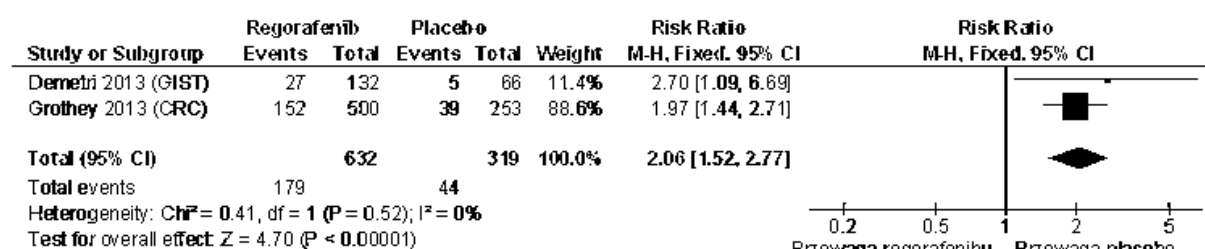
Ryc. 17. Metaanaliza bezpieczeństwa regorafenibu w porównaniu z placebo: częstość występowania zapalenia śluzówki jamy ustnej. Miara wyniku: różnica ryzyka.



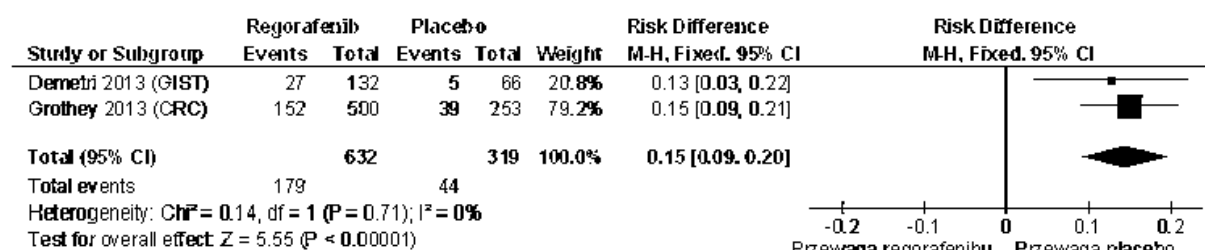
Ryc. 18. Metaanaliza bezpieczeństwa regorafenibu w porównaniu z placebo: częstość występowania łysienia. Miara wyniku: ryzyko względne.



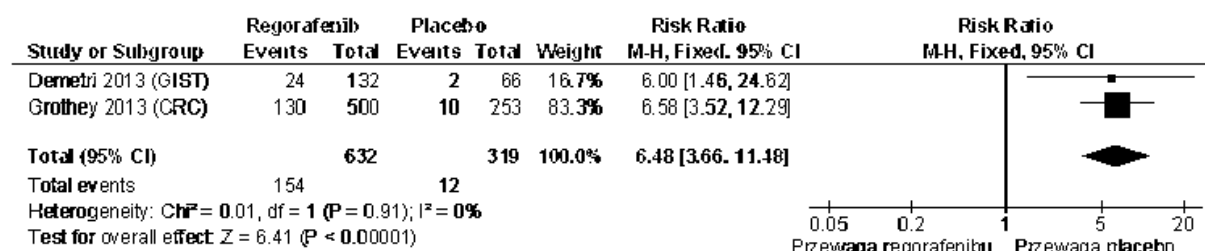
Ryc. 19. Metaanaliza bezpieczeństwa regorafenibu w porównaniu z placebo: częstość występowania anoreksji. Miara wyniku: ryzyko względne.



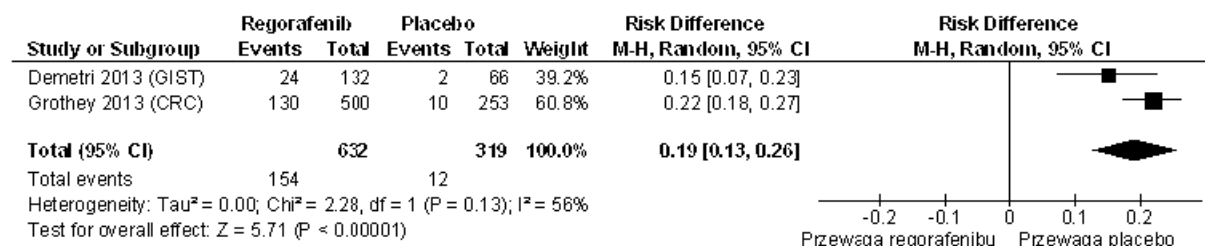
Ryc. 20. Metaanaliza bezpieczeństwa regorafenibu w porównaniu z placebo: częstość występowania anoreksji. Miara wyniku: różnica ryzyka.



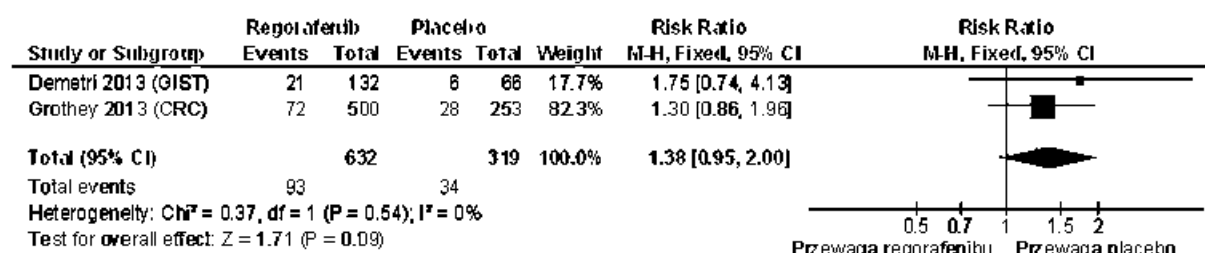
Ryc. 21. Metaanaliza bezpieczeństwa regorafenibu w porównaniu z placebo: częstość występowania wysypki/łuszczenia skóry. Miara wyniku: ryzyko względne.



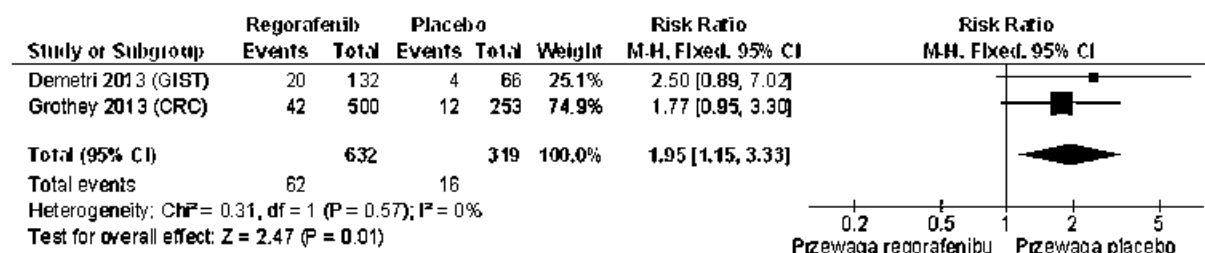
Ryc. 22. Metaanaliza bezpieczeństwa regorafenibu w porównaniu z placebo: częstość występowania wysypki/luszczenia skóry. Miara wyniku: różnica ryzyka.



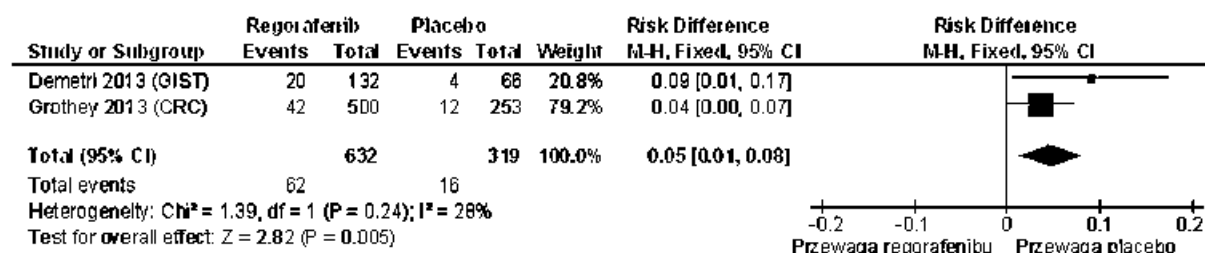
Ryc. 23. Metaanaliza bezpieczeństwa regorafenibu w porównaniu z placebo: częstość występowania mdłości. Miara wyniku: ryzyko względne.



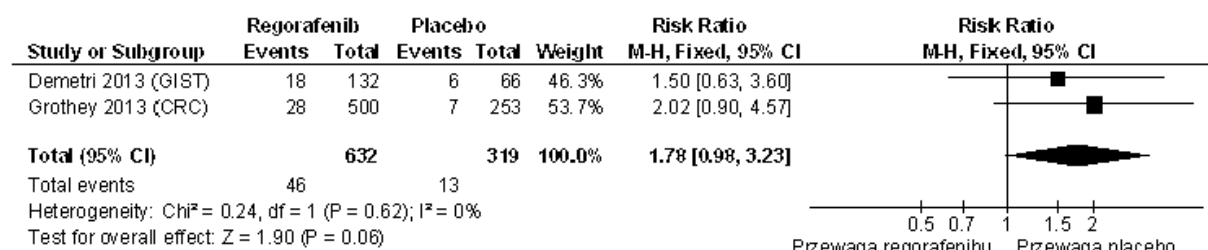
Ryc. 24. Metaanaliza bezpieczeństwa regorafenibu w porównaniu z placebo: częstość występowania zaparć. Miara wyniku: ryzyko względne.



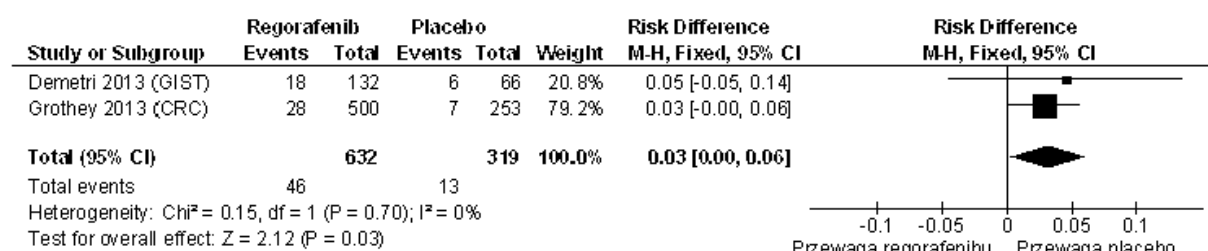
Ryc. 25. Metaanaliza bezpieczeństwa regorafenibu w porównaniu z placebo: częstość występowania zaparć. Miara wyniku: różnica ryzyka.



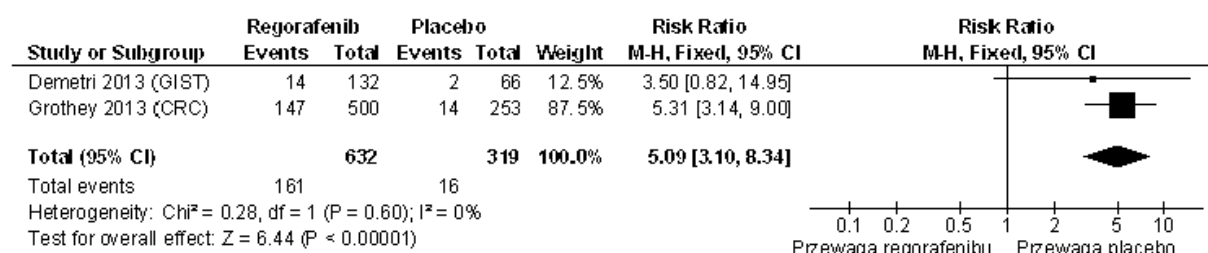
Ryc. 26. Metaanaliza bezpieczeństwa regorafenibu w porównaniu z placebo: częstość występowania bólu mięśni. Miara wyniku: ryzyko względne.



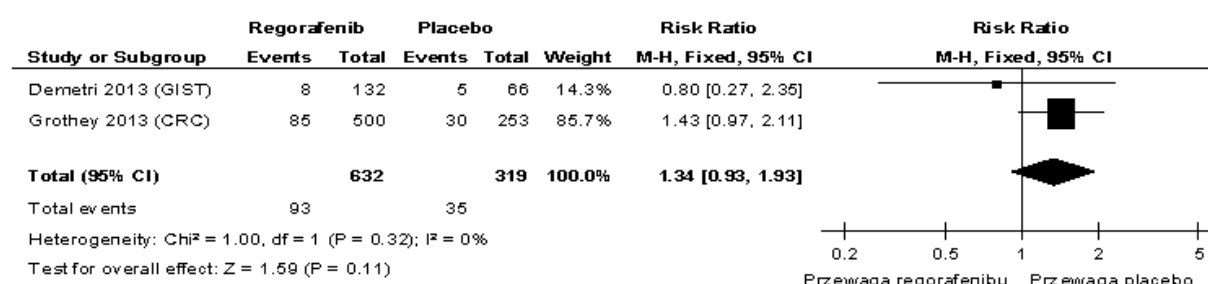
Ryc. 27. Metaanaliza bezpieczeństwa regorafenibu w porównaniu z placebo: częstość występowania bólu mięśni. Miara wyniku: różnica ryzyka.



Ryc. 28. Metaanaliza bezpieczeństwa regorafenibu w porównaniu z placebo: częstość występowania zmian głosu. Miara wyniku: ryzyko względne.



Ryc. 29. Metaanaliza bezpieczeństwa regorafenibu w porównaniu z placebo: częstość przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Miara wyniku: ryzyko względne.



Zdarzenia niepożądane o co najmniej 3 stopniu nasilenia (wg skali NCI-CTCAE) zgłaszane w badaniach Demetri 2013 oraz Grothey 2013 przedstawiono w Tab. 22. U ponad 50% pacjentów przyjmujących regorafenib odnotowano zdarzenia niepożądane o co najmniej 3 stopniu nasilenia (RR=4,03; 95%CI: 3,03; 5,34).

Metaanaliza dwóch badań wykazała, że stosowanie regorafenibu w porównaniu z placebo wiązało się z większym ryzykiem wystąpienia poniższych zdarzeń niepożądanych o co najmniej 3 stopniu nasilenia:

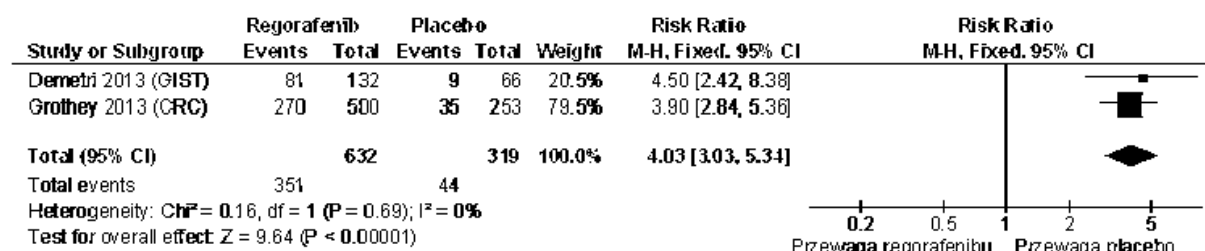
- zespół ręka-stopa (RR=36,89; 95%CI: 7,41; 183,72),
- nadciśnienie tętnicze (RR=8,43; 95%CI: 3,11; 22,81),
- biegunka (RR=8,59; 95%CI: 2,42; 30,56),
- zmęczenie (RR=2,00; 95%CI: 1,10; 3,66),
- wysypka/łuszczenie skóry (RR=16,71; 95%CI: 2,30; 121,58).

Tab. 22. Zdarzenia niepożądane o co najmniej 3 stopniu nasilenia wg skali NCI-CTCAE raportowane w badaniu Demetri 2013 oraz badaniu Grothey 2013 .

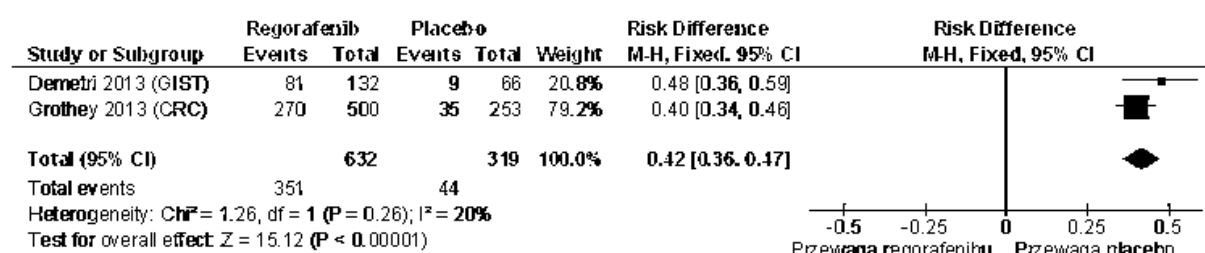
Zdarzenie niepożądane (wskazanie)	Regorafenib (n=632)			Placebo (n=319)			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
zdarzenia niepożądane związane z leczeniem									
Demetri 2013 (GIST)	81	132	61,4	9	66	13,6	<0,001	4,03 (3,03; 5,34)	0,42 (0,36; 0,47)
Grothey 2013 (CRC)	270	500	54	35	253	14,9	<0,001	p<0,00001 (Ryc. 30)	p<0,00001 (Ryc. 31)
zespół ręka-stopa									
Demetri 2013 (GIST)	26	132	19,7	0	66	0	<0,001	36,89 (7,41; 183,72)	0,17 (0,14; 0,20)
Grothey 2013 (CRC)	83	500	16,6	1	253	0,4	<0,001	p<0,0001 (Ryc. 32)	p<0,00001 (Ryc. 33)
nadciśnienie tętnicze									
Demetri 2013 (GIST)	31	132	23,5	2	66	3,0	<0,001	8,43 (3,11; 22,81)	
Grothey 2013 (CRC)	36	500	7,2	2	253	0,8	<0,001	p<0,0001 (Ryc. 34)	-
biegunka									
Demetri 2013 (GIST)	7	132	5,3	0	66	0	0,098	8,59 (2,42; 30,56)	0,06 (0,04; 0,08)
Grothey 2013 (CRC)	35	500	7	2	253	0,8	<0,001	p<0,00009 (Ryc. 35)	p<0,00001 (Ryc. 36)
zmęczenie									
Demetri 2013 (GIST)	3	132	2,3	0	66	0	0,552	2,00 (1,10; 3,66)	0,04 (0,01; 0,07)
Grothey 2013 (CRC)	46	500	9,2	12	253	4,7	0,03	p=0,02 (Ryc. 37)	p=0,008 (Ryc. 38)

Zdarzenie niepożądane (wskazanie)	Regorafenib (n=632)			Placebo (n=319)			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
zapalenie śluzówki jamy ustnej									
Demetri 2013 (GIST)	2	132	1,5	1	66	1,5	1	3,63 (0,19; 70,36) p=0,39 (Ryc. 39)	-
Grothey 2013 (CRC)	15	500	3	0	253	0	0,004		
wysypka/tuszczenie skóry									
Demetri 2013 (GIST)	3	132	2,3	0	66	0	0,552	16,71 (2,30; 121,58) p=0,005 (Ryc. 40)	0,04 (0,01; 0,08) p=0,02 (Ryc. 41)
Grothey 2013 (CRC)	29	500	5,8	0	253	0	29		
mdłości									
Demetri 2013 (GIST)	1	132	0,8	1	66	1,5	1	1,18 (0,18; 7,90) p=0,87 (Ryc. 42)	-
Grothey 2013 (CRC)	2	500	0,4	0	253	0	0,553		
ból mięśni									
Demetri 2013 (GIST)	1	132	0,8	0	66	0	1	1,18 (0,17; 7,94) p=0,87 (Ryc. 43)	-
Grothey 2013 (CRC)	2	500	0,4	1	253	0,4	1		

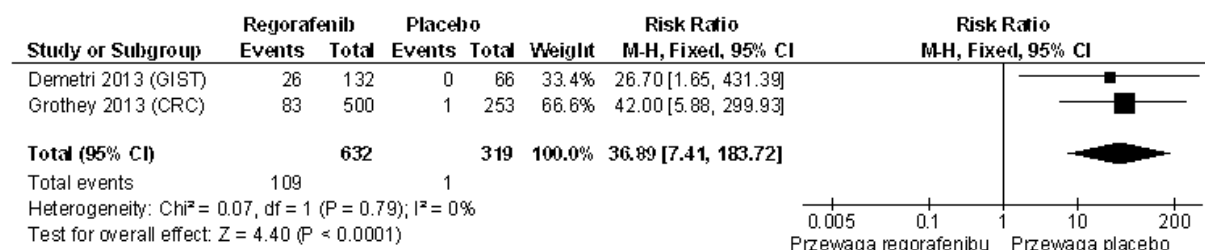
Ryc. 30. Metaanaliza bezpieczeństwa regorafenibu w porównaniu z placebo: częstość występowania zdarzeń niepożądanych powiązanych z leczeniem o co najmniej 3 stopniu nasilenia. Miara wyniku: ryzyko względne.



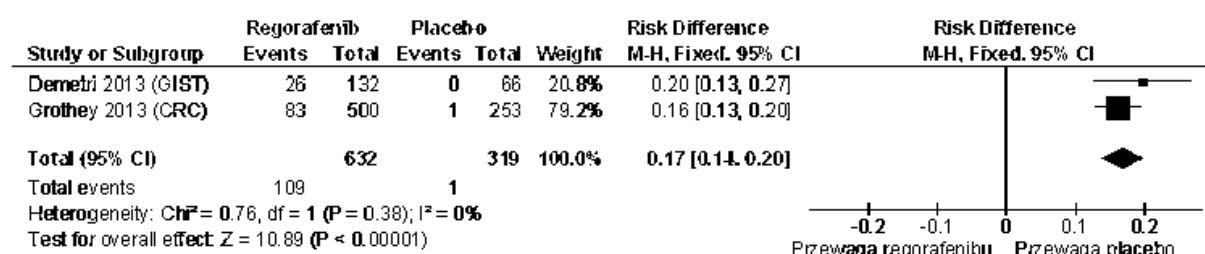
Ryc. 31. Metaanaliza bezpieczeństwa regorafenibu w porównaniu z placebo: częstość występowania zdarzeń niepożądanych powiązanych z leczeniem o co najmniej 3 stopniu nasilenia. Miara wyniku: różnica ryzyka.



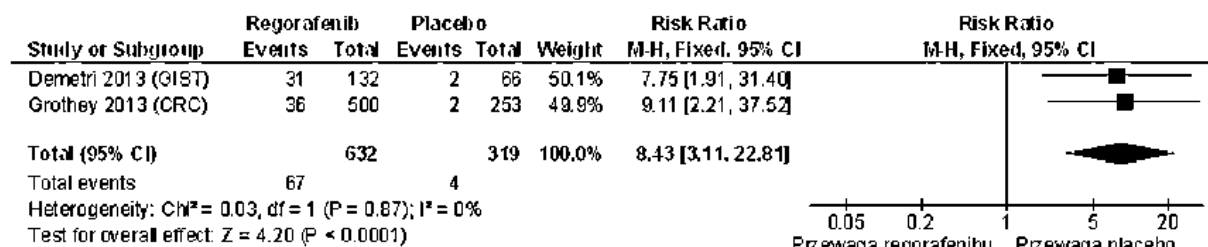
Ryc. 32. Metaanaliza bezpieczeństwa regorafenibu w porównaniu z placebo: częstość występowania zespołu ręka-stopa o co najmniej 3 stopniu nasilenia. Miara wyniku: ryzyko względne.



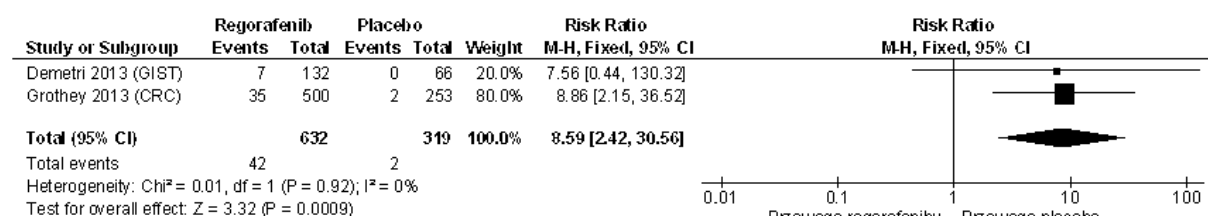
Ryc. 33. Metaanaliza bezpieczeństwa regorafenibu w porównaniu z placebo: częstość występowania zespołu ręka-stopa o co najmniej 3 stopniu nasilenia. Miara wyniku: różnica ryzyka.



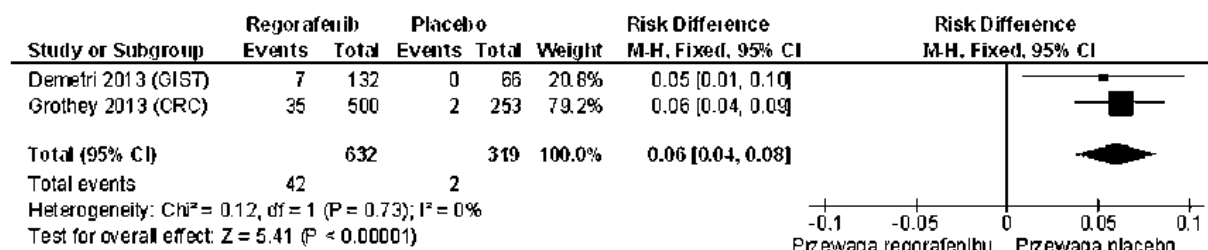
Ryc. 34. Metaanaliza bezpieczeństwa regorafenibu w porównaniu z placebo: częstość występowania nadciśnienia tętniczego o co najmniej 3 stopniu nasilenia. Miara wyniku: ryzyko względne.



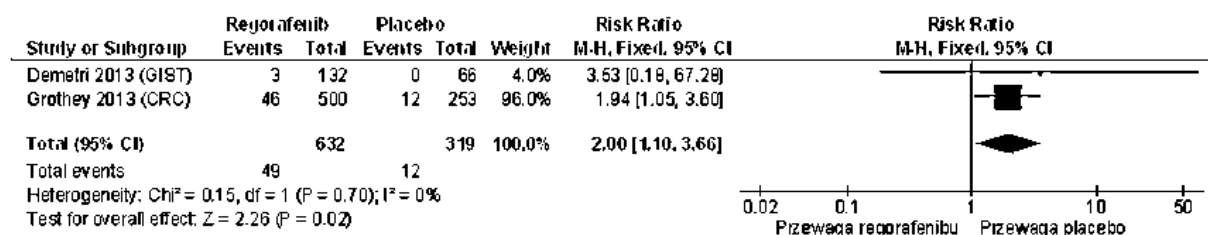
Ryc. 35. Metaanaliza bezpieczeństwa regorafenibu w porównaniu z placebo: częstość występowania biegunki o co najmniej 3 stopniu nasilenia. Miara wyniku: ryzyko względne.



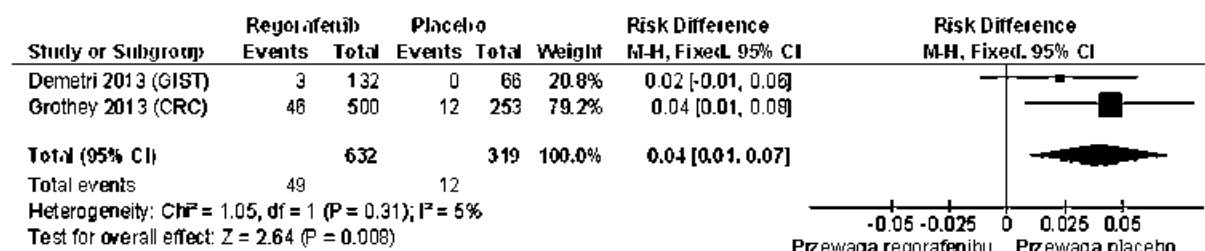
Ryc. 36. Metaanaliza bezpieczeństwa regorafenibu w porównaniu z placebo: częstość występowania biegunki o co najmniej 3 stopniu nasilenia. Miara wyniku: różnica ryzyka.



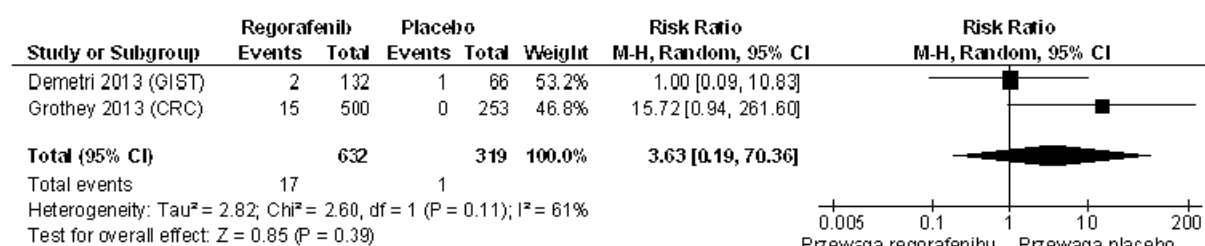
Ryc. 37. Metaanaliza bezpieczeństwa regorafenibu w porównaniu z placebo: częstość występowania zmęczenia o co najmniej 3 stopniu nasilenia. Miara wyniku: ryzyko względne.



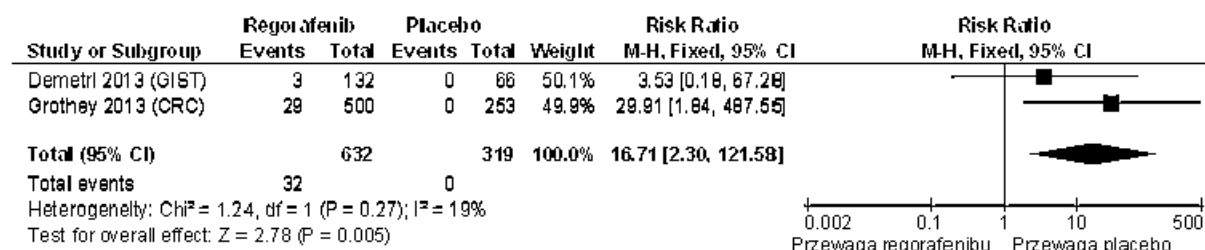
Ryc. 38. Metaanaliza bezpieczeństwa regorafenibu w porównaniu z placebo: częstość występowania zmęczenia o co najmniej 3 stopniu nasilenia. Miara wyniku: różnica ryzyka.



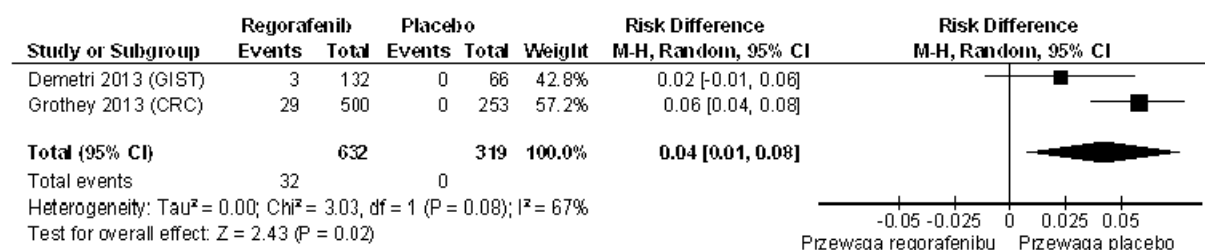
Ryc. 39. Metaanaliza bezpieczeństwa regorafenibu w porównaniu z placebo: częstość występowania zapalenia śluzówki jamy ustnej o co najmniej 3 stopniu nasilenia. Miara wyniku: różnica ryzyka.



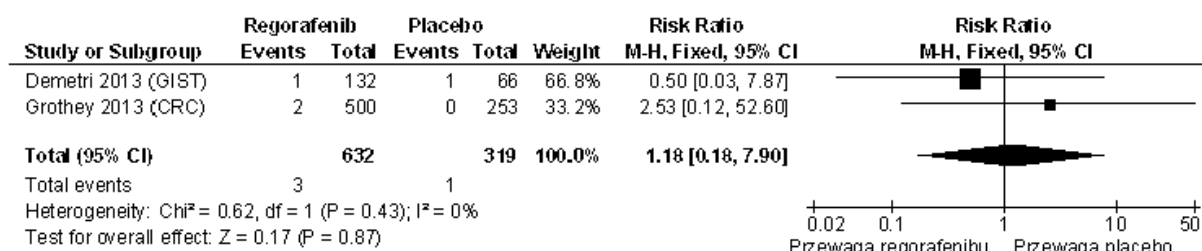
Ryc. 40. Metaanaliza bezpieczeństwa regorafenibu w porównaniu z placebo: częstość występowania wysypki/luszczenia skóry o co najmniej 3 stopniu nasilenia. Miara wyniku: ryzyko względne.



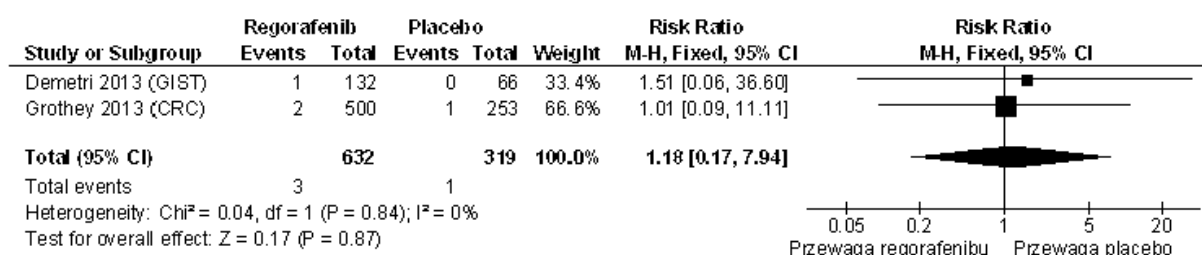
Ryc. 41. Metaanaliza bezpieczeństwa regorafenibu w porównaniu z placebo: częstość występowania wysypki/luszczenia skóry o co najmniej 3 stopniu nasilenia. Miara wyniku: różnica ryzyka.



Ryc. 42. Metaanaliza bezpieczeństwa regorafenibu w porównaniu z placebo: częstość występowania mdłości o co najmniej 3 stopniu nasilenia. Miara wyniku: ryzyko względne.



Ryc. 43. Metaanaliza bezpieczeństwa regorafenibu w porównaniu z placebo: częstość występowania bólu mięśni o co najmniej 3 stopniu nasilenia. Miara wyniku: ryzyko względne.



4.2.6.3 Analiza bezpieczeństwa regorafenibu na podstawie wszystkich włączonych badań

W trzeciej części oceny bezpieczeństwa regorafenibu uwzględniono wyniki wszystkich badań zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego: 2 badań RCT III fazy, 2 badań niekontrolowanych II fazy i 3 badań opisowych – serii przypadków. W przypadku badań RCT w analizie uwzględniono wyłącznie częstości występowania zdarzeń niepożądanych w grupach regorafenibu.

Częstości występowanie zdarzeń niepożądanych w badaniach zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego przedstawiono w Tab. 23 (wszystkie stopnie nasilenia) oraz Tab. 24 (co najmniej 3 stopień nasilenia).

Metaanaliza danych wykazała częstość występowania zdarzeń niepożądanych (bez względu stopień nasilenia) podczas terapii regorafenibem na poziomie 95% (8 badań, Ryc. 44), natomiast częstość występowania zdarzeń niepożądanych o co najmniej 3 stopniu nasilenia na poziomie 66% (7 badań, Ryc. 44).

Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym raportowanym podczas przyjmowania regorafenibu we wszystkich 8 analizowanych badaniach był zespół ręka-stopa, zarówno bez względu na stopień nasilenia (62%, Ryc. 45), jak również w co najmniej 3 stopniu nasilenia (19%, Ryc. 45). Innymi zdarzeniami niepożądanymi o dużych częstościach występowania były biegunka (48%, Ryc. 47), zmęczenie (48%, Ryc. 48) i nadciśnienie tętnicze (37%, Ryc. 46). Nadciśnienie tętnicze było także drugim, po zespole ręka-stopa, najczęstszym zdarzeniem niepożądanym występującym w co najmniej 3 stopniu nasilenia (13%, Ryc. 46). Pozostałe zdarzenia niepożądane (wszystkie stopnie nasilenia) występowały z częstością nie przekraczającą 30%.

Tab. 23. Zdarzenia niepożądane (wszystkie stopnie nasilenia) raportowane w badaniach regorafenibu zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego.

Badanie (wskazanie)	n	N	%	Wynik metaanalizy
zdarzenia niepożądane związane z leczeniem				
Demetri 2013 (GIST)	130	132	98,5	
Grothey 2013 (CRC)	465	500	93,0	
George 2012 (GIST)	31	33	93,9	
Bruix 2013 (HCC)	35	36	97,2	95% (95%CI: 92; 97%) (Ryc. 44)
Eisen 2012 (RCC)	48	49	98,0	
Strumberg 2012 (CRC)	32	38	84,2	
Mross 2012 (PWO)	12	12	100	
Sunakawa 2014 (PWO)	15	15	100	

Badanie (wskazanie)	n	N	%	Wynik metaanalizy	
zespół ręka-stopa					
Demetri 2013 (GIST)	74	132	56,1		
Grothey 2013 (CRC)	233	500	46,6		
George 2012 (GIST)	28	33	85,0		
Bruix 2013 (HCC)	19	36	52,8	62% (95%CI: 52; 71%) (Ryc. 45)	
Eisen 2012 (RCC)	35	49	71,4		
Strumberg 2012 (CRC)	23	38	60,5		
Mross 2012 (PWO)	8	12	66,7		
Sunakawa 2014 (PWO)	10	15	66,7		
nadciśnienie tętnicze					
Demetri 2013 (GIST)	64	132	48,5		
Grothey 2013 (CRC)	139	500	27,8		
George 2012 (GIST)	12	33	36,4		
Bruix 2013 (HCC)	13	36	36,1	37% (95%CI: 28; 46%) (Ryc. 46)	
Eisen 2012 (RCC)	24	49	49,0		
Strumberg 2012 (CRC)	7	38	18,4		
Mross 2012 (PWO)	6	12	50,0		
Sunakawa 2014 (PWO)	5	15	33,3		
biegunka					
Demetri 2013 (GIST)	53	132	40,2		
Grothey 2013 (CRC)	169	500	33,8		
George 2012 (GIST)	23	33	69,7		
Bruix 2013 (HCC)	19	36	52,8	48% (95%CI: 37; 58%) (Ryc. 47)	
Eisen 2012 (RCC)	22	49	44,9		
Strumberg 2012 (CRC)	9	38	23,7		
Mross 2012 (PWO)	9	12	23,7		
Sunakawa 2014 (PWO)	10	15	66,7		

Badanie (wskazanie)	n	N	%	Wynik metaanalizy	
zmęczenie					
Demetri 2013 (GIST)	51	132	38,6		
Grothey 2013 (CRC)	237	500	47,4		
George 2012 (GIST)	26	33	78,8		
Bruix 2013 (HCC)	19	36	52,8	48% (95%CI: 40; 57%) (Ryc. 48)	
Eisen 2012 (RCC)	26	49	53,1		
Strumberg 2012 (CRC)	19	38	50,0		
Mross 2012 (PWO)	2	12	16,7		
Sunakawa 2014 (PWO)	5	15	33,3		
zapalenie śluzówki jamy ustnej					
Demetri 2013 (GIST)	50	132	37,9		
Grothey 2013 (CRC)	136	500	27,2		
George 2012 (GIST)	14	33	42,4		
Bruix 2013 (HCC)	5	36	13,9	30% (95%CI: 23; 38%) (Ryc. 49)	
Eisen 2012 (RCC)	21	49	42,9		
Strumberg 2012 (CRC)	7	38	18,4		
Mross 2012 (PWO)	3	12	25,0		
łyśnienie					
Demetri 2013 (GIST)	31	132	23,5		
Grothey 2013 (CRC)	36	500	7,2		
George 2012 (GIST)	10	33	30,3		
Eisen 2012 (RCC)	22	49	44,9	25% (95%CI: 13; 40%) (Ryc. 50)	
Strumberg 2012 (CRC)	4	38	10,5		
Mross 2012 (PWO)	4	12	33,3		
Sunakawa 2014 (PWO)	6	15	40,0		
anoreksja					
Demetri 2013 (GIST)	27	132	20,5		
Grothey 2013 (CRC)	152	500	30,4		
George 2012 (GIST)	13	33	39,4		
Bruix 2013 (HCC)	13	36	36,1	29% (95%CI: 26; 33%) (Ryc. 51)	
Eisen 2012 (RCC)	14	49	28,6		
Strumberg 2012 (CRC)	9	38	23,7		
Mross 2012 (PWO)	6	12	50,0		
Sunakawa 2014 (PWO)	5	15	33,3		

Badanie (wskazanie)	n	N	%	Wynik metaanalizy
wysypka/tuszczenie skóry				
Demetri 2013 (GIST)	24	132	18,2	26% (95%CI: 20; 33%) (Ryc. 52)
Grothey 2013 (CRC)	130	500	26,0	
George 2012 (GIST)	4	33	12,0	
Eisen 2012 (RCC)	19	49	38,8	
Strumberg 2012 (CRC)	11	38	28,9	
Mross 2012 (PWO)	6	12	50,0	
Sunakawa 2014 (PWO)	4	15	26,7	
mdłości				
Demetri 2013 (GIST)	21	132	15,9	24% (95%CI: 16; 33%) (Ryc. 53)
Grothey 2013 (CRC)	72	500	14,4	
George 2012 (GIST)	13	33	39,4	
Bruix 2013 (HCC)	12	36	33,3	
Eisen 2012 (RCC)	13	49	26,5	
zaparcia				
Demetri 2013 (GIST)	20	132	15,2	19% (95%CI: 11; 29%) (Ryc. 54)
Grothey 2013 (CRC)	42	500	8,4	
Bruix 2013 (HCC)	9	36	25,0	
Eisen 2012 (RCC)	12	49	24,5	
Sunakawa 2014 (PWO)	5	15	33,3	
ból mięśni				
Demetri 2013 (GIST)	18	132	13,6	18% (95%CI: 8; 32%) (Ryc. 56)
Grothey 2013 (CRC)	28	500	5,6	
George 2012 (GIST)	16	33	48,5	
Eisen 2012 (RCC)	8	49	16,3	
Strumberg 2012 (CRC)	7	38	18,4	
zmiana głosu				
Demetri 2013 (GIST)	14	132	10,6	28% (95%CI: 20; 28%) (Ryc. 55)
Grothey 2013 (CRC)	147	500	29,4	
Bruix 2013 (HCC)	10	36	27,8	
Eisen 2012 (RCC)	17	49	34,7	
Strumberg 2012 (CRC)	13	38	34,2	
Mross 2012 (PWO)	5	12	41,7	
Sunakawa 2014 (PWO)	5	15	33,3	

Badanie (wskazanie)	n	N	%	Wynik metaanalizy
zgony powiązane z leczeniem				
Demetri 2013 (GIST)	2	132	1,5	6,26% (95%CI: 1,86; 13%) (Ryc. 57)
Grothey 2013 (CRC)	58	500	11,6	
George 2012 (GIST)	5	33	15,2	
Bruix 2013 (HCC)	1	36	2,8	
Eisen 2012 (RCC)	1	49	2,0	

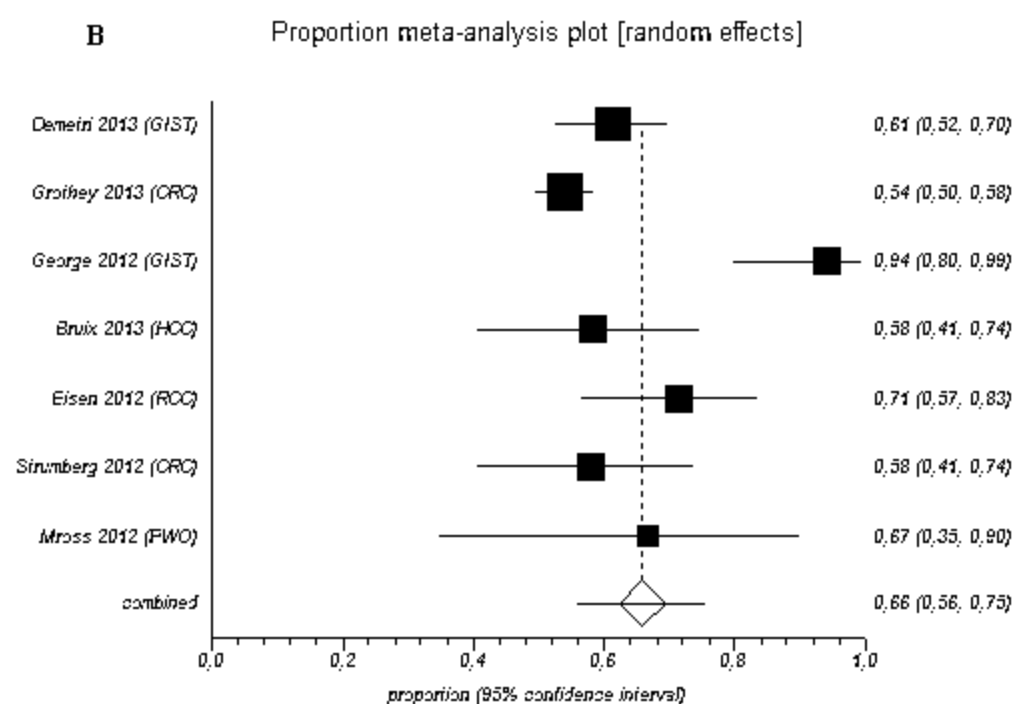
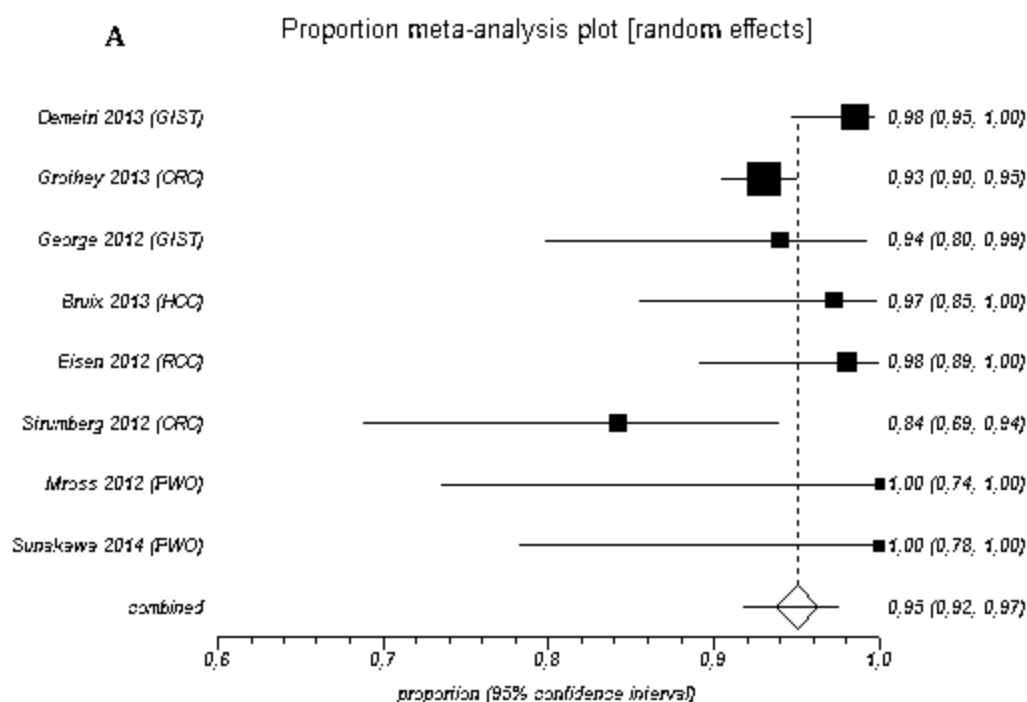
Tab. 24. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych o co najmniej 3 stopniu nasilenia (wg skali NCI-CTCAE) podczas terapii regorafenibem.

Badanie (wskazanie)	n	N	%	Wynik metaanalizy
zdarzenia niepożądane związane z leczeniem				
Demetri 2013 (GIST)	81	132	61,4	66% (95%CI: 56; 75%) (Ryc. 44)
Grothey 2013 (CRC)	270	500	54	
George 2012 (GIST)	31	33	93,9	
Bruix 2013 (HCC)	21	36	58,3	
Eisen 2012 (RCC)	35	49	71,4	
Strumberg 2012 (CRC)	22	38	57,9	
Mross 2012 (PWO)	8	12	66,7	
zespół ręka-stopa				
Demetri 2013 (GIST)	26	132	19,7	19% (95%CI: 16; 22%) (Ryc. 45)
Grothey 2013 (CRC)	83	500	16,6	
George 2012 (GIST)	8	33	24,2	
Bruix 2013 (HCC)	5	36	13,9	
Eisen 2012 (RCC)	16	49	32,7	
Strumberg 2012 (CRC)	12	38	31,6	
Mross 2012 (PWO)	3	12	25,0	
Sunakawa 2014 (PWO)	2	15	13,3	

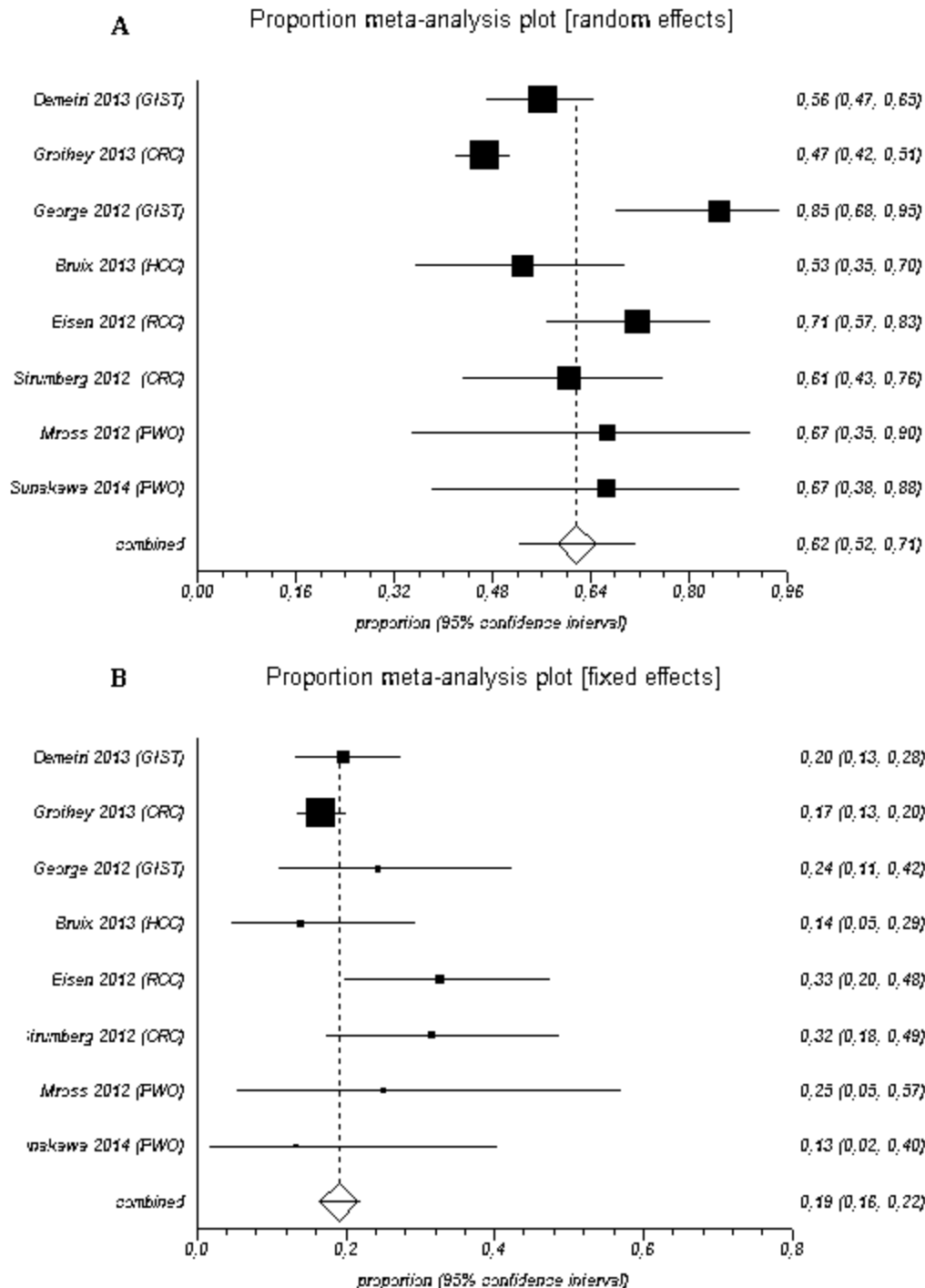
Badanie (wskazanie)	n	N	%	Wynik metaanalizy
nadciśnienie tętnicze				
Demetri 2013 (GIST)	31	132	23,5	13,72% (95%CI: 6,75; 22,65%) (Ryc. 46)
Grothey 2013 (CRC)	36	500	7,2	
George 2012 (GIST)	12	33	36,4	
Bruix 2013 (HCC)	1	36	2,8	
Eisen 2012 (RCC)	3	49	6,1	
Strumberg 2012 (CRC)	4	38	10,5	
Mross 2012 (PWO)	2	12	16,7	
biegunka				
Demetri 2013 (GIST)	7	132	5,3	7,02% (95%CI: 5,36; 8,88%) (Ryc. 47)
Grothey 2013 (CRC)	36	500	7,2	
George 2012 (GIST)	2	33	6,1	
Bruix 2013 (HCC)	2	36	5,6	
Eisen 2012 (RCC)	5	49	10,2	
Strumberg 2012 (CRC)	1	38	2,6	
Sunakawa 2014 (PWO)	1	15	6,7	
zmęczenie				
Demetri 2013 (GIST)	3	132	2,3	8,4% (95%CI: 4,8; 13%) (Ryc. 48)
Grothey 2013 (CRC)	48	500	9,6	
George 2012 (GIST)	2	33	6,1	
Bruix 2013 (HCC)	6	36	16,7	
Eisen 2012 (RCC)	4	49	8,2	
Strumberg 2012 (CRC)	4	38	10,5	
zapalenie śluzówki jamy ustnej				
Demetri 2013 (GIST)	2	132	1,5	0,29% (95%CI: 1,87; 4,32%) (Ryc. 49)
Grothey 2013 (CRC)	15	500	3	
Bruix 2013 (HCC)	1	36	2,8	
Eisen 2012 (RCC)	1	49	2,0	
Mross 2012 (PWO)	1	12	8,3	
tyśnienie				
Demetri 2013 (GIST)	2	132	1,5	-

Badanie (wskazanie)	n	N	%	Wynik metaanalizy
wysypka/łuszczenie skóry				
Demetri 2013 (GIST)	3	132	2,3	
Grothey 2013 (CRC)	29	500	5,8	
George 2012 (GIST)	3	33	9,1	5,6% (95%CI: 4,1; 7,3%)
Eisen 2012 (RCC)	3	49	6,1	(Ryc. 52)
Strumberg 2012 (CRC)	2	38	5,3	
Mross 2012 (PWO)	1	12	8,3	
mdłości				
Demetri 2013 (GIST)	1	132	0,8	0,6% (95%CI: 0,15; 1,35%)
Grothey 2013 (CRC)	2	500	0,4	(Ryc. 53)
zaparcia				
Demetri 2013 (GIST)	1	132	0,8	-
ból mięśni				
Demetri 2013 (GIST)	1	132	0,8	0,6% (95%CI: 0,15; 1,35%)
Grothey 2013 (CRC)	2	500	0,4	(Ryc. 56)

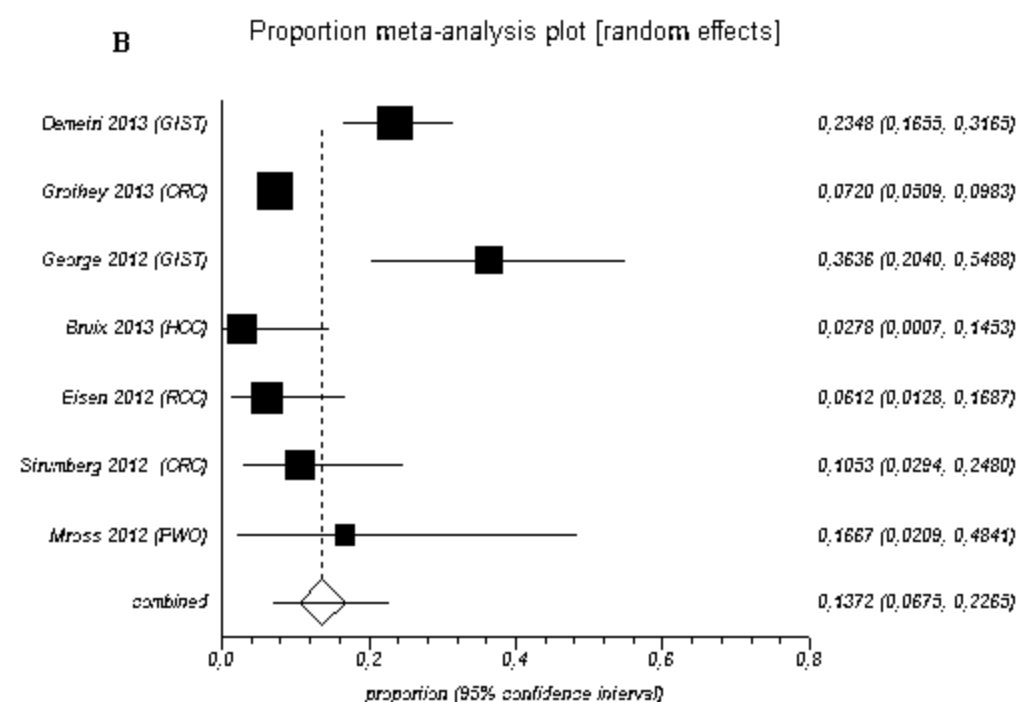
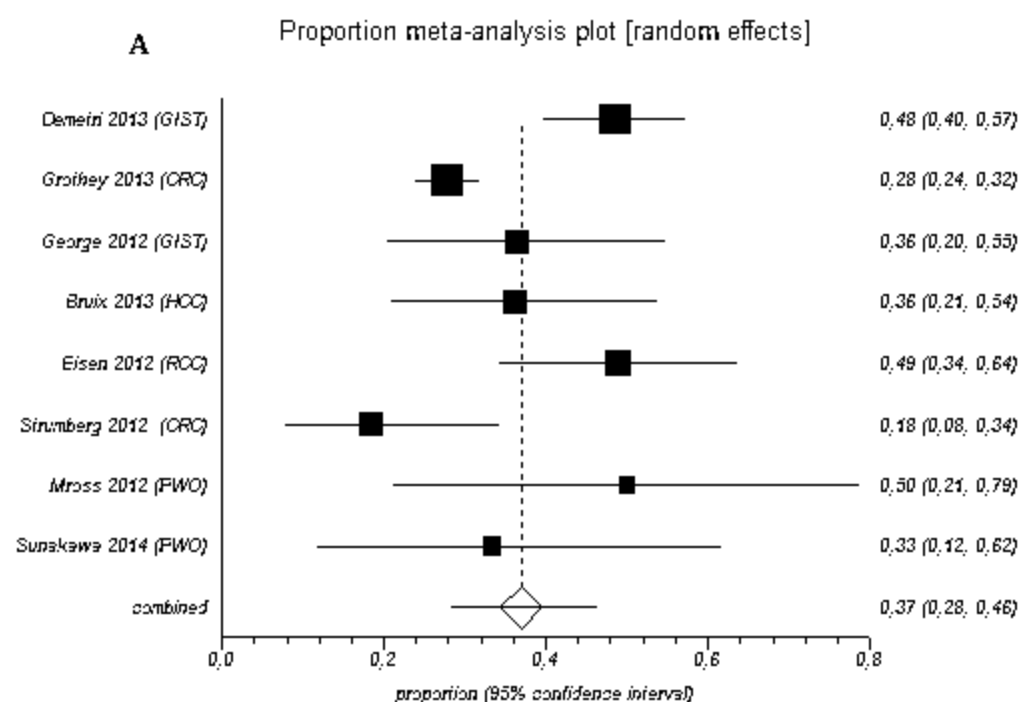
Ryc. 44. Metaanaliza bezpieczeństwa regorafenibu: częstość występowania wszystkich zdarzeń niepożądanych; A - wszystkie stopnie nasilenia, B - co najmniej 3 stopień nasilenia ($I^2=81,8\%$) [wg skali NCI-CTCAE].



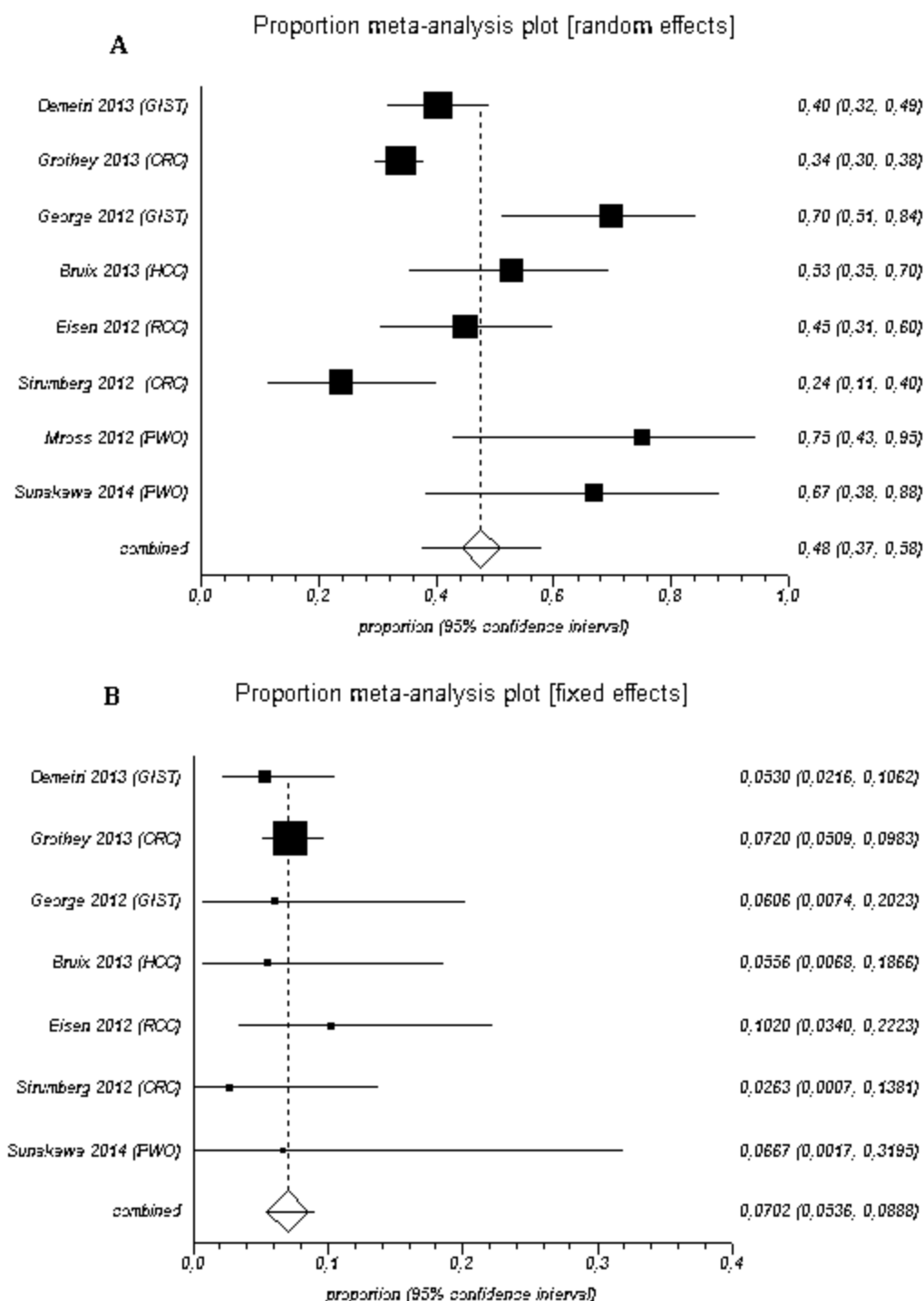
Ryc. 45. Metaanaliza bezpieczeństwa regorafenibu: częstość występowania zespołu rękostopa; A - wszystkie stopnie nasilenia ($I^2=79,6\%$), B - co najmniej 3 stopień nasilenia ($I^2=43,6\%$) [wg skali NCI-CTCAE].



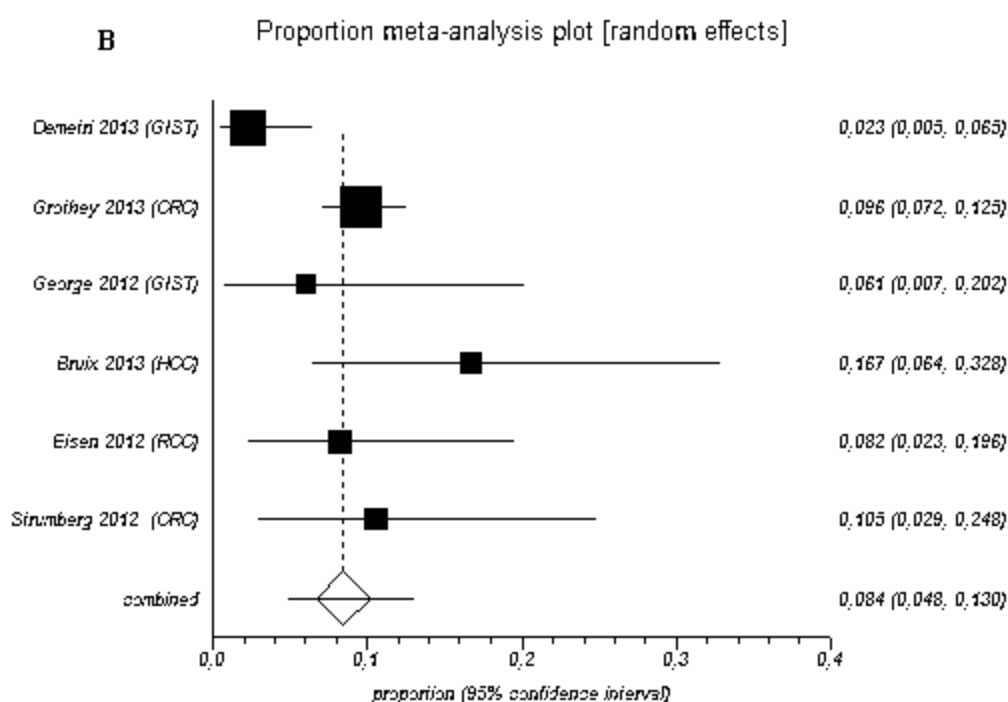
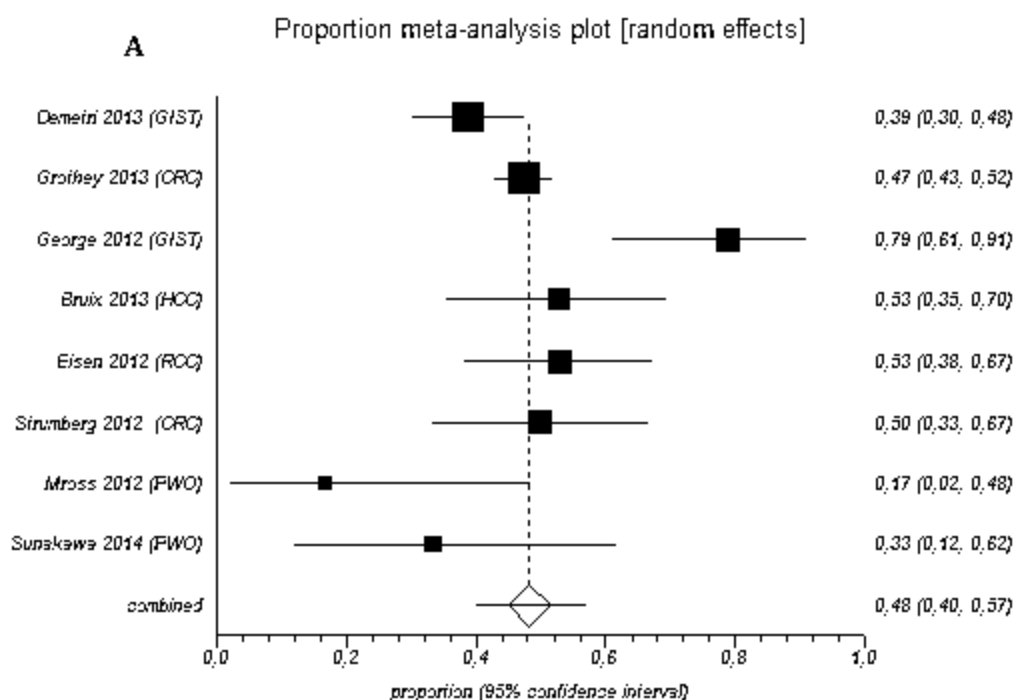
Ryc. 46. Metaanaliza bezpieczeństwa regorafenibu: częstość występowania nadciśnienia tętniczego; A - wszystkie stopnie nasilenia ($I^2=77,3\%$), B - co najmniej 3 stopień nasilenia ($I^2=85,5\%$) [wg skali NCI-CTCAE].



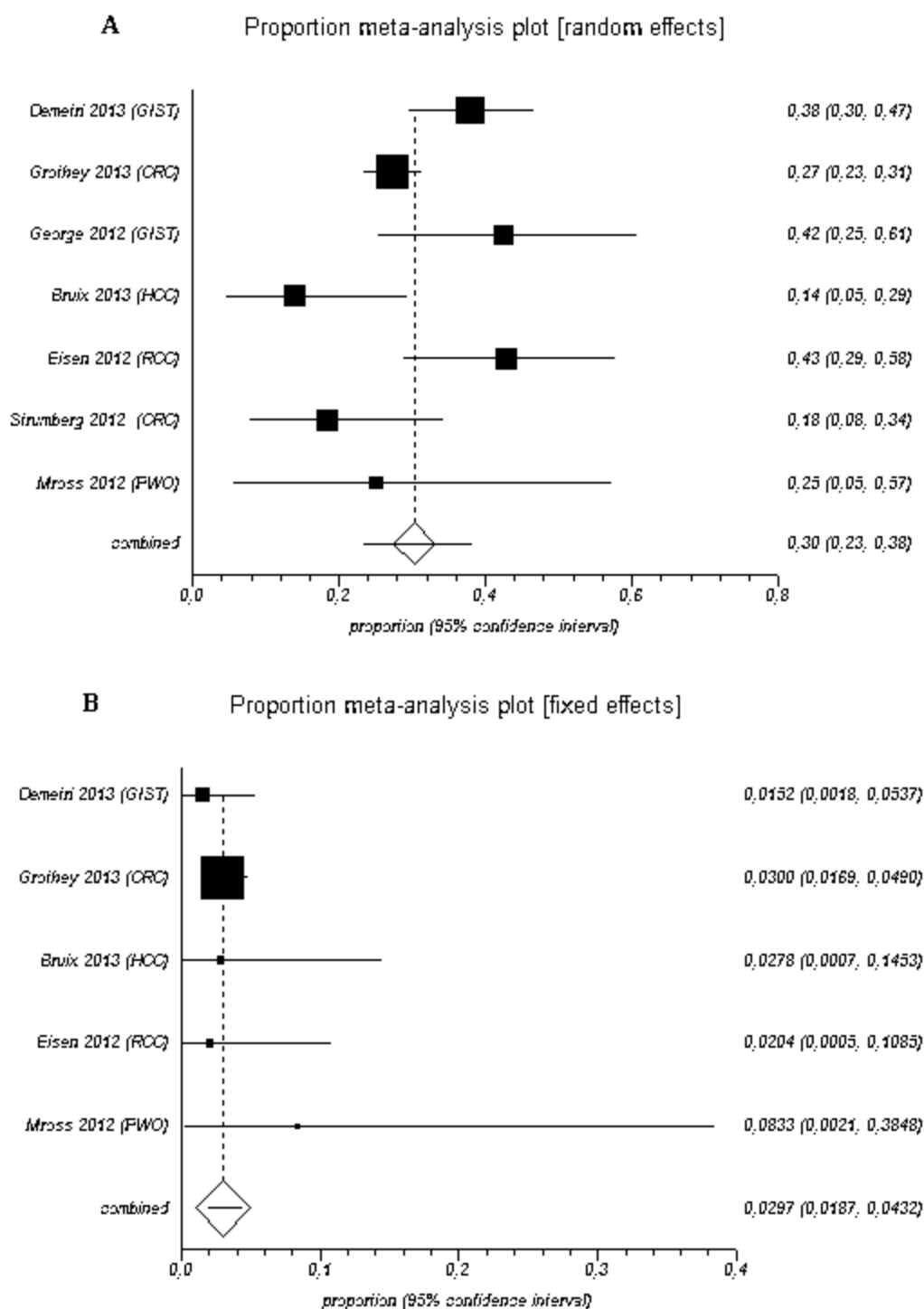
Ryc. 47. Metaanaliza bezpieczeństwa regorafenibu: częstość występowania biegunki; A - wszystkie stopnie nasilenia ($I^2=81,2\%$), B - co najmniej 3 stopień nasilenia ($I^2=0\%$) [wg skali NCI-CTCAE].



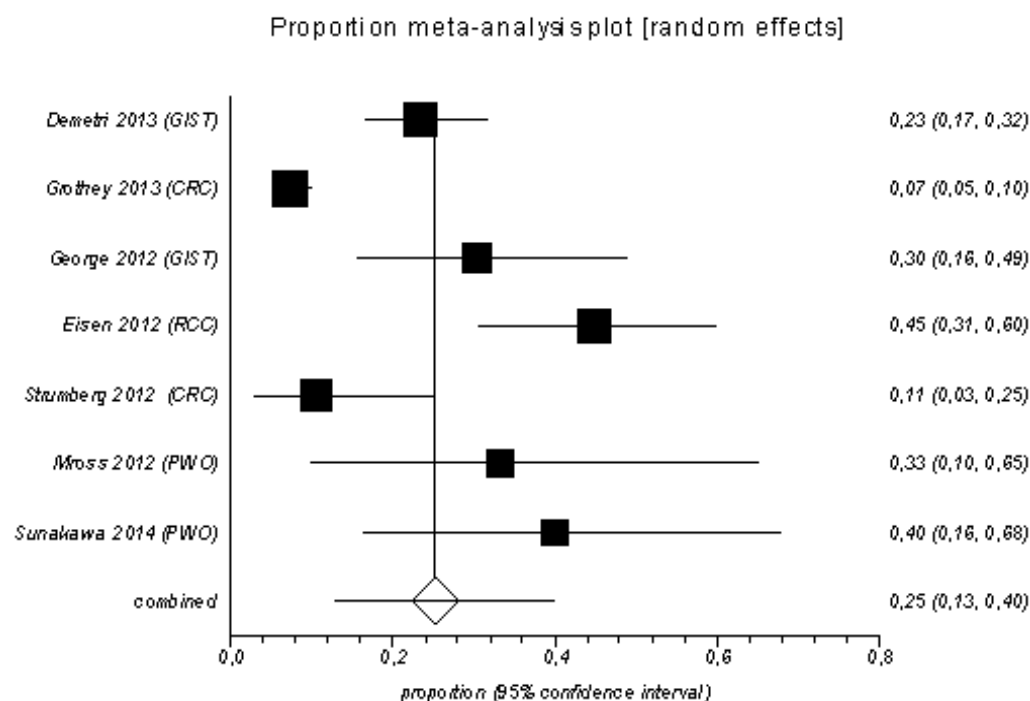
Ryc. 48. Metaanaliza bezpieczeństwa regorafenibu: częstość występowania zmęczenia; A - wszystkie stopnie nasilenia ($I^2=72,5\%$), B - co najmniej 3 stopień nasilenia ($I^2=63\%$) [wg skali NCI-CTCAE].



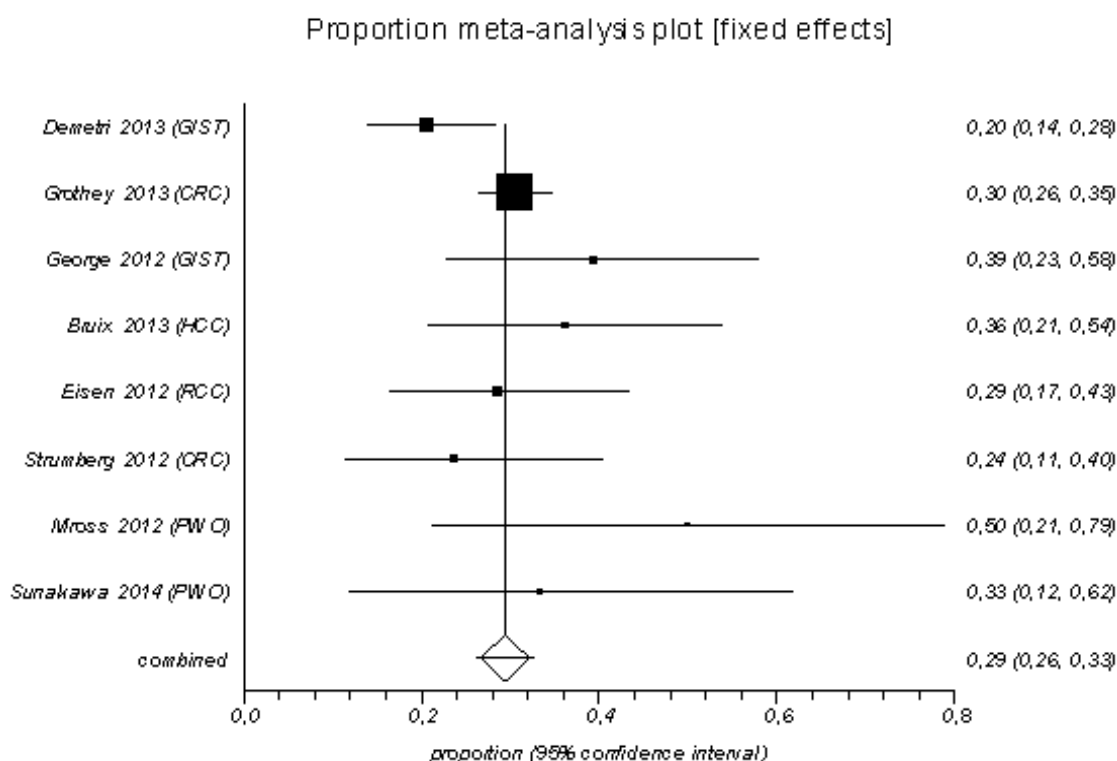
Ryc. 49. Metaanaliza bezpieczeństwa regorafenibu: częstość występowania zapalenie śluzówki jamy ustnej; A - wszystkie stopnie nasilenia ($I^2=68,6\%$), B - co najmniej 3 stopień nasilenia ($I^2=0\%$) [wg skali NCI-CTCAE].



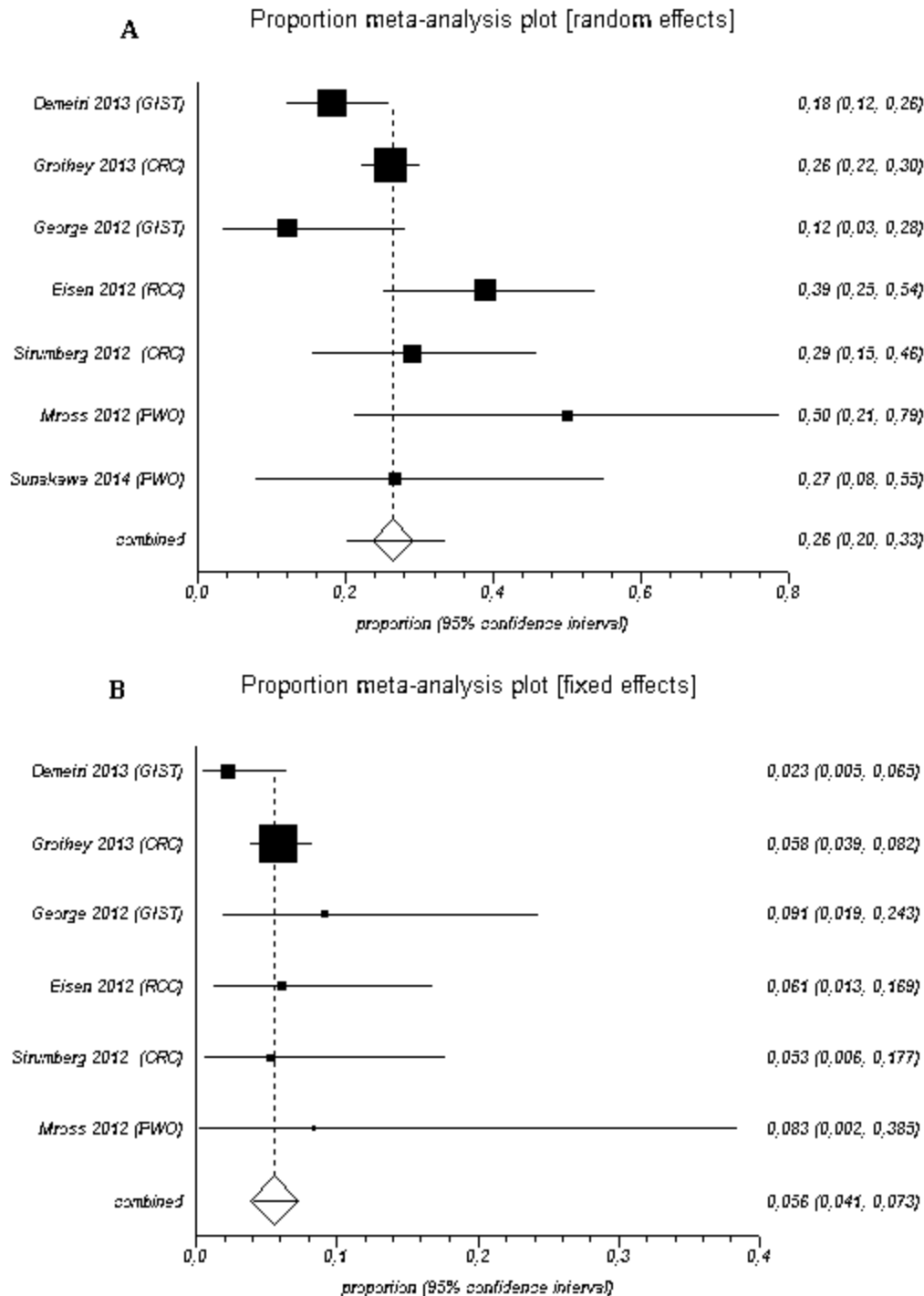
Ryc. 50. Metaanaliza bezpieczeństwa regorafenibu: częstość występowania łysienia ($I^2=91,7\%$; wszystkie stopnie nasilenia wg skali NCI-CTCAE).



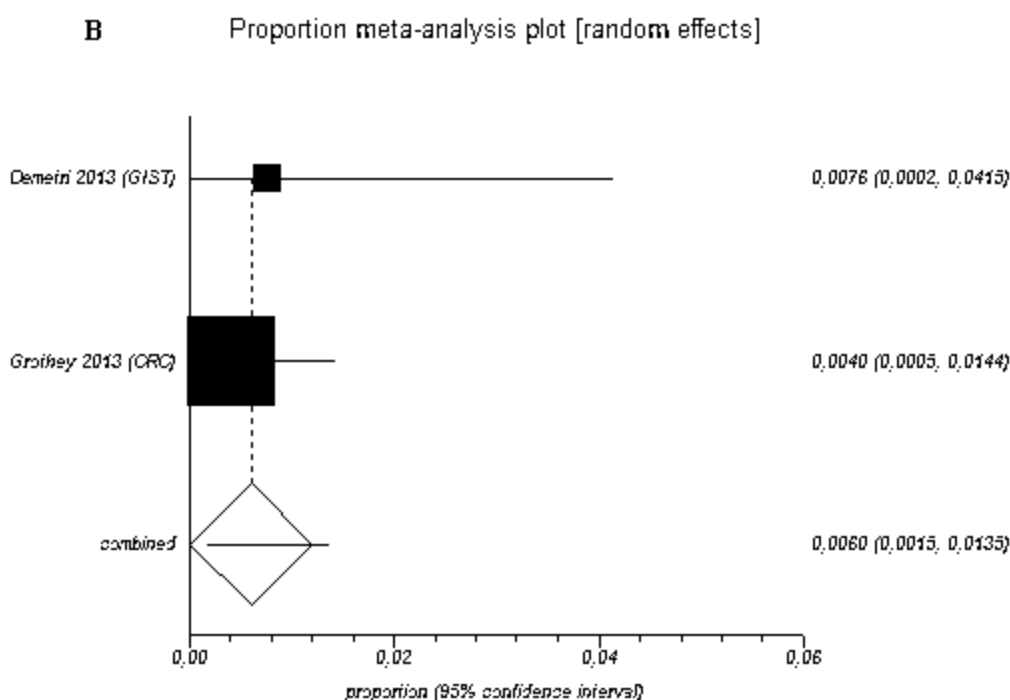
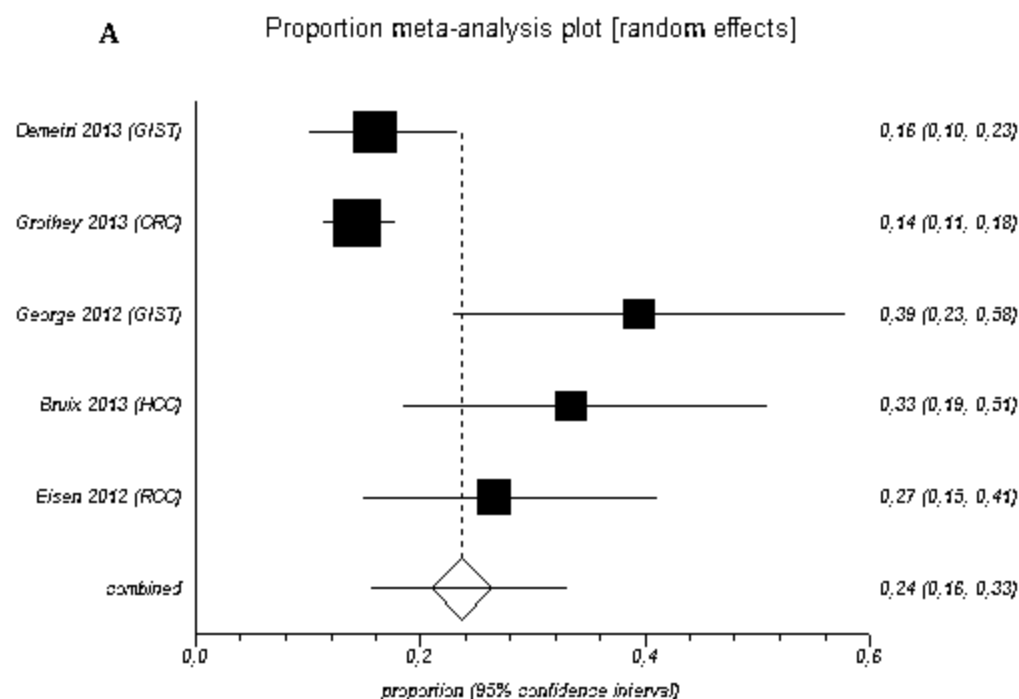
Ryc. 51. Metaanaliza bezpieczeństwa regorafenibu: częstość występowania anoreksji ($I^2=37,3\%$; wszystkie stopnie nasilenia wg skali NCI-CTCAE).



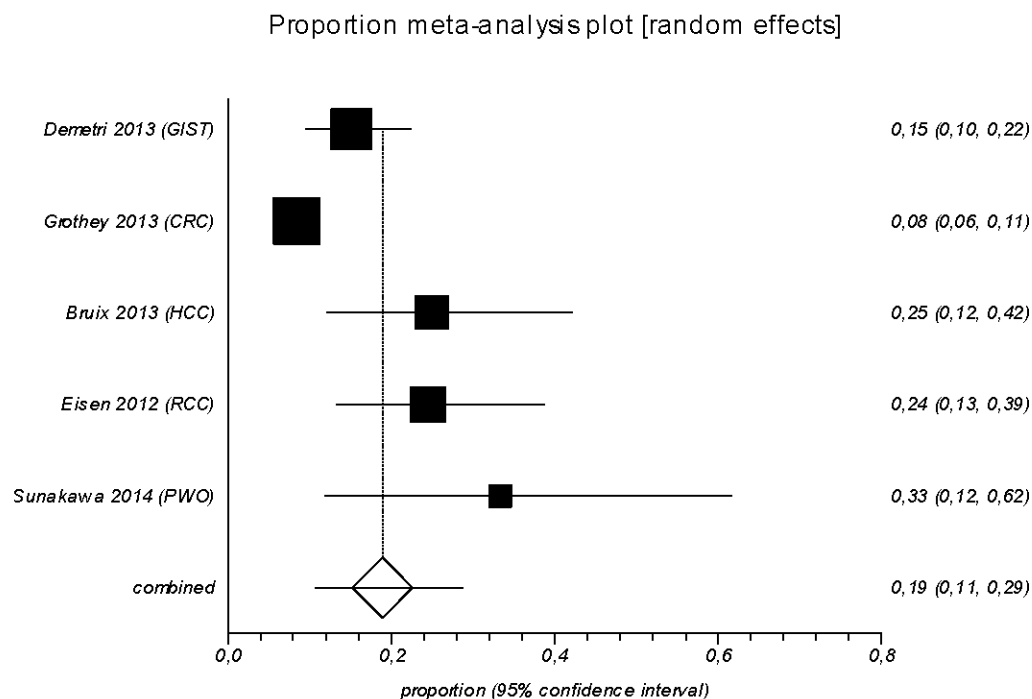
Ryc. 52. Metaanaliza bezpieczeństwa regorafenibu: częstość występowania wysypki/łuszczenia skóry; A - wszystkie stopnie nasilenia ($I^2=60,9\%$), B - co najmniej 3 stopień nasilenia ($I^2=0\%$) [wg skali NCI-CTCAE].



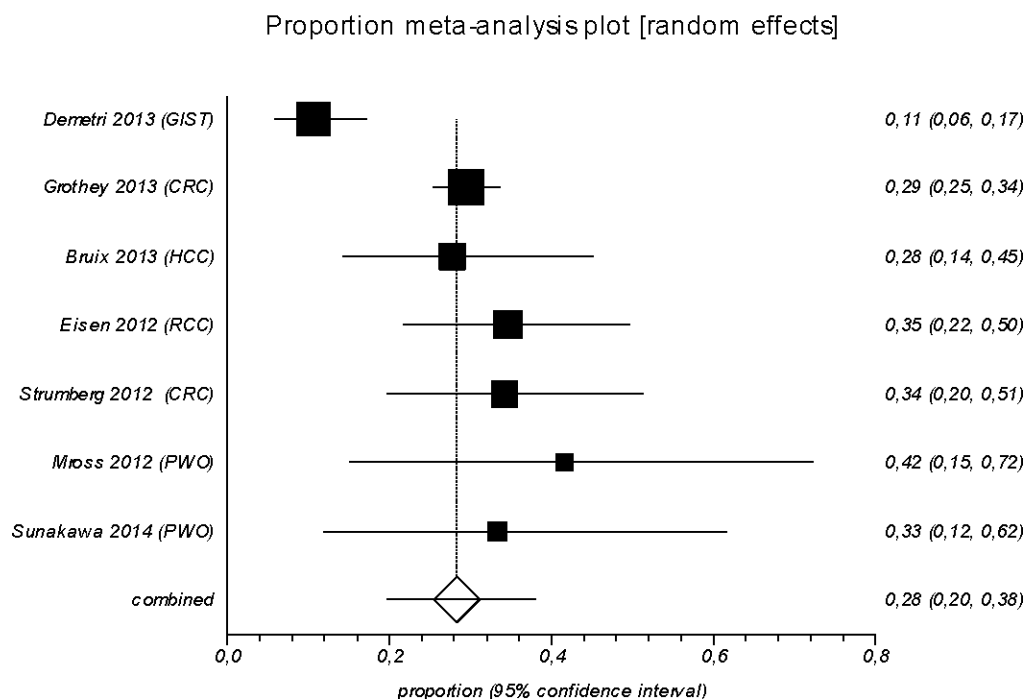
Ryc. 53. Metaanaliza bezpieczeństwa regorafenibu: częstość występowania mdłości; A - wszystkie stopnie nasilenia ($I^2 = 80\%$), B - co najmniej 3 stopień nasilenia (wg skali NCI-CTCAE).



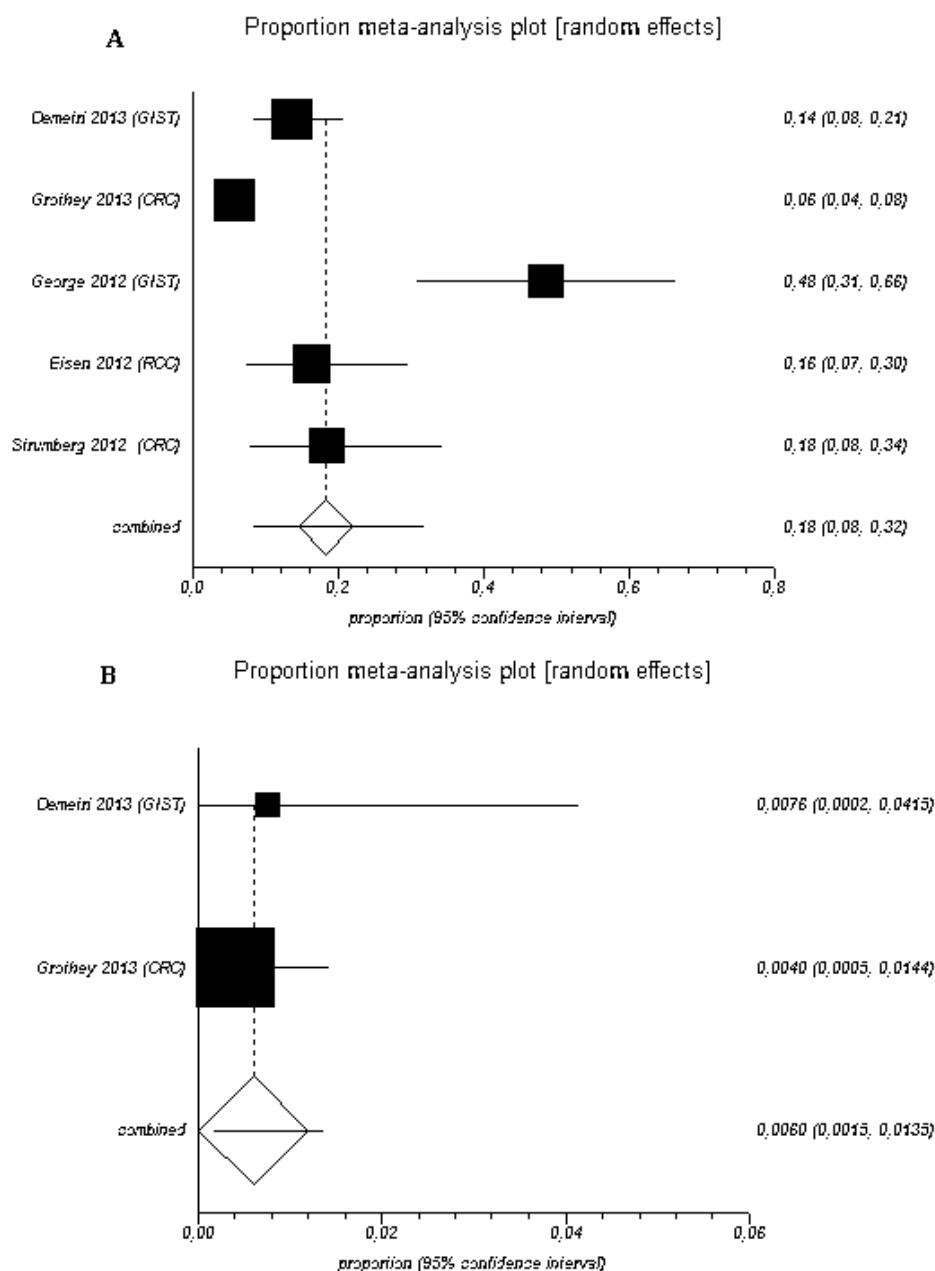
Ryc. 54. Metaanaliza bezpieczeństwa regorafenibu: częstość występowania zaparć ($I^2=82,8\%$; wszystkie stopnie nasilenia wg skali NCI-CTCAE).



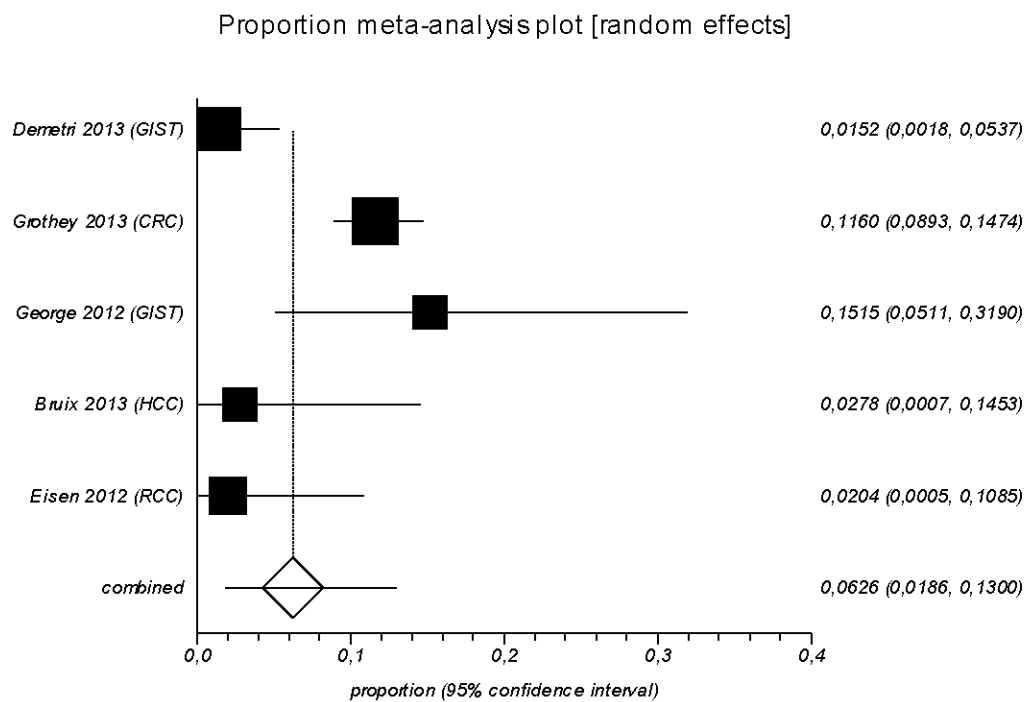
Ryc. 55. Metaanaliza bezpieczeństwa regorafenibu: częstość występowania zmian głosu ($I^2=79,5\%$; wszystkie stopnie nasilenia wg skali NCI-CTCAE).



Ryc. 56. Metaanaliza bezpieczeństwa regorafenibu: częstość występowania bólu mięśni; A - wszystkie stopnie nasilenia ($I^2=91,5\%$), B - co najmniej 3 stopień nasilenia (wg skali NCI-CTCAE).



Ryc. 57. Metaanaliza bezpieczeństwa regorafenibu: częstość występowania zgonów spowodowanych leczeniem ($I^2=84,2\%$; wszystkie stopnie nasilenia wg skali NCI-CTCAE).



5 OGRANICZENIA ANALIZY

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest mała liczba badań pierwotnych regorafenibu w terapii nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST). W wyniku systematycznego wyszukiwania badań odnaleziono jedno badanie RCT fazy III oraz jedno badanie niekontrolowane II fazy regorafenibu w terapii GIST. W badaniu RCT III fazy Demetri 2013 (GRID) wzięło udział 199 pacjentów, natomiast w badaniu II fazy George 2012 - 33 pacjentów.

Ze względu na małą liczbę badań regorafenibu w terapii GIST przeprowadzono rozszerzoną analizę bezpieczeństwa leku, która uwzględniała również wyniki badań przeprowadzonych w innych typach nowotworów. Odnaleziono i włączono do przeglądu 6 badań regorafenibu w innych typach nowotworów, w tym 1 badanie RCT III fazy, 2 badania niekontrolowane II fazy oraz 3 badania opisowe - serie przypadków. Analiza bezpieczeństwa leku uwzględniała m.in.: pacjentów z GIST, rakiem jelita grubego, rakiem wątrobokomórkowym oraz rakiem nerkowokomórkowym. Takie podejście miało na celu wzmocnienie wniosków o bezpieczeństwie regorafenibu, poprzez zwiększenie analizowanej populacji. Wielkość populacji w analizie bezpieczeństwa regorafenibu w porównaniu z placebo w GIST wyniosła 198 pacjentów, w analizie bezpieczeństwa regorafenibu w porównaniu z placebo w GIST i CRC wyniosła 951 pacjentów, a w łącznej analizie z wszystkich badań wyniosła 815 pacjentów.

6 DYSKUSJA

6.1 Dostępne dane i zastosowane metody

W dniu 17.06.2014 r. (aktualizacja w dniu 03.09.2014 r.) przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa dotyczącego skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa regorafenibu w terapii nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST) oraz bezpieczeństwa leku w innych chorobach nowotworowych. Przeszukano bazy medyczne MEDLINE, EMBASE oraz Cochrane, strony agencji HTA zrzeszonych w INAHTA oraz strony agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków (URPL, EMA, FDA). W procesie wyszukiwania korzystano również z piśmiennictwa znalezionych artykułów. Poszukiwano badań klinicznych, obserwacyjnych i opisowych spełniających predefiniowane kryteria.

Rozszerzenie analizy bezpieczeństwa regorafenibu o badania leku w populacji pacjentów z innymi nowotworami miało na celu wzmocnienie wniosków poprzez zwiększenie analizowanej populacji.

Przegląd systematyczny przeprowadzono zgodnie z zaleceniami *Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA)* Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wymaganiami do analiz zawartymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku.

Wyszukiwanie, selekcja oraz ocena jakości badań były prowadzone niezależnie przez dwie osoby. Wyekstrahowane dane zostały poddane syntezie jakościowej, a następnie ilościowej.

6.2 Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych

6.2.1 Metodologia zakwalifikowanych badań

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 8 badań spełniających kryteria kwalifikacji do przeglądu. Wśród zakwalifikowanych badań 2 dotyczyły populacji pacjentów z GIST: randomizowane, kontrolowane placebo badanie fazy III Demetri 2013 (GRID)⁷ oraz badanie II fazy bez grupy kontrolnej George 2012⁸. Ponadto odnaleziono 6 badań regorafenibu przeprowadzonych w populacji pacjentów z innymi typami nowotworów, w tym: 1 badanie randomizowane fazy III, 2 niekontrolowane badania kliniczne II fazy oraz 3 badania obserwacyjne – serie przypadków.

W badaniach Demetri 2013 oraz George 2012 populację stanowili pacjenci z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego, u których doszło do progresji lub nietolerancji poprzedniego leczenia imatynibem i sunitynibem. Stan sprawności pacjentów w skali ECOG w powyższych badaniach musiał być

nie gorszy niż 1. W badaniach stanowiących dodatkowe źródło danych o bezpieczeństwie regorafenibu populację stanowili pacjenci z m.in.: rakiem jelita grubego, rakiem wątrobokomórkowym, rakiem nerkowokomórkowym. Stan sprawności pacjentów w powyższych badaniach musiał być nie gorszy od 1, a w części badań nie gorszy niż 2 w skali ECOG.

We wszystkich włączonych badaniach początkowa dawka regorafenibu wynosiła 160 mg/dzień w schemacie 3/1 (3 tygodnie leczenia i 1 tydzień przerwy). Dawka regorafenibu we wszystkich badaniach mogła ulec modyfikacji w zależności od obserwowanego toksycznego efektu leku. W badaniach randomizowanych pacjenci oprócz regorafenibu otrzymywali również najlepsze leczenie podtrzymujące (ang. *best supportive care*, BCS). Średni czas przyjmowania leku różnił się pomiędzy poszczególnymi badaniami.

6.2.2 Skuteczność regorafenibu w terapii GIST

6.2.2.1 Wyniki badania randomizowanego III fazy Demetri 2013 (GRID)

Skuteczność regorafenibu w porównaniu z placebo oceniono na podstawie wyników randomizowanego badania klinicznego III fazy Demetri 2013 (N=199). Analiza dostępnych danych wykazała istotną przewagę badanego leku nad placebo pod względem:

- wydłużenia przeżycia bez progresji:
 - mediana 4,8 miesiąca w porównaniu do 0,9 miesiąca (HR=0,27; 95%CI: 0,19; 0,39; p<0,0001) - analiza centralna zaślepiona,
 - mediana 7,4 miesiąca w porównaniu do 1,7 miesiąca (HR=0,22; 95%CI: 0,14 - 0,35; p<0,0001) - analiza badaczy,
- wydłużenia czasu do progresji: mediana 165 dni w porównaniu do 28 dni (HR=0,25; 95%CI: 0,17; 0,36; p<0,000001),
- odsetka chorych ze stabilizacją choroby: 71,4% w porównaniu do 33,3% (RR=2,14; 95%CI: 1,50; 3,06; p<0,0001; RD=0,38; 95%CI: 0,24; 0,52; p<0,00001),
- odsetka chorych z kontrolą choroby (CR + PR + SD≥12 tyg.): 52,6% w porównaniu do 9,1% (RR=5,79; 95%CI: 2,65; 12,63; p<0,0001; RD=0,44; 95%CI: 0,33; 0,55; p<0,00001).

Podczas badania nie wykazano znamienych różnic między grupami pod względem odsetka pacjentów z częściową odpowiedzią na leczenie oraz odsetka pacjentów z obiektywną odpowiedzią na leczenie. Mediana całkowitego przeżycia w momencie publikacji danych nie została osiągnięta zarówno w grupie regorafenibu jak i w grupie placebo. Do momentu publikacji danych w badaniu zmarło 29 (22%) chorych przyjmujących regorafenib oraz 17 (26%) przyjmujących placebo (HR=0,77; 95%CI: 0,42; 1,41).

Analiza autorów badania Demetri 2013 dla subpopulacji biorących udział w badaniu wykazała znaczny korzystny efekt regorafenibu we wszystkich analizowanych podgrupach, za wyjątkiem grupy chorych przyjmujących imatynib krócej niż 6 miesięcy. Naj-

większą korzyść przynosiło leczenie w grupie chorych, którzy przyjmowali regorafenib w trzeciej linii leczenia, u chorych powyżej 65 roku życia oraz u chorych przyjmujących imatynib przynajmniej 18 miesięcy.

6.2.2.2 Dodatkowe dowody o skuteczności regorafenibu w terapii GIST

Dodatkowe dane na temat skuteczności regorafenibu w terapii zaawansowanych nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego po terapii imatynibem i sunitynibem zaczerpnięto z niekontrolowanego badania fazy II George 2012 (N=33). Korzyść kliniczną (CR +PR + SD \geq 16 tyg.) z leczenia regorafenibem odnotowano u 78,8% chorych w badaniu, a częściową odpowiedź na leczenie u 12,1% chorych. Odsetek chorych, u których osiągnięto stabilizację choroby powyżej 16 tygodni był równy 66,7%. Mediana czasu przeżycia bez progresji choroby wyniosła 10 miesięcy.

6.2.3 Bezpieczeństwo regorafenibu

6.2.3.1 Analiza danych z randomizowanego badania III fazy Demetri 2013 (GRID)

Analiza bezpieczeństwa regorafenibu w populacji pacjentów z GIST (N=198) wykazała większe ryzyko wystąpienia w trakcie przyjmowania regorafenibu w porównaniu z placebo (bez podziału na stopnie nasilenia):

- zdarzeń niepożądanych (RR=1,44; 95%CI: 1,22; 1,71; p<0,0001; RD=0,30; 95%CI: 0,19; 0,42; p<0,00001),
- zespołu ręka-stopa (RR=1,44; 95%CI: 1,22; 1,71; p<0,00001; RD=0,42; 95%CI: 0,31; 0,54; p<0,00001),
- nadciśnienia tętniczego (RR=7,75; 95%CI: 1,91; 31,40; p=0,0002; RD=0,32; 95%CI: 0,19; 0,44; p<0,00001),
- biegunki (RR=8,83; 95%CI: 2,87; 27,21; p=0,0001; RD=0,36; 95%CI: 0,26; 0,45; p<0,00001),
- zapalenia śluzówki jamy ustnej (RR=5,00; 95%CI: 2,09; 11,94; p=0,0003; RD=0,30; 95%CI: 0,26; 0,35; p<0,00001),
- łysienia (RR=15,50; 95%CI: 2,16; 111,07; p=0,006; RD=0,22; 95%CI: 0,20; 0,24; p<0,00001),
- chrypy (RR=4,83; 95%CI: 1,53; 15,29; p=0,007; RD=0,17; 95%CI: 0,09; 0,26; p<0,0001),
- anoreksji (RR=2,70; 95%CI: 1,09; 6,69; p=0,03; RD=0,13; 95%CI: 0,07; 0,19; p<0,0001),
- wysypki (RR=6,00; 95%CI: 1,46; 24,62; p=0,01; RD=0,15; 95%CI: 0,07; 0,23; p<0,0001).

6.2.3.2 Analiza danych z badań randomizowanych fazy III

Rozszerzona analiza bezpieczeństwa regorafenibu w porównaniu z placebo została przeprowadzona na podstawie wyników 2 badań randomizowanych fazy III (N=951): Demetri 2013 (GRID) dotyczącego GIST oraz Grothey 2013 (CORRECT) dotyczącego CRC. Metaanaliza danych wykazała większe ryzyko wystąpienia w trakcie terapii regorafenibem w porównaniu z placebo (bez podziału na stopnie wg NCI-CTCAE):

- wszystkich zdarzeń niepożądanych (RR=1,51; 95%CI: 1,38; 1,65; $p<0,00001$; RD=0,32; 95%CI: 0,26; 0,37; $p<0,00001$)
- zespołu ręka-stopa (RR=5,53; 95%CI: 3,85; 7,94; $p<0,00001$; RD=0,40; 95%CI: 0,35; 0,45; $p<0,00001$),
- nadciśnienia tętniczego (RR=3,93; 95%CI: 2,69; 5,76; $p<0,00001$; RD=0,25; 95%CI: 0,16; 0,35; $p<0,00001$),
- biegunki (RR=4,67; 95%CI: 3,13; 6,96; $p<0,00001$; RD=0,30; 95%CI: 0,20; 0,39; $p<0,00001$),
- zmęczenia (RR=1,63; 95%CI: 1,34; 1,99; $p<0,00001$; RD=0,18; 95%CI: 0,11; 0,24; $p<0,00001$),
- zapalenia śluzówki jamy ustnej (RR=6,70; 95%CI: 3,96; 11,33; $p<0,00001$; RD=0,25; 95%CI: 0,21; 0,29; $p<0,00001$),
- łysienia (RR=16,86; 95%CI: 4,17; 68,14; $p<0,0001$),
- anoreksji (RR=2,06; 95%CI: 1,52; 2,77; $p<0,00001$; RD=0,15; 95%CI: 0,09; 0,20; $p<0,00001$),
- wysypki/łuszczenia skóry (RR=6,48; 95%CI: 3,66; 11,48; $p<0,00001$; RD=0,19; 95%CI: 0,13; 0,26; $p<0,00001$),
- zaparcie (RR=1,95; 95%CI: 1,15; 3,33; $p=0,01$; RD=0,05; 95%CI: 0,01; 0,08; $p=0,005$),
- zmian głosu (RR=5,09; 95%CI: 3,10; 8,34; $p<0,00001$).

Ponadto analiza zdarzeń niepożądanych o co najmniej 3 stopniu nasilenia wg NCI-CTCAE wykazała większe ryzyko wystąpienia podczas stosowania regorafenibu w porównaniu z placebo:

- zdarzeń niepożądanych (RR=4,03; 95%CI: 3,03; 5,34; $p<0,00001$; RD=0,42; 95%CI: 0,36; 0,47; $p<0,00001$),
- zespołu ręka-stopa (RR=36,89; 95%CI: 7,41; 183,72; $p<0,0001$; RD=0,17; 95%CI: 0,14; 0,20; $p<0,00001$),
- nadciśnienia tętniczego (RR=8,43; 95%CI: 3,11; 22,81; $p<0,0001$),
- biegunki (RR=8,59; 95%CI: 2,42; 30,56; $p<0,00009$; RD=0,06; 95%CI: 0,04; 0,08; $p<0,00001$),
- zmęczenia (RR=2,00; 95%CI: 1,10; 3,66; $p=0,02$; RD=0,04; 95%CI: 0,01; 0,07; $p=0,008$),

- wysypki/łuszczenia skóry (RR=16,71; 95%CI: 2,30; 121,58; p=0,005; RD=0,04; 95%CI: 0,01; 0,08; p=0,02).

W badaniu wykazano, że zdarzenia niepożądane w większości mogą zostać złagodzone bez konieczności przerywania leczenia regorafenibem, a jedynie zmniejszeniem dawki leku.

6.2.3.3 Analiza danych z wszystkich włączonych badań

Częstości występowania zdarzeń niepożądanych podczas stosowania regorafenibu w populacji pacjentów z chorobami nowotworowymi oszacowano na podstawie 8 odnalezionych badań (N=815). W 2 badaniach wzięli udział chorzy na nowotwory podścieliska układu pokarmowego. W pozostałych badaniach populację stanowili pacjenci z nowotworami: jelita grubego, nerki, wątroby oraz nowotworami litymi.

Przeprowadzona analiza danych wykazała, że podczas terapii regorafenibem najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi (wszystkie stopnie nasilenia wg skali NCI-CTCAE) były: zespół ręka-stopa (8 badań, 62%), bieguna (8 badań, 48%), zmęczenie (8 badań, 48%) oraz nadciśnienie tętnicze (8 badań, 37%). Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem wyniosła 95% (8 badań).

Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi o co najmniej 3 stopniu nasilenia u chorych przyjmujących regorafenib były: zespół ręka-stopa (8 badań, 19%), nadciśnienie tętnicze (7 badań, 13,73%), zmęczenie (7 badań, 8,4%) oraz biegunka (7 badań, 7,02%). Pozostałe zdarzenia niepożądane o stopniu nasilenia ≥ 3 wg skali NCI-CTCAE występowały z częstością poniżej 6%.

6.3 Informacje na temat bezpieczeństwa regorafenibu pochodzące ze stron internetowych URPL, EMA, FDA

W celu pełnej oceny bezpieczeństwa regorafenibu przeszukano strony Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA).

Europejska Agencja Leków umieściła lek Stivarga® na liście leków dodatkowo monitorowanych, co spowodowane jest małą liczbą dostępnych informacji o leku (produkt leczniczy Stivarga® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 26 sierpnia 2013 r.).^{20,21}

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków ostrzega przed hepatotoksycznością regorafenibu, zalecając monitorowanie czynności wątroby przed i po leczeniu lekiem Stivarga®. Jeżeli dojdzie do toksycznego uszkodzenia wątroby, które objawia się podwyższonymi wartościami w testach czynnościowych wątroby lub potwierdzoną martwicą komórek wątrobowych zalecane jest przerwanie terapii regorafenibem. Następnie należy ograniczyć lub zakończyć przyjmowanie leku jeżeli doszło do toksycznego uszkodzenia

wątroby. Modyfikacja dawki zależy od stopnia nasilenia oraz czasu trwania niekorzystnego efektu.²²

Na stronie internetowej leku Stivarga® odnaleziono ostrzeżenie o możliwości uszkodzenia wątroby podczas stosowania leku. Zalecane jest monitorowanie czynności wątroby przed i w trakcie przyjmowania leku. W razie wystąpienia zażółcenia skóry lub białek oczu, nudności, wymiotów, ciemnego zabarwienia moczu lub zaburzeń snu chory przyjmujący lek powinien zgłosić się do lekarza.²³

6.4 Wyniki końcowe z przeglądu badań wtórnych

W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono 3 przeglądy systematyczne (Belum 2013, Wang 2014, Zhang 2014) dotyczące bezpieczeństwa stosowania regorafenibu.

Celem badania wtórnego Belum 2013 było oszacowanie ryzyka oraz częstości występowania zespołu ręka-stopa u pacjentów z chorobami nowotworowymi leczonych regorafenibem, natomiast w badaniu Wang 2014 celem było oszacowania powyższych parametrów dla nadciśnienia tętniczego. W badaniu wtórnym Zhang 2014 analizowano częstość oraz ryzyko występowania białkomoczu u pacjentów z chorobami nowotworowymi leczonych inhibitorami kinazy receptora naczyniowego czynnika wzrostu śródbłonna (IK-VEGFR), w tym regorafenibem.

W powyższych publikacjach na podstawie metaanalizy 2 badań wykazano statystycznie istotnie większe ryzyko wystąpienia zespołu ręka-stopa oraz nadciśnienia tętniczego, zarówno we wszystkich stopniach nasilenia łącznie jak i w ciężkich stopniach nasilenia (od 3 do 5), podczas stosowania regorafenibu w porównaniu z placebo (Belum 2013, Wang 2014). W badaniu Zhang 2014 na podstawie jednego badania RCT wykazano statystycznie istotnie większe ryzyko wystąpienia białkomoczu podczas stosowania regorafenibu we wszystkich stopniach nasilenia łącznie, ale nie wyłącznie w ciężkich stopniach nasilenia.

Częstość występowania zespołu ręka-stopa (wszystkie stopnie nasilenia) oszacowana w badaniu Belum 2013 na podstawie wyników 5 badań wyniosła 60,5%, natomiast częstość występowania zespołu ręka-stopa w stopniach ciężkich wyniosła 20,4%. Częstość występowania nadciśnienia tętniczego (wszystkie stopnie nasilenia) oszacowana na podstawie 5 badań w badaniu Wang 2014 wyniosła 44%, a częstość występowania nadciśnienia tętniczego w stopniach ciężkich wyniosła 12,5%. W badaniu wtórnym Zhang 2014 na podstawie jednego badania RCT wykazano częstość występowania białkomoczu (bez względu na stopień nasilenia) podczas stosowania regorafenibu na poziomie 7,0%, a częstość występowania białkomoczu w stopniach ciężkich na poziomie 1,4%.

Autorzy powyższych badań są zgodni, że częstości oraz ryzyka występowania powyższych zdarzeń niepożądanych związanych z terapią regorafenibem mogą się różnić w zależności od typu nowotworu. W populacji pacjentów z GIST wykazano największą czę-

stość występowania nadciśnienia tętniczego we wszystkich stopniach nasilenia łącznie (56,1%; metaanaliza 2 badań).

7 WNIOSKI

Wyniki przeprowadzonej analizy wskazują na skuteczność regorafenibu w leczeniu pacjentów z przerzutowymi i/lub nieoperacyjnymi GIST, u których doszło do progresji choroby, pomimo wcześniejszej terapii imatynibem i sunitynibem. W randomizowanym badaniu klinicznym III fazy Demetri 2013 (GRID) stosowanie regorafenibu z BSC statystycznie istotnie poprawiło przeżycie bez progresji choroby w porównaniu z placebo + BSC. Mediana przeżycia bez progresji w grupie regorafenibu była ponad 5-krotnie dłuższa niż w grupie placebo, a stosowanie leku spowodowało zmniejszenie względnego ryzyka wystąpienia progresji lub zgonu o 73%.

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że stosowanie regorafenibu w porównaniu z placebo zwiększa ryzyko wystąpienia zespołu ręka-stopą, nadciśnienia tętniczego, biegunki i zmęczenia zarówno we wszystkich stopniach nasilenia łącznie jak i w co najmniej 3 stopniu nasilenia. Warto jednak nadmienić, że w badaniach RCT większa częstość występowania zdarzeń niepożądanych podczas terapii regorafenibem w porównaniu z terapią placebo nie spowodowała częstszego przerywania terapii regorafenibem z powodu zdarzeń niepożądanych. Świadczy to o możliwości kontrolowania działań niepożądanych regorafenibu w większości przypadków bez konieczności przerywania leczenia, a jedynie za pomocą modyfikacji dawki leku.

8 ANEKS

8.1 Strategie wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa regorafenibu

Wyszukiwanie badań pierwotnych i wtórnych regorafenibu zaktualizowano w dniu 03.09.2014 r. Wyszukiwanie dotyczyło okresu od 1. maja do 3. września 2014 roku. Odnaleziono dwa badania wtórne, które opisano w niniejszym dokumencie.

Tab. 25. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa regorafenibu przeprowadzona w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 17.06.2014 r.

1.	"regorafenib"[Supplementary Concept]	129
2.	"regorafenib"[tw]	129
3.	"4-(4-(((4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl)carbamoyl)amino)-3-fluorophenoxy)-n-methylpyridine-2-carboxamide"[tw]	0
4.	"BAY 73-4506"[tw]	12
5.	"BAY73-4506"[tw]	0
6.	"BAY-73-4506"[tw]	12
7.	"Stivarga"[tw]	9
8.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	132

Tab. 26. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa regorafenibu przeprowadzona w bazie EMBASE na dzień 17.06.2014 r.

1.	'regorafenib'/syn	549
2.	'regorafenib'/exp	545
3.	'4-(4-(((4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl)carbamoyl)amino)-3-fluorophenoxy)-n-methylpyridine-2-carboxamide'/exp	530
4.	'BAY 73-4506'/exp	537
5.	'BAY73-4506'/exp	530
6.	'BAY-73-4506'/exp	537
7.	'Stivarga'/exp	530
8.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	549
9.	#8 AND [embase]/lim	540

Tab. 27. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa regorafenibu przeprowadzona w bazie Cochrane na dzień 17.06.2014 r.

1.	(regorafenib):ti,ab,kw	9
2.	(4-(4-(((4-chloro-3-(trifluorometyl)phenyl)carb amoyl)amino)-3-fluorophenoxy)-n-methylpyridine-2-carboxamide):ti,ab,kw	0
3.	(BAY 73-4506):ti,ab,kw	0
4.	(BAY73-4506):ti,ab,kw	0
5.	(BAY-73-4506):ti,ab,kw	0
6.	(Stivarga):ti,ab,kw	1
7.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	9

8.2 Lista badań pierwotnych regorafenibu zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego

Badanie (wskazanie)	Przypis piśmienniczy	Podtyp badania*
Badania przeprowadzone w analizowanym wskazaniu		
Demetri 2013 (GIST)	Demetri GD, Reichardt P, Kang YK, Blay JY, Rutkowski P, Gelderblom H, Hohenberger P, Leahy M, von Mehren M, Joensuu H, Badalamenti G, Blackstein M, Le Cesne A, Schöffski P, Maki RG, Bauer S, Nguyen BB, Xu J, Nishida T, Chung J, Kappeler C, Kuss I, Laurent D, Casali PG; GRID studyinvestigators. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. <i>Lancet</i> . 2013;381:295-302.	IIA
George 2012 (GIST)	George S, Wang Q, Heinrich MC, Corless CL, Zhu M, Butrynski JE, Morgan JA, Wagner AJ, Choy E, Tap WD, Yap JT, Van den Abbeele AD, Manola JB, Solomon SM, Fletcher JA, von MM, Demetri GD: Efficacy and safety of regorafenib in patients with metastatic and/or unresectable GI stromal tumor after failure of imatinib and sunitinib: A multicenter phase II trial. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2012;30:2401-2407.	IIC
Badania przeprowadzone w innych wskazaniach		
Grothey 2013 (CRC)	Grothey A, van CE, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, Humblet Y, Bouche O, Mineur L, Barone C, Adenis A, Tabernero J, Yoshino T, Lenz HJ, Goldberg RM, Sargent DJ, Cihon F, Cupit L, Wagner A, Laurent D: Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. <i>Lancet</i> 2013;381:303-312.	IIA

Badanie (wskazanie)	Przypis piśmienniczy	Podtyp badania*
Bruix 2013 (HCC)	Bruix J, Tak W-Y, Gasbarrini A, Santoro A, Colombo M, Lim H-Y, Mazzaferro V, Wiest R, Reig M, Wagner A, Bolondi L: Regorafenib as second-line therapy for intermediate or advanced hepatocellular carcinoma: Multicentre, open-label, phase II safety study. <i>European Journal of Cancer</i> 2013;49:3412-3419.	IIC
Eisen 2012 (RCC)	Eisen T, Joensuu H, Nathan PD, Harper PG, Wojtukiewicz MZ, Nicholson S, Bahl A, Tomczak P, Pyrhonen S, Fife K, Bono P, Boxall J, Wagner A, Jeffers M, Lin T, Quinn DI. Regorafenib for patients with previously untreated metastatic or unresectable renal-cell carcinoma: a single-group phase 2 trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2012 Oct;13(10):1055-62.	IIC
Strumberg 2012 (CRC)	Strumberg D, Scheulen ME, Schultheis B, Richly H, Frost A, Buchert M, Christensen O, Jeffers M, Heinig R, Boix O, Mross K: Regorafenib (BAY 73-4506) in advanced colorectal cancer: a phase I study. <i>Br J Cancer</i> 2012;106:1722-1727.	IVA
Mross 2012 (PWO)	Mross K, Frost A, Steinbild S, Hedbom S, Büchert M, Fasol U, Unger C, Krätzschar J, Heinig R, Boix O, Christensen O. A phase I dose-escalation study of regorafenib (BAY 73-4506), an inhibitor of oncogenic, angiogenic, and stromal kinases, in patients with advanced solid tumors. <i>Clin Cancer Res.</i> 2012 ,18(9):2658-67.	IVA
Sunakawa 2014 (PWO)	Sunakawa Y, Furuse J, Okusaka T, Ikeda M, Nagashima F, Ueno H, Mitsunaga S, Hashizume K, Ito Y, Sasaki Y: Regorafenib in Japanese patients with solid tumors: phase I study of safety, efficacy, and pharmacokinetics. <i>Invest New Drugs</i> 2014;32:104-112.	IVA

8.3 Lista badań wtórnych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego

Badanie	Przypis piśmienniczy	Podtyp badania*
Belum 2013	Belum VR, Wu S, Lacouture ME: Risk of hand-foot skin reaction with the novel multikinase inhibitor regorafenib: a meta-analysis. <i>Invest New Drugs</i> 2013;31:1078-1086.	IA
Odnalezione podczas aktualizacji wyszukiwania		
Wang 2014	Wang Z, Xu J, Nie W, Huang G, Tang J, Guan X. Risk of hypertension with regorafenib in cancer patients: a systematic review and meta-analysis (Provisional abstract). <i>European Journal of Clinical Pharmacology</i> 2014;70:225-231.	IA
Zhang 2016	Zhang Z-F, Wang T, Liu L-H, Guo H-Q. Risks of proteinuria associated with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in cancer patients: A systematic review and meta-analysis. <i>PLoS ONE</i> 2014;9.	IA
*wg Klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, Wytyczne Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych, Tab. 3		

8.4 Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych i wtórnych wraz z powodem odrzucenia

Badanie	Przyczyna odrzucenia
Badania wtórne	
Iacovelli 2014 ²⁴	metaanalizy przedstawione dla wszystkich inhibitorów kinazy tyrozynowej

8.5 Rozmieszczenie pacjentów podczas badania Demetri 2013

	Regorafenib, n (%)	Placebo, n (%)	Wszyscy, n (%)
zgłoszeni pacjenci			240 (100,0)
nie spełnili wymagań			41 (17,1)
<u>pacjenci zrandomizowani</u>	<u>133 (100%)</u>	<u>66 (100%)</u>	<u>199 (82,9%)</u>
nie otrzymali leczenia	1 (0,8%)	0	1 (0,4%)
rozpoczęli fazę zaślepioną	132 (99,2%)	66 (100%)	198 (82,5%)
zrezygnowali w trakcie fazy zaślepionej	38 (28,6%)	7 (10,6%)	45 (18,8%)
ukończyli fazę zaślepioną	53 (39,8%)	3 (4,5%)	56 (23,3%)
rozpoczęli fazę obserwacyjną	41 (30,8%)	56 (84,8%)	97 (40,4%)
zrezygnowali w trakcie fazy otwartej	17 (12,8%)	23 (34,8%)	40 (16,7%)
ukończyli fazę otwartą	24 (18,0%)	33 (50,0%)	57 (23,8%)
otrzymywali regorafenib w momencie zakończenia obserwacji	77	33	110

8.6 Powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych

Powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE) wersja 4.0 opracowane przez NCI stanowią opisową terminologię, która może być stosowana do raportowania zdarzeń niepożądanych (ang. adverse events, AE). Każde zdarzenie niepożądane zawarte w CTCAE ma przypisaną definicję oraz 5-stopniową skalę nasilenia zdarzenia.²⁵

Zgodnie z NCI-CTCAE wersja 4.0 poszczególne stopnie nasilenia zdarzenia niepożądanego określone są w następujący sposób:

- stopień 1 łagodne zdarzenie niepożądane; brak objawów lub łagodne objawy kliniczne; wskazana wyłącznie obserwacja kliniczna lub diagnostyczna; nie rekomendowana interwencja medyczna;
- stopień 2 umiarkowane nasilenie zdarzenia niepożądanego; wskazana minimalna, lokalna i nieinwazyjna interwencja medyczna; zdarzenie ograniczające codzienną aktywność taką jak: przygotowywanie posiłków; zakupy; używanie telefonu itd.;
- stopień 3 poważne lub istotne medycznie zdarzenie niepożądane, ale bezpośrednio niezagrażające życiu; wskazana hospitalizacja lub wydłużenie hospitalizacji; zdarzenie niepożądane powodujące niepełnosprawność; ograniczające samodzielną kąpiel, ubieranie bądź rozbieranie się; samodzielne jedzenie; korzystanie z toalety;
- stopień 4 zdarzenie niepożądane zagrażające życiu; wskazana natychmiastowa interwencja medyczna;
- stopień 5 zgon z powodu zdarzenia niepożądanego.

8.7 Formularz ekstrakcji danych z randomizowanego badania klinicznego spełniającego kryteria kwalifikacji do przeglądu (forma elektroniczna zaimplementowana w arkuszu Microsoft Excel)

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	Metoda badania	Uwagi

Badanie	Metoda randomizacji	Skala Jadad				Podobieństwo grup w momencie randomizacji	Podtyp badania wg Wytucznych AOTM	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora	Uwagi
		Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad						

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe

Parametr	Badanie	
	Interwencja 1	Interwencja 2

Punkt końcowy	Interwencja 1			Interwencja 2			HR (95% CI)
	zmiana	zakres	N	zmiana	zakres	N	

Punkt końcowy	Interwencja 1			Interwencja 2			p	RR (95% CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			

Zdarzenie niepożądane	Interwencja 1			Interwencja 2			p	RR (95% CI)	RD (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
ogółem									
stopień ≥ 3									
ogółem									
stopień ≥ 3									

8.8 Formularz ekstrakcji danych z badań stanowiących dodatkowe źródło danych o skuteczności i bezpieczeństwie regorafenibu (forma elektroniczna zaimplementowana w arkuszu Microsoft Excel)

Badanie	Populacja	Liczba populacji (N)	Interwencja, dawka (zakres)	Czas obserwacji	Opis tek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	Opis procedury przypisania pacjentów do leczenia regorafenibem	Metoda badania	Analiza wyników w grupie włączonej do badania/ typ analizy	Udział sponsora

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe

Badanie	Interwencja	Wiek, mediana; lata	Płeć		Stan sprawności wg ECOG, n (%)			Linie leczenia, n(%)				
			Mężczyźni, n (%)	Kobiety, n (%)	0	1	2	1	2	3	≥4	

Punkt końcowy/ Zdarzenie niepożądane	n	N	%

8.9 Ocena jakości badania klinicznego wg Jadad i wsp.

Po przeczytaniu danego artykułu należy odpowiedzieć na następujące pytania:

- Pytanie 1: Czy praca opisywana jest jako randomizowana?
- Pytanie 2: Czy praca opisywana jest jako badanie z podwójnie ślepą próbą?
- Pytanie 3: Czy w pracy znajduje się opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania?

Za odpowiedź „tak” na poszczególne pytanie dodać 1 punkt.

Za odpowiedź „nie” na poszczególne pytanie dodać 0 punktu.

Nie ma pośrednich ocen.

Dodać 1 punkt, jeśli:

- Dla pytania 1: opisano metodę randomizacji i była ona właściwa i/lub
- Dla pytania 2: opisano metodę zaślepienia badania i była ona właściwa.

Odjąć 1 punkt, jeśli:

- Dla pytania 1: opisano metodę randomizacji, lecz nie była ona właściwa i/lub
- Dla pytania 2: badanie było określone jako badanie z podwójnie ślepą próbą, lecz metoda zaślepienia badania była niewłaściwa.

Opracowano na podstawie Jadad 1996.²

8.10 Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.)

Wymaganie	Rozdział/Tabela
§ 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Data wyszukiwania publikacji pierwotnych: 17.06.2014.
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:	
opis problemu zdrowotnego	Zawarte w Analizie problemu decyzyjnego. ¹
opis technologii opcjonalnych	Zawarte w Analizie problemu decyzyjnego. ¹

Wymaganie	Rozdział/ Tabela
przeгляд systematyczny badań pierwotnych	Strategia wyszukiwania badań w rozdziałach: 3.1, 8.1. Wyniki wyszukiwania badań w rozdziale 4.2.
kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Rozdział 3.2.
wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Rozdział 4.1.
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:	
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Rozdział 4.2.1.
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Rozdział 4.2.1.
§ 4.3 Przegląd zawiera:	
porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	W związku z tym, iż sorafenib – jedyny lek refundowany w Polsce w III linii terapii GIST – nie jest dobrym komparatorem regorafenibu w ramach analiz HTA, komparatorem dla oceniającej interwencji będzie placebo oraz najlepsza dostępna terapia podtrzymująca (ang. <i>best supportive care</i> , BSC). W aktualnych wytycznych praktyki klinicznej, w III linii leczenia GIST lekiem rekomendowanym jest regorafenib.
wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Rozdział 4.2.1, 4.2.2, 8.2
opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Aneks 8.1.
opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Ryc. 1.
charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Rozdział 4.2.1, 4.2.2, 4.2.3, 4.2.4.
zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	Rozdział 4.2.5, 4.2.6
informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Rozdział 6.3
§ 4.4 Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	W ramach analiz HTA, komparatorem dla oceniającej interwencji będzie placebo oraz najlepsza dostępna terapia podtrzymująca (ang. <i>best supportive care</i> , BSC).

SPIS TABEL

Tab. 1. Cel analizy z wyszczególnieniem PICO.....	18
Tab. 2. Kryteria selekcji randomizowanych badań klinicznych regorafenibu do przeglądu systematycznego.....	21
Tab. 3. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytocznych Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTM 2009.....	22
Tab. 4. Zestawienie wyników i wniosków z odnalezionych opracowań wtórnych – przeglądów systematycznych i metaanaliz - dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa regorafenibu.....	27
Tab. 5. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego zakwalifikowanego do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa regorafenibu w nowotworach podścieliskowych przewodu pokarmowego.....	35
Tab. 6. Ocena jakości randomizowanego badania klinicznego zakwalifikowanego do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa regorafenibu w nowotworach podścieliskowych przewodu pokarmowego; według skali Jadad oraz zdefiniowanych dodatkowych kryteriów.....	36
Tab. 7. Charakterystyka i ocena jakości badań klinicznych oraz badań obserwacyjnych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego jako dodatkowe źródło danych o skuteczności i bezpieczeństwie regorafenibu w nowotworach podścieliskowych przewodu pokarmowego.....	38
Tab. 8. Kryteria kwalifikacji i wykluczenia w randomizowanym badaniu klinicznym zakwalifikowanym do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa regorafenibu w nowotworach podścieliskowych przewodu pokarmowego.....	41
Tab. 9. Zestawienie podstawowych kryteriów kwalifikacji i wykluczenia z badań zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego jako dodatkowe źródło danych o skuteczności i bezpieczeństwie regorafenibu w nowotworach podścieliskowych przewodu pokarmowego.....	44
Tab. 10. Charakterystyka populacji w randomizowanym badaniu zakwalifikowanym do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa regorafenibu w nowotworach podścieliskowych przewodu pokarmowego.....	48
Tab. 11. Charakterystyka populacji w badaniach dodatkowo zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa regorafenibu.....	49
Tab. 12. Skala sprawności ECOG.....	51
Tab. 13. Zestawienie punktów końcowych badania randomizowanego włączonego do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa regorafenibu w nowotworach podścieliskowych przewodu pokarmowego.....	52
Tab. 14. Zestawienie punktów końcowych w badaniu klinicznym włączonym do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa regorafenibu w nowotworach podścieliskowych przewodu pokarmowego.....	52
Tab. 15. Skala RECIST (<i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i>).....	52
Tab. 16. Porównanie skuteczności regorafenibu z placebo: czas przeżycia bez progresji, czas do progresji choroby oraz czas trwania odpowiedzi na leczenie.....	54
Tab. 17. Porównanie skuteczności regorafenibu z placebo: odpowiedź na leczenie.....	57
Tab. 18. Odpowiedź na leczenie regorafenibem wg skali RECIST.....	58

Tab. 19. Zmiany czasu przeżycia bez progresji.....	59
Tab. 20. Zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu Demetri 2013.....	62
Tab. 21. Porównanie bezpieczeństwa regorafenibu w porównaniu z placebo (wszystkie stopnie ciężkości wg NCI-CTCAE).....	67
Tab. 22. Porównanie bezpieczeństwa regorafenibu w porównaniu z placebo, co najmniej 3 stopień nasilenia (wg skali NCI-CTCAE).....	77
Tab. 23. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych o każdym stopniu ciężkości podczas terapii regorafenibem.....	83
Tab. 24. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych o co najmniej 3 stopniu nasilenia (wg skali NCI-CTCAE) podczas terapii regorafenibem.....	87
Tab. 25. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa regorafenibu przeprowadzona w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 17.06.2014 r.....	111
Tab. 26. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa regorafenibu przeprowadzona w bazie EMBASE na dzień 17.06.2014 r.....	111
Tab. 27. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa regorafenibu przeprowadzona w bazie Cochrane na dzień 17.06.2014 r.....	112

SPIS RYCIN

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i wtórnych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa regorafenibu w nowotworach podścieliskowych przewodu pokarmowego (diagram PRISMA).....	32
Ryc. 2. Krzywe Kaplana - Meiera dotyczące przeżycia bez progresji: A - analiza zaślepionych recenzentów; B - analiza autorów badania (źródło: publikacja Demetri 2013). ⁷	55
Ryc. 3. Analiza przeżycia bez progresji w subpopulacjach badania (źródło: publikacja Demetri 2013). ⁷	56
Ryc. 4. Krzywa Kaplana - Meiera dotyczące przeżycia całkowitego (źródło: publikacja Demetri 2013). ⁷	57
Ryc. 5. Krzywe Kaplana - Meiera: A - przeżycie bez progresji choroby w całej badanej grupie; B - przeżycie bez progresji w zależności od występującej mutacji; C - przeżycie całkowite (źródło: publikacja George 2012). ⁸	59
Ryc. 6. Metaanaliza bezpieczeństwa regorafenibu w porównaniu z placebo: częstość występowania zdarzeń niepożądanych powiązanych z leczeniem. Miara wyniku: ryzyko względne.....	70
Ryc. 7. Metaanaliza bezpieczeństwa regorafenibu w porównaniu z placebo: częstość występowania zdarzeń niepożądanych powiązanych z leczeniem Miara wyniku: różnica ryzyka.....	70
Ryc. 8. Metaanaliza bezpieczeństwa regorafenibu w porównaniu z placebo: częstość występowania zespołu ręka-stopa. Miara wyniku: ryzyko względne.....	70
Ryc. 9. Metaanaliza bezpieczeństwa regorafenibu w porównaniu z placebo: częstość występowania zespołu ręka-stopa. Miara wyniku: różnica ryzyka	70
Ryc. 10. Metaanaliza bezpieczeństwa regorafenibu w porównaniu z placebo: częstość występowania nadciśnienia tętniczego. Miara wyniku: ryzyko względne.	71
Ryc. 11. Metaanaliza bezpieczeństwa regorafenibu w porównaniu z placebo: częstość występowania nadciśnienia tętniczego. Miara wyniku: różnica ryzyka.	71
Ryc. 12. Metaanaliza bezpieczeństwa regorafenibu w porównaniu z placebo: częstość występowania biegunki. Miara wyniku: ryzyko względne.....	71
Ryc. 13. Metaanaliza bezpieczeństwa regorafenibu w porównaniu z placebo: częstość występowania biegunki. Miara wyniku: różnica ryzyka.	71
Ryc. 14. Metaanaliza bezpieczeństwa regorafenibu w porównaniu z placebo: częstość występowania zmęczenia. Miara wyniku: ryzyko względne.	72
Ryc. 15. Metaanaliza bezpieczeństwa regorafenibu w porównaniu z placebo: częstość występowania zmęczenia. Miara wyniku: różnica ryzyka.....	72
Ryc. 16. Metaanaliza bezpieczeństwa regorafenibu w porównaniu z placebo: częstość występowania zapalenia śluzówki jamy ustnej. Miara wyniku: ryzyko względne.....	72
Ryc. 17. Metaanaliza bezpieczeństwa regorafenibu w porównaniu z placebo: częstość występowania zapalenia śluzówki jamy ustnej. Miara wyniku: różnica ryzyka.	72
Ryc. 18. Metaanaliza bezpieczeństwa regorafenibu w porównaniu z placebo: częstość występowania łysienia. Miara wyniku: ryzyko względne.....	73
Ryc. 19. Metaanaliza bezpieczeństwa regorafenibu w porównaniu z placebo: częstość występowania anoreksji. Miara wyniku: ryzyko względne.....	73

Ryc. 20. Metaanaliza bezpieczeństwa regorafenibu w porównaniu z placebo: częstość występowania anoreksji. Miara wyniku: różnica ryzyka.	73
Ryc. 21. Metaanaliza bezpieczeństwa regorafenibu w porównaniu z placebo: częstość występowania wysypki/łuszczenia skóry. Miara wyniku: ryzyko względne.	73
Ryc. 22. Metaanaliza bezpieczeństwa regorafenibu w porównaniu z placebo: częstość występowania wysypki/łuszczenia skóry. Miara wyniku: różnica ryzyka.	74
Ryc. 23. Metaanaliza bezpieczeństwa regorafenibu w porównaniu z placebo: częstość występowania mdłości. Miara wyniku: ryzyko względne.	74
Ryc. 24. Metaanaliza bezpieczeństwa regorafenibu w porównaniu z placebo: częstość występowania zaparć. Miara wyniku: ryzyko względne.	74
Ryc. 25. Metaanaliza bezpieczeństwa regorafenibu w porównaniu z placebo: częstość występowania zaparć. Miara wyniku: różnica ryzyka.	74
Ryc. 26. Metaanaliza bezpieczeństwa regorafenibu w porównaniu z placebo: częstość występowania bólu mięśni. Miara wyniku: ryzyko względne.	75
Ryc. 27. Metaanaliza bezpieczeństwa regorafenibu w porównaniu z placebo: częstość występowania bólu mięśni. Miara wyniku: różnica ryzyka.	75
Ryc. 28. Metaanaliza bezpieczeństwa regorafenibu w porównaniu z placebo: częstość występowania zmian głosu. Miara wyniku: ryzyko względne.	75
Ryc. 29. Metaanaliza bezpieczeństwa regorafenibu w porównaniu z placebo: częstość przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Miara wyniku: ryzyko względne.	75
Ryc. 30. Metaanaliza bezpieczeństwa regorafenibu w porównaniu z placebo: częstość występowania zdarzeń niepożądanych powiązanych z leczeniem o co najmniej 3 stopniu nasilenia. Miara wyniku: ryzyko względne.	79
Ryc. 31. Metaanaliza bezpieczeństwa regorafenibu w porównaniu z placebo: częstość występowania zdarzeń niepożądanych powiązanych z leczeniem o co najmniej 3 stopniu nasilenia. Miara wyniku: różnica ryzyka.	79
Ryc. 32. Metaanaliza bezpieczeństwa regorafenibu w porównaniu z placebo: częstość występowania zespołu ręka-stopa o co najmniej 3 stopniu nasilenia. Miara wyniku: ryzyko względne.	79
Ryc. 33. Metaanaliza bezpieczeństwa regorafenibu w porównaniu z placebo: częstość występowania zespołu ręka-stopa o co najmniej 3 stopniu nasilenia. Miara wyniku: różnica ryzyka.	79
Ryc. 34. Metaanaliza bezpieczeństwa regorafenibu w porównaniu z placebo: częstość występowania nadciśnienia tętniczego o co najmniej 3 stopniu nasilenia. Miara wyniku: ryzyko względne.	80
Ryc. 35. Metaanaliza bezpieczeństwa regorafenibu w porównaniu z placebo: częstość występowania biegunki o co najmniej 3 stopniu nasilenia. Miara wyniku: ryzyko względne.	80
Ryc. 36. Metaanaliza bezpieczeństwa regorafenibu w porównaniu z placebo: częstość występowania biegunki o co najmniej 3 stopniu nasilenia. Miara wyniku: różnica ryzyka.	80
Ryc. 37. Metaanaliza bezpieczeństwa regorafenibu w porównaniu z placebo: częstość występowania zmęczenia o co najmniej 3 stopniu nasilenia. Miara wyniku: ryzyko względne.	80
Ryc. 38. Metaanaliza bezpieczeństwa regorafenibu w porównaniu z placebo: częstość występowania zmęczenia o co najmniej 3 stopniu nasilenia. Miara wyniku: różnica ryzyka.	81
Ryc. 39. Metaanaliza bezpieczeństwa regorafenibu w porównaniu z placebo: częstość występowania zapalenia śluzówki jamy ustnej o co najmniej 3 stopniu nasilenia. Miara wyniku: różnica ryzyka.	81

Ryc 40. Metaanaliza bezpieczeństwa regorafenibu w porównaniu z placebo: częstość występowania wysypki/łuszczenia skóry o co najmniej 3 stopniu nasilenia. Miara wyniku: ryzyko względne.....	81
Ryc 41. Metaanaliza bezpieczeństwa regorafenibu w porównaniu z placebo: częstość występowania wysypki/łuszczenia skóry o co najmniej 3 stopniu nasilenia. Miara wyniku: różnica ryzyka.....	81
Ryc 42. Metaanaliza bezpieczeństwa regorafenibu w porównaniu z placebo: częstość występowania mdłości o co najmniej 3 stopniu nasilenia. Miara wyniku: ryzyko względne.....	82
Ryc 43. Metaanaliza bezpieczeństwa regorafenibu w porównaniu z placebo: częstość występowania bólu mięśni o co najmniej 3 stopniu nasilenia. Miara wyniku: ryzyko względne.....	82
Ryc 44. Metaanaliza bezpieczeństwa regorafenibu: częstość występowania wszystkich zdarzeń niepożądanych; A - wszystkie stopnie nasilenia, B - co najmniej 3 stopień nasilenia ($I^2=81,8\%$) [wg skali NCI-CTCAE].....	90
Ryc 45. Metaanaliza bezpieczeństwa regorafenibu: częstość występowania zespołu rękostopa; A - wszystkie stopnie nasilenia ($I^2=79,6\%$), B - co najmniej 3 stopień nasilenia ($I^2=43,6\%$) [wg skali NCI-CTCAE].....	91
Ryc 46. Metaanaliza bezpieczeństwa regorafenibu: częstość występowania nadciśnienia tętniczego; A - wszystkie stopnie nasilenia ($I^2=77,3\%$), B - co najmniej 3 stopień nasilenia ($I^2=85,5\%$) [wg skali NCI-CTCAE].....	92
Ryc 47. Metaanaliza bezpieczeństwa regorafenibu: częstość występowania biegunki; A - wszystkie stopnie nasilenia ($I^2=81,2\%$), B - co najmniej 3 stopień nasilenia ($I^2=0\%$) [wg skali NCI-CTCAE].....	93
Ryc 48. Metaanaliza bezpieczeństwa regorafenibu: częstość występowania zmęczenia; A - wszystkie stopnie nasilenia ($I^2=72,5\%$), B - co najmniej 3 stopień nasilenia ($I^2=63\%$) [wg skali NCI-CTCAE].....	94
Ryc 49. Metaanaliza bezpieczeństwa regorafenibu: częstość występowania zapalenie śluzówki jamy ustnej; A - wszystkie stopnie nasilenia ($I^2=68,6\%$), B - co najmniej 3 stopień nasilenia ($I^2=0\%$) [wg skali NCI-CTCAE].....	95
Ryc 50. Metaanaliza bezpieczeństwa regorafenibu: częstość występowania łysienia ($I^2=91,7\%$; wszystkie stopnie nasilenia wg skali NCI-CTCAE).....	96
Ryc 51. Metaanaliza bezpieczeństwa regorafenibu: częstość występowania anoreksji ($I^2=37,3\%$; wszystkie stopnie nasilenia wg skali NCI-CTCAE).....	96
Ryc 52. Metaanaliza bezpieczeństwa regorafenibu: częstość występowania wysypki/łuszczenia skóry; A - wszystkie stopnie nasilenia ($I^2=60,9\%$), B - co najmniej 3 stopień nasilenia ($I^2=0\%$) [wg skali NCI-CTCAE].....	97
Ryc 53. Metaanaliza bezpieczeństwa regorafenibu: częstość występowania mdłości; A - wszystkie stopnie nasilenia ($I^2=80\%$), B - co najmniej 3 stopień nasilenia (wg skali NCI-CTCAE).....	98
Ryc 54. Metaanaliza bezpieczeństwa regorafenibu: częstość występowania zaparc ($I^2=82,8\%$; wszystkie stopnie nasilenia wg skali NCI-CTCAE).....	99
Ryc 55. Metaanaliza bezpieczeństwa regorafenibu: częstość występowania zmian głosu ($I^2=79,5\%$; wszystkie stopnie nasilenia wg skali NCI-CTCAE).....	99
Ryc 56. Metaanaliza bezpieczeństwa regorafenibu: częstość występowania bólu mięśni; A - wszystkie stopnie nasilenia ($I^2=91,5\%$), B - co najmniej 3 stopień nasilenia (wg skali NCI-CTCAE).....	100
Ryc 57. Metaanaliza bezpieczeństwa regorafenibu: częstość występowania zgonów spowodowanych leczeniem ($I^2=84,2\%$; wszystkie stopnie nasilenia wg skali NCI-CTCAE).....	101

PIŚMIENNICTWO

- 1 [REDACTED]. Regorafenib (Stivarga®) w nowotworach podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST). Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa 2014.
- 2 Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.
- 3 Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.0. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2008.
- 4 Belum VR, Wu S, Lacouture ME: Risk of hand-foot skin reaction with the novel multikinase inhibitor regorafenib: a meta-analysis. *Invest New Drugs* 2013;31:1078-1086.
- 5 Wang Z, Xu J, Nie W, Huang G, Tang J, Guan X. Risk of hypertension with regorafenib in cancer patients: a systematic review and meta-analysis (Provisional abstract). *European Journal of Clinical Pharmacology* 2014;70:225-231.
- 6 Zhang Z-F, Wang T, Liu L-H, Guo H-Q. Risks of proteinuria associated with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2014;9.
- 7 Demetri GD, Reichardt P, Kang YK, Blay JY, Rutkowski P, Gelderblom H, Hohenberger P, Leahy M, von Mehren M, Joensuu H, Badalamenti G, Blackstein M, Le Cesne A, Schöffski P, Maki RG, Bauer S, Nguyen BB, Xu J, Nishida T, Chung J, Kappeler C, Kuss I, Laurent D, Casali PG; GRID study investigators. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2013;381:295-302.
- 8 George S, Wang Q, Heinrich MC, Corless CL, Zhu M, Butrynski JE, Morgan JA, Wagner AJ, Choy E, Tap WD, Yap JT, Van den Abbeele AD, Manola JB, Solomon SM, Fletcher JA, von MM, Demetri GD: Efficacy and safety of regorafenib in patients with metastatic and/or unresectable GI stromal tumor after failure of imatinib and sunitinib: A multicenter phase II trial. *Journal of Clinical Oncology* 2012;30:2401-2407.
- 9 Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med*. 2009 Jul 21;6(7):e1000100.
- 10 Grothey A, van CE, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, Humblet Y, Bouche O, Mineur L, Barone C, Adenis A, Tabernero J, Yoshino T, Lenz HJ, Goldberg RM, Sargent DJ,

Cihon F, Cupit L, Wagner A, Laurent D: Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013;381:303-312.

¹¹ Bruix J, Tak W-Y, Gasbarrini A, Santoro A, Colombo M, Lim H-Y, Mazzaferro V, Wiest R, Reig M, Wagner A, Bolondi L: Regorafenib as second-line therapy for intermediate or advanced hepatocellular carcinoma: Multicentre, open-label, phase II safety study. *European Journal of Cancer* 2013;49:3412-3419.

¹² Eisen T, Joensuu H, Nathan PD, Harper PG, Wojtukiewicz MZ, Nicholson S, Bahl A, Tomczak P, Pyrhonen S, Fife K, Bono P, Boxall J, Wagner A, Jeffers M, Lin T, Quinn DI. Regorafenib for patients with previously untreated metastatic or unresectable renal-cell carcinoma: a single-group phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2012 Oct;13(10):1055-62.

¹³ Strumberg D, Scheulen ME, Schultheis B, Richly H, Frost A, Buchert M, Christensen O, Jeffers M, Heinig R, Boix O, Mross K: Regorafenib (BAY 73-4506) in advanced colorectal cancer: a phase I study. *Br J Cancer* 2012;106:1722-1727.

¹⁴ Mross K, Frost A, Steinbild S, Hedbom S, Büchert M, Fasol U, Unger C, Krätzschar J, Heinig R, Boix O, Christensen O. A phase I dose-escalation study of regorafenib (BAY 73-4506), an inhibitor of oncogenic, angiogenic, and stromal kinases, in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res.* 2012 ,18(9):2658-67.

¹⁵ Sunakawa Y, Furuse J, Okusaka T, Ikeda M, Nagashima F, Ueno H, Mitsunaga S, Hashizume K, Ito Y, Sasaki Y: Regorafenib in Japanese patients with solid tumors: phase I study of safety, efficacy, and pharmacokinetics. *Invest New Drugs* 2014;32:104-112.

¹⁶ http://www.ecog.org/general/perf_stat.html [dostęp: 15.07.2014]

¹⁷ Szczeklik A (red.): *Choroby wewnętrzne*. Kraków 2013, Wyd. Medycyna Praktyczna: 2190.

¹⁸

<http://www.fda.gov/downloads/drugsGuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidance/UCM071590.pdf> [dostęp: 10.07.2014]

¹⁹ Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009, 45 (2): 228-47.

²⁰

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/04/WC500142453.pdf [dostęp: 11.07.2014]

21

http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/Other/2013/04/WC500142430.pdf [dostęp: 11.07.2014]

²² http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/203085lbl.pdf [dostęp: 11.07.2014]

²³ <http://www.stivarga-us.com/index.html> [dostęp: 11.07.2014]

²⁴ Iacovelli R, Palazzo A, Procopio G, Santoni M, Trenta P, De BA, Mezi S, Cortesi E: Incidence and relative risk of hepatic toxicity in patients treated with anti-angiogenic tyrosine kinase inhibitors for malignancy. *Br J Clin Pharmacol* 2014;77:929-938.

²⁵ http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf [dostęp: 10.07.2014]