

Kolegium Nauk Medycznych
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu

lek. Zuzanna Synowiec

"Próba ustalenia zakresu stężeń terapeutycznych aksytynibu
w oparciu o monitorowanie stężenia leku we krwi
u chorych na raka nerki".

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne

Promotor: prof. dr hab. med. Anna Jabłeczka

Zakład Farmakologii Klinicznej
Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

Poznań, 2021

Pani prof. dr hab. med. Annie Jabłeckiej
za przewodnictwo naukowe oraz cenne rady podczas powstawania pracy
składam najserdeczniejsze podziękowania

SPIS TREŚCI

Wykaz stosowanych skrótów.....	6
1. Wstęp.....	9
1.1. Wprowadzenie.....	9
1.2. Rak nerki.....	11
1.2.1. Epidemiologia.....	11
1.2.2. Metody leczenia.....	11
1.2.2.1. Leczenie miejscowe.....	11
1.2.2.2. Leczenie systemowe.....	12
1.3. Aksytnib.....	13
1.3.1. Mechanizm działania.....	13
1.3.2. Skuteczność aksytnibu w leczeniu raka nerki.....	13
1.3.3. Działania niepożądane aksytnibu.....	15
1.3.4. Dawkowanie aksytnibu.....	15
1.3.5. Farmakokinetyka aksytnibu z uwzględnieniem czynników modyfikujących.....	15
1.3.5.1. Wpływ czynników osobniczych.....	16
1.3.5.2. Wpływ jedzenia.....	16
1.3.5.3. Wpływ inhibitorów pompy protonowej.....	16
1.3.5.4. Wpływ zaburzeń czynności nerek.....	17
1.3.5.5. Wpływ zaburzeń czynności wątroby.....	17
1.3.6. Interakcje.....	18
1.4. Terapia monitorowana.....	19
1.4.1. Definicja i kryteria stosowania.....	19
1.4.2. Metoda.....	21
1.4.3. Terapia monitorowana w onkologii.....	21
1.4.4. Terapeutyczne monitorowanie aksytnibu - aktualny stan wiedzy.....	22
2. Cel pracy.....	24
3. Materiał i metody.....	25

3.1. Informacje ogólne.....	25
3.2. Charakterystyka badanej grupy.....	26
3.3. Przebieg badania.....	27
3.3.1. Dawkowanie leku.....	27
3.3.2. Ocena kliniczna pacjentów.....	28
3.3.2.1. Skuteczność.....	28
3.3.2.2. Toksyczność.....	28
3.3.3. Uzyskiwanie i przechowywanie materiału biologicznego	29
3.4. Metody.....	29
3.4.1. Kryteria oceny skuteczności leczenia.....	29
3.4.1.1. Najlepsza odpowiedź na leczenie.....	30
3.4.1.2. Czas wolny od progresji.....	31
3.4.1.3. Czas przeżycia całkowitego.....	32
3.4.2. Kryteria oceny toksyczności leczenia.....	32
3.4.3. Metodyka oznaczenia stężenia aksytynibu.....	32
3.4.3.1. Metoda analityczna.....	33
3.4.3.2. Przygotowanie próbek do analizy.....	34
3.4.3.3. Parametry rozdziału chromatograficznego.....	34
3.4.3.4. Charakterystyka metody.....	34
3.5. Metody statystyczne.....	35
4. Wyniki.....	36
4.1 Wyniki obserwacji klinicznej.....	36
4.1.1. Charakterystyka badanej grupy.....	36
4.1.2. Skuteczność terapii	38
4.1.2.1. Odpowiedź na leczenie.....	38
4.1.2.2. Czas wolny od progresji.....	39
4.1.2.3. Czas przeżycia całkowitego.....	40
4.1.2.4. Przyczyny zakończenia leczenia.....	41

4.1.2.5. Leczenie kolejnych linii.....	42
4.1.3. Toksyczność terapii	42
4.1.4. Dawkowanie leku	43
4.1.5. Istotne interakcje lekowe.....	44
4.2. Wyniki oznaczeń stężenia aksytynibu w osoczu krwi.....	45
4.2.1. Zmienność międzyosobnicza i wewnątrzosobnicza.....	46
4.2.2. Zależność stężenia aksytynibu, a skuteczność leczenia.....	48
4.2.2.1. Zależność stężenia aksytynibu, a odpowiedź na leczenie.....	49
4.2.2.2. Zależność stężenia aksytynibu, a czas do progresji oraz czas przeżycia całkowitego.....	52
4.2.3. Zależność stężenia aksytynibu, a toksyczność leczenia.....	59
4.2.3.1. Zależność stężenia aksytynibu, a toksyczność ≥ 3 . stopnia	59
4.2.3.2. Zależność stężenia aksytynibu, a parametry laboratoryjne i występujące działania niepożądane.....	60
4.3. Proponowany zakres stężeń terapeutycznych.....	62
5. Omówienie wyników i dyskusja.....	64
5.1. Omówienie i komentarz do wyników w zakresie skuteczności i toksyczności leczenia aksytynibem.....	64
5.2. Komentarz w zakresie znaczenia wartości BP w prowadzeniu terapii aksytynibem.....	66
5.3. Omówienie i komentarz w zakresie uzyskanych wyników stężenia aksytynibu we krwi.....	69
5.3.1. Zależność stężenia aksytynibu, a skuteczność leczenia.....	69
5.3.2. Zakres stężeń dla skuteczności terapii.....	72
5.3.3. Zależność stężenia aksytynibu, a występujące działania niepożądane.....	76
5.3.4. Uwagi do uzyskanych wyników	78
5.4. Komentarz o potencjalnym znaczeniu praktycznym.....	81
6. Wnioski.....	84
7. Streszczenie.....	85
8. Abstract.....	86
9. Literatura.....	89
10. Załącznik.....	96

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

ALT - aminotransferaza alaninowa (ang. alanine transaminase)

aRCC - zaawansowany rak nerkowokomórkowy (ang. advanced renal-cell carcinoma)

AST - aminotransferaza asparaginowa (ang. aspartate transaminase)

AUC - pole powierzchni pod krzywą (ang. area under the curve)

BP - ciśnienie tętnicze (ang. blood pressure)

$C_{\max}$ - stężenie maksymalne (ang. maximum concentration)

$C_{\max}^{ss}$ - stężenie maksymalne w stanie stacjonarnym (ang. steady-state maximum concentration)

$C_{\min}$ - stężenie minimalne (ang. minimum concentration)

$C_{\min}^{ss}$ - stężenie minimalne w stanie stacjonarnym (ang. steady-state minimum concentration)

C_{trough} - stężenie mierzone tuż przed kolejną dawką leku (ang. trough concentration),

ccRCC - jasnokomórkowy rak nerkowokomórkowy (ang. clear-cell renal-cell carcinoma)

CML - przewlekła białaczka szpikowa (ang. chronic myeloid leukemia)

CPIs - inhibitory punktów kontrolnych (ang. checkpoint inhibitors)

CR - całkowita odpowiedź (ang. complete response)

CTCAE - kryteria oceny działań niepożądanych (ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events)

DBP - rozkurczowe ciśnienie tętnicze (ang. diastolic blood pressure)

DCR - wskaźnik kontroli choroby (ang. disease control rate)

ECOG - ang. Eastern Cooperative Oncology Group

eGFR - szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej (ang. estimated glomerular filtration rate)

EMA - Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)

ESMO - Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ang. European Society for Medical Oncology)

FDA - Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)

FIH - badanie I fazy (ang. First in Human)

G - stopień (ang. grade)

HPLC - wysokosprawna chromatografia cieczowa (ang. high-performance liquid chromatography)

IMDC - ang. International Metastatic RCC Database Consortium

INF-alfa - intrferon alfa

IPP - inhibitor pompy protonowej (ang. proton-pump inhibitor)

IS - wzorzec wewnętrzny (ang. internal standard)

KT - tomografia komputerowa (ang. computed tomography)

LLQ - dolna granica oznaczalności (ang. lower limit of quantification)

MR - rezonans magnetyczny (ang. magnetic resonance)

MS - spektrometria mas (ang. mass spectrometry)

MSKCC - ang. Memorial Sloan Kettering Cancer Center

MTD - maksymalna tolerowana dawka (ang. maximum tolerated dose)

mOS - mediana czasu przeżycia całkowitego (ang. median overall survival)

mPFS - mediana czasu przeżycia wolnego od progresji (ang. median progression-free survival)

mTOR - ssaczy szlak rapamycyny (ang. mammalian target of rapamycin)

NCCN - ang. National Comprehensive Cancer Network

NT - nadciśnienie tętnicze

ORR - wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ang. objective response rate)

OS - czas przeżycia całkowitego (ang. overall survival)

OUN - ośrodkowy układ nerwowy

PD - progresja choroby (ang. progression disease)

PDGFR - receptor dla płytkopochodnego czynnika wzrostu (ang. platelet-derived growth factor receptor)

PFS - czas przeżycia wolnego od progresji (ang. progression-free survival)

PR - odpowiedź częściowa (ang. partial response)

Q - kwartył dla stężenia leku

RCC - rak nerkowokomórkowy (ang. renal-cell carcinoma)

RECIST - kryteria oceny odpowiedzi na leczenie w guzach litych (ang. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)

SD - stabilizacja choroby (ang. steable disease)

$t_{1/2}$ - okres biologicznego półtrwania

T_{max} - czas, po którym osiągane jest C_{max}

TDM - terapia monitorowana (ang. therapeutic drug monotoring)

TKIs - inhibitory kinazy tyrozynowej (ang. tyrosine kinase inhibitors)

V_d - objętość dystrybucji (ang. volume of distribution)

VEGFR - receptor dla czynnika wzrostu śródbłónka naczyń (ang. vascular endothelial growth factor receptor)

1. WSTĘP

1.1. Wprowadzenie

Ocena skuteczności terapii ma kluczowe znaczenie w każdej jednostce chorobowej, nie zawsze jednak dostępna jest prosta i bezpośrednia metoda do jej przeprowadzenia. W praktyce klinicznej, najczęściej wykorzystujemy w tym celu badanie przedmiotowe oraz ocenę parametrów laboratoryjnych [1].

W przypadku chorób nowotworowych ocena wyników terapii jest odległa w czasie i dodatkowo wymaga wykonania badań obrazowych, takich jak tomografia komputerowa (KT) czy rezonans magnetyczny (MR). Oceny obrazowej dokonuje się zwykle po 8-12 tygodniach od rozpoczęcia terapii. W początkowym okresie leczenia jedynie stan ogólny chorego może pośrednio wskazywać na efekty terapii, jeśli przed jej rozpoczęciem występowały charakterystyczne objawy związane z chorobą. W przypadku guzów litych, dostępnych do badania palpacyjnego, pośrednio można wnioskować o skuteczności terapii (np. w leczeniu nowotworów piersi) poprzez obserwację zmiany ich wielkości. Ocena surowiczych markerów nowotworowych ma zastosowanie tylko w przypadku nielicznych nowotworów litych i nie jest wystarczającym wskaźnikiem do oceny skuteczności terapii [2]. W leczeniu raka nerki ocena markerów surowiczych nie ma zastosowania. Według aktualnego stanu wiedzy nie opracowano dotąd innych niż badania obrazowe metod oceny skuteczności leczenia przeciwnowotworowego.

Leki przeciwnowotworowe wywołują szereg działań niepożądanych, również zagrażających życiu, a granica pomiędzy ich skutecznością i nadmierną toksycznością często jest trudna do oceny. Spośród grup leków stosowanych w leczeniu zaawansowanego raka nerki największą stanowią inhibitory kinazy tyrozynowej (ang. tyrosine kinase inhibitors, TKIs), w trakcie stosowania których obserwuje się działania niepożądane znacząco wpływające na jakość życia pacjentów tj. zespół ręka-stopa, zmęczenie, biegunka czy zapalenie błony śluzowej jamy ustnej. Stosowana terapia może również być powodem zagrażających życiu stanów, tj. epizody żylne czy tętnicze zakrzepowe i zatorowe (np. zawał serca, zatorowość płucna). W związku z tym ocena toksyczności terapii jest tak samo istotna jak ocena skuteczności, gdyż występowanie działań niepożądanych często jest podstawą do redukcji dawki leku lub decyzji o przerwaniu leczenia [3]. W celu określenia nasilenia działań

niepożądanych opracowano kryteria oceny - Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Niemniej jednak, w części przypadków klinicznych, ocena ta może być obarczona błędem, gdyż oparta jest na badaniu podmiotowym, w tym np. analizie nasilenia zmęczenia czy występowania biegunki [4].

Mimo iż, zgodnie ze współczesnymi standardami, leki z grupy TKIs, w tym aksytynib, stosuje się w ustalonej początkowej dawce, to wśród pacjentów występuje zmienność międzyosobnicza w osiąganym stężeniu leku we krwi [5]. Niesie to za sobą konsekwencje, gdyż różnice w osiągniętych stężeniach mogą być powodem zbyt niskiej ekspozycji na lek i mniejszej skuteczności lub zbyt wysokiej ekspozycji i związanej z tym nadmiernej toksyczności [2].

Terapia monitorowana jest metodą oceny stężenia leku we krwi i takiego dostosowywania dawki, aby warunkowała ona skuteczność terapii przy akceptowalnej toksyczności [1]. Dotychczas ustalono poziomy terapeutyczne w oparciu o stężenie minimalne w stanie stacjonarnym (C_{min}^{ss}) i oceniono przydatność stosowania terapeutycznego monitorowania kilku leków z grupy TKIs, w tym sunitynibu i pazopanibu, stosowanych w leczeniu zaawansowanego raka nerki. Dla aksytynibu, jak dotąd przedstawiono kryteria oparte o pomiar pola pod krzywą (ang. area under the curve, AUC) [6], jednak taka metoda jest obciążająca dla pacjenta i trudna do stosowania w praktyce z uwagi na konieczność kilkakrotnego pobrania krwi w określonych punktach czasowych. Dane na temat wartości zastosowania C_{min}^{ss} w terapii monitorowanej aksytynibu pochodzą jak dotąd jedynie z jednego badania przeprowadzonego w populacji japońskiej na niewielkiej grupie chorych [7].

Obserwacja wielu pacjentów leczonych aksytynibem w Klinice Onkologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu wskazała, że w trakcie farmakoterapii u większości chorych pojawiają się działania niepożądane, a wyniki leczenia w poszczególnych przypadkach mogą znacząco się różnić. Z tego względu podjęto próbę ustalenia zakresu stężeń terapeutycznych aksytynibu w grupie pacjentów leczonych z powodu zaawansowanego raka nerki. Monitorowanie stężenia aksytynibu wydaje się być wartościową metodą mogącą wpłynąć na poprawę skuteczności i bezpieczeństwa terapii z zastosowaniem tego leku.

1.2 Rak nerki

1.2.1. Epidemiologia

Rak nerki stanowi ok. 3% nowotworów występujących wśród osób dorosłych [8]. Nowotwór ten rozpoznaje się w Polsce rocznie u ok. 3100 mężczyzn i 2000 kobiet, a umiera z tego powodu odpowiednio około 1600 i 950 osób [9]. W momencie zdiagnozowania choroby u 55% pacjentów nowotwór jest zaawansowany miejscowo (guz ograniczony do narządu), w około 15% przypadków nowotwór jest w stadium zaawansowania regionalnego (zajęte regionalne węzły chłonne), a u około 30% pacjentów obecne są już przerzuty odległe [8]. U ok. 20-40% pacjentów leczonych pierwotnie radykalnie następuje nawrót choroby w późniejszym czasie [16].

Najczęściej występującym typem histologicznym raka nerki, stanowiącym 80% rozpoznań, jest rak nerkowokomórkowy (ang. renal-cell carcinoma, RCC) [10]. Wśród jego podtypów najczęściej obserwowany jest jasnokomórkowy rak nerkowokomórkowy (ang. clear-cell renal-cell carcinoma, ccRCC), stanowiący około 70% rozpoznań. Inne rzadziej spotykane typy to m. in. rak brodawkowy (10%), chromofobowy (5%), torbielowaty wielokomorowy (<1%), uwarunkowany rodzinie (5%) czy niesklasyfikowany (4%) oraz inne rzadko występujące [11].

Czynniki ryzyka wystąpienia raka nerki obejmują m.in. palenie tytoniu, otyłość, nadciśnienie tętnicze, spożywanie alkoholu czy ekspozycję na czynniki rakotwórcze (tj. azbest, garbniki, metale ciężkie) [8]. Czynniki genetyczne i dziedziczne rzadziej są przyczyną raka nerki. Najczęstszą przyczyną ccRCC związanego z predyspozycją genetyczną jest zespół von Hippel-Lindau [12].

1.2.2. Metody leczenia

1.2.2.1. Leczenie miejscowe

Podstawową metodą leczenia chorych z guzem nerki jest nefrektomia całkowita lub częściowa. Jest to metoda z wyboru u pacjentów z guzem nerki ograniczonym do narządu i bez obecności przerzutów odległych [10].

W leczeniu choroby uogólnionej stosuje się metastazektomię oraz leczenie systemowe. Rola cytoredukcyjnej nefrektomii została oceniona w badaniu 3 fazy CARMENA [13], w którym wykazano, że u pacjentów w IV stopniu klinicznego zaawansowania choroby (obecne przerzuty odległe) rozpoczynanie terapii od leczenia systemowego sunitynibem nie jest gorsze od standardowego postępowania opartego o wykonanie nefrektomii przed rozpoczęciem leczenia systemowego sunitynibem w grupie pacjentów o pośrednim i złym rokowaniu w skali MSKCC (ang. Memorial Sloan Kettering Cancer Center)[13,14]. Niemniej jednak w Polsce przebycie leczenia operacyjnego nadal pozostaje warunkiem koniecznym do rozpoczęcia refundowanej terapii systemowej zgodnie z zapisami programu lekowego, w grupie pacjentów o korzystnym i pośrednim rokowaniu wg kryteriów MSKCC [15].

Radioterapia ma miejsce w leczeniu przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) oraz w leczeniu objawowym przerzutów w układzie kostnym [10].

1.2.2.2. Leczenie systemowe

Rak nerki należy do nowotworów chemioopornych. W ostatnich latach leczenie systemowe zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (ang. advanced renal cell carcinoma, aRCC) ulega dynamicznym zmianom. Obecnie w terapii stosuje się leki należące do różnych grup, w tym:

- inhibitory kinazy tyrozynowej (ang. tyrosine kinase inhibitors, TKIs): sunitynib¹, aksytynib¹, pazopanib¹, kabozantynib¹, tiwozanib, sorafenib¹, lenwatynib w skojarzeniu z inhibitorem mTOR - ewerolimusem;
- inhibitory punktów kontrolnych (ang. checkpoint inhibitors, CPIs) w monoterapii oraz w skojarzeniu: niwolumab¹, niwolumab z ipilimumabem (lek anty-CTLA4), pembrolizumab w skojarzeniu z aksytynibem, awelumab w skojarzeniu z aksytynibem;
- inhibitory ssaczego szlaku rapamycyny (ang. mammalian target of rapamycin, mTOR): ewerolimus¹, temsyrolimus¹ [10, 25, 59].

¹leki refundowane w Polsce

1.3. Aksytynib

1.3.1. Mechanizm działania

Aksytynib (Inlyta®) jest silnym i wysoce selektywnym TKI receptorów dla czynnika wzrostu śródbłonka naczyń (ang. vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR 1-3) [17,18]. Działanie inhibicyjne leku występuje przy stężeniach subnanomolarnych. IC50 (ang. half maximal inhibitory concentration) - stężenie, przy którym następuje blokowanie 50% aktywności receptorów - wynosi 0,1-0,3nM [3]. Dla porównania aktywność aksytynibu wobec receptorów dla płytkopochodnego czynnika wzrostu (ang. platelet-derived growth factor, PDGFR) oraz czynnika wzrostu komórek pnia (c-KIT) wykazana in vitro jest około 8 razy słabsza w porównaniu do aktywności wobec VEGFRs. Aksytynib poprzez selektywne łączenie z wewnątrzkomórkowymi domenami VEGFR1-3 blokuje ich autofosforylację. W ten sposób hamuje wewnątrzkomórkową transdukcję sygnału, co w efekcie negatywnie wpływa na przeżycie i proliferację komórek śródbłonka oraz ich zdolność do formowania naczyń [18,19].

1.3.2. Skuteczność aksytynibu w leczeniu raka nerki

Aksytynib został zatwierdzony przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration, FDA), na podstawie wyników badania III fazy o akronimie AXIS [20], do stosowania w II linii leczenia aRCC po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia I linii [21]. W badaniu rejestracyjnym skuteczność leku badano w porównaniu do sorafenibu w grupie 723 chorych na aRCC z komponentą jasnokomórkową, po niepowodzeniu terapii I linii z zastosowaniem sunitynibu, bewacyzumabu z interferonem-alfa (INF-alfa), temsyrolimusu lub cytokin. Pierwszorzędowym punktem końcowym badania był czas przeżycia wolnego od progresji (ang. progression-free survival, PFS) definiowany jako czas od rozpoczęcia leczenia do udokumentowanej progresji zgodnie z kryteriami RECIST 1.0 (ang. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) lub zgonu chorego. W badaniu uzyskano medianę PFS wynoszącą 6.7 m-ca dla aksytynibu w porównaniu do 4.7 m-ca dla sorafenibu (HR 0.665; 95% CI 0.544-0.812; $p < 0.0001$). Wyniki różniły się w zależności od terapii stosowanej w I linii. Przedstawiono je w tabeli 1 [20].

Tabela 1. PFS w grupie leczonej aksytynibem i sorafenibem w zależności od leczenia zastosowanego w I linii, na podstawie badania III fazy AXIS [20].

Lek stosowany w I linii	PFS [miesiące]		Istotność statystyczna
	axitinib	sorafenib	
cytokiny	12.1	6.5	HR 0.464; 95% CI 0.318-0.676; p<0.0001
sunitynib	4.8	3.4	HR 0.741; 95% CI 0.573-0.958; p=0.0107

PFS - czas wolny od progresji (ang. progression-free survival)

Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ang. objective response rate, ORR) wyniósł 19% w grupie pacjentów otrzymujących aksytynib w porównaniu do 9% w grupie pacjentów leczonych sorafenibem (p=0.0001) [20].

W badaniu nie uzyskano istotnej statystycznie różnicy w medianie czasu przeżycia całkowitego (ang. overall survival, OS). Wyniosła ona odpowiednio 20.1 m-ca dla aksytynibu w porównaniu do 19.2 m-ca dla sorafenibu (HR 0.969, 95% CI 0.800-1.174; p=0.3744) [22].

W kwietniu 2019r. aksytynib został zarejestrowany przez FDA do leczenia I linii w skojarzeniu z immunoterapią z zastosowaniem CPI - pembrolizumabu, na podstawie wyników badania o akronimie KEYNOTE-426. W badaniu tym wykazano przewagę kombinacji aksytynibu z pembrolizumabem nad monoterapią sunitynibem w zakresie wszystkich trzech punktów końcowych - OS, PFS i ORR [23]. Podobnie, lek badano w I linii leczenia w skojarzeniu z awelumabem. Na podstawie wyników badania JAVELIN Renal 101 skojarzenie aksytynibu z awelumabem zostało w maju 2019r. zatwierdzone do stosowania w I linii aRCC. W badaniu uzyskano statystycznie istotną różnicę w medianie PFS w grupie leczonej skojarzeniem leków w porównaniu do leczonej sunitynibem [24].

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi National Comprehensive Cancer Network (NCCN) wersja 1.2021 oraz European Society for Medical Oncology (ESMO) 2020 aksytynib jest lekiem stosowanym w każdej linii terapii aRCC [25,59]. W Polsce lek refundowany jest jedynie w II linii leczenia systemowego [15].

1.3.3. Działania niepożądane aksytynibu

W trakcie leczenia aksytynibem występują działania niepożądane typowe dla leków z grupy TKI. Najczęściej odnotowywane są: biegunka, nadciśnienie tętnicze oraz zmęczenie. Innymi charakterystycznymi działaniami niepożądanymi są niedoczynność tarczycy, chrypka, zespół ręka-stopa czy białkomocz. Aksytynib stosunkowo rzadko jest przyczyną toksyczności hematologicznej [17]. W badaniu AXIS u > 30% pacjentów występowały: biegunka, nadciśnienie tętnicze, zmęczenie, osłabienie apetytu, nudności, chrypka [20]. W trakcie leczenia aksytynibem mogą wystąpić poważne następstwa takie jak zawał serca, zatorowość płucna, udar mózgu, zespół tylnej odwracalnej encefalopatii czy perforacja przewodu pokarmowego [17].

1.3.4. Dawkowanie aksytynibu

Wyjściowa dawka aksytynibu to 5 mg przyjmowane doustnie dwa razy na dobę. Dawka ta została uznana za maksymalną tolerowaną (ang. maximum-tolerated dose, MTD) podczas badania I fazy (ang. First in Human, FIH), i została zarekomendowana do dalszego stosowania w badaniach klinicznych [26].

Na podstawie przyjętych kryteriów klinicznych możliwe jest zwiększenie dawki aksytynibu w grupie pacjentów, którzy nie przyjmują leków hipotensyjnych oraz nie wystąpiły u nich działania niepożądane w stopniu > 2 wg CTCAE [4], a ciśnienie tętnicze nie wzrosło do wartości > 150/90 mmHg. Dawkę leku zwiększa się do 2 x 7 mg po pierwszych dwóch tygodniach leczenia, pod warunkiem spełnienia w/w kryteriów, a następnie z zachowaniem tych samych kryteriów do 2 x 10 mg po kolejnych dwóch tygodniach terapii. W przypadku wystąpienia istotnych działań niepożądanych możliwa jest redukcja dawki leku do 2 x 3 mg, a w następnym kroku do 2 x 2 mg [17].

Informacje na temat dostosowywania dawki w zależności od sytuacji klinicznej przedstawiono w kolejnych podrozdziałach.

1.3.5. Farmakokinetyka aksytynibu z uwzględnieniem czynników modyfikujących

Aksytynib charakteryzuje liniowa farmakokinetyka w zakresie dawek od 1 do 20mg przyjmowanych dwa razy na dobę [27,28]. Biodostępność leku po podaniu doustnym wynosi 58%. Maksymalne stężenie aksytynibu we krwi (ang. maximum concentration, C_{max}) osiągane

jest po czasie (T_{max}) wynoszącym 2,5 - 4,1 godz. Okres biologicznego półtrwania ($t_{1/2}$) jest krótki, wynosi 2,5 - 6,1 godz., w związku z tym lek dawkowany jest dwa razy na dobę. Wiązanie aksytynibu z białkami osocza in vitro wynosi >99% (w największym stopniu z albuminami, a w umiarkowanym stopniu z kwaśną α_1 -glikoproteiną). Średnie stężenie maksymalne w stanie stacjonarnym (ang. steady-state maximum concentration, C_{max}^{ss}) wynosi 27,8 ng/ml, a 24-godzinne AUC 265 ng*h/ml. Objętość dystrybucji (ang. volume of distribution, V_d) aksytynibu jest duża i wynosi 160 l, a średni klirens leku wynosi 38l/h. Aksytynib jest metabolizowany w wątrobie (głównie przez CYP3A4/5, w mniejszym stopniu przez CYP1A2, CYP2C19 i UGT1A1). Lek wydalany jest w 30-60% z kałem (w tym 12% dawki w postaci niezmienionej) i w 23% z moczem (brak leku w postaci niezmienionej). Metabolitami aksytynibu są sulfotlenek i N-glukuronid, jednak in vitro związki te wykazują odpowiednio 400- i 8000-krotnie mniejszą aktywność wobec VEGFR-2 w porównaniu z aksytynibem [17,28].

1.3.5.1. Wpływ czynników osobniczych

Parametry takie jak wiek, płeć, masa ciała, rasa, obecność polimorfizmów genetycznych enzymów metabolicznych UGT1A1*28 i CYP2C19 nie mają istotnego wpływu na farmakokinetykę aksytynibu. W związku z tym nie rekomenduje się dostosowywania dawki leku w zależności od tych czynników [27].

1.3.5.2. Wpływ jedzenia

Oceniono wpływ posiłku na farmakokinetykę aksytynibu w grupie zdrowych ochotników i wykazano, że zmiany AUC i C_{max} po przyjęciu aksytynibu z tłustym lub umiarkowanie tłustym posiłkiem w porównaniu do przyjęcia leku na czczo były mniejsze od obserwowanych zmienności międzyosobniczych [30]. W związku z tym zaleca się przyjmowanie aksytynibu niezależnie od posiłków.

1.3.5.3. Wpływ inhibitorów pompy protonowej

Z uwagi na to, że absorpcja aksytynibu jest zależna od pH, a większa rozpuszczalność osiągana jest w pH kwaśnym [27] zbadano wpływ stosowania rabeprazolu, będącego inhibitorem pompy protonowej (ang. proton-pump inhibitor, IPP), na farmakokinetykę aksytynibu i nie stwierdzono istotnego wpływu. Zaobserwowano zmniejszenie C_{max} , ale bez

istotnego wpływu na AUC. W związku z tym wysunięto wniosek, że stosowanie IPP w trakcie terapii aktytynibem nie wpływa w sposób istotny klinicznie na absorpcję aktytynibu i leki z tej grupy można stosować w trakcie farmakoterapii aktytynibem [26].

1.3.5.4. Wpływ zaburzeń czynności nerek

Eliminacja aktytynibu tylko w niewielkim stopniu następuje poprzez układ moczowy i lek nie występuje w moczu w postaci niezmienionej. Czynność nerek nie ma wpływu na klirens leku. Wykazano, że farmakokinetyka aktytynibu jest podobna u pacjentów zarówno z prawidłową, jak i upośledzoną czynnością nerek. Ponadto upośledzona czynność nerek nie wpływa na tolerancję leczenia, a wyjściowa wartość klirensu kreatyniny nie wykazuje związku z częstością jej pogorszenia w trakcie farmakoterapii. Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek łagodnymi (klirens kreatyniny 60-89ml/min) do ciężkich (klirens kreatyniny 15-29ml/min) nie wymagają modyfikacji początkowej dawki aktytynibu. Zaleca się rozpoczynanie leczenia w standardowej dawce 5mg przyjmowanych dwa razy na dobę. Niemniej jednak należy zwrócić uwagę na fakt, że leku nie badano u pacjentów z klirensem kreatyniny <15ml/min [29,31].

1.3.5.5. Wpływ zaburzeń czynności wątroby

Układ pokarmowy, w przeciwieństwie do układu moczowego, w dużej mierze uczestniczy w wydalaniu aktytynibu. Zbadano wpływ zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę leku i wykazano, że łagodne zaburzenia czynności wątroby (klasa A w skali Child-Pugh) nie mają wpływu na jego farmakokinetykę, podczas gdy u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B w skali Child-Pugh) odnotowano 2-krotny wzrost $AUC_{0-\infty}$ oraz wzrost C_{max} o ok. 28%. W związku z tym, w przypadku wystąpienia umiarkowanych zaburzeń czynności wątroby w trakcie leczenia aktytynibem, zaleca się zmniejszenie jego dawki [32]. U osób z występującymi wyjściowo umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby zaleca się zmniejszenie początkowej dawki do 2mg przyjmowanych dwa razy na dobę [17,33]. Aktytynibu nie badano u osób z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby z uwagi na wynikające z jego mechanizmu działania zwiększone ryzyko krwawienia i koagulopatii w tej grupie chorych [32].

Nie zaobserwowano wyraźnych zmian w stopniu wiązania aksytynibu przez białka. Zauważono trend wzrostu wartości AUC aksytynibu związany ze zmniejszeniem poziomu albumin oraz wzrostem wartości aminotransferazy alaninowej (ang. alanine transaminase, ALT), aminotransferazy asparaginowej (ang. aspartate transaminase, AST), bilirubiny oraz czasu protrombinowego, jednak zależność ta nie osiągnęła znamiennej statystycznej. Nie zauważono również zależności pomiędzy wielkością niezwiązanej frakcji aksytynibu a poziomem albumin [32].

1.3.6. Interakcje

Największy udział w metabolizmie aksytynibu ma izoenzym CYP 3A4, w związku z tym jego inhibitory i induktory mają istotny wpływ na farmakokinetykę leku. W badaniu I fazy odnotowano znaczący wpływ fenytoiny (induktora CYP 3A4), na farmakokinetykę aksytynibu (Tabela 2.). U pacjenta wykazującego początkową odpowiedź na leczenie aksytynibem odnotowano progresję choroby nowotworowej po dołączeniu do terapii fenytoiny [26].

Tabela 2. Wpływ leków na farmakokinetykę aksytynibu.

Lek	Wpływ na CYP 3A4	Wpływ na farmakokinetykę aksytynibu	Zalecenia
Fenytoina [26]	Induktor	10x ↓AUC ₀₋₂₄ ; 10x ↓C _{max}	Unikać stosowania z aksytynibem
Ryfampicyna [34]	Induktor	79% ↓AUC _{0-∞} ; 71% ↓C _{max}	Unikać stosowania z aksytynibem
Ketokonazol [35]	Inhibitor	2x ↑AUC _{0-∞} ; 1,5x ↑C _{max}	Unikać stosowania z aksytynibem

AUC (area under the curve) - pole powierzchni pod krzywą; C_{max} - stężenie maksymalne.

Obserwacje z badania FIH potwierdzają wyniki badania, w którym induktor CYP 3A4 - ryfampicynę podawano zdrowym ochotnikom. Wpływ na wartości AUC i C_{max} aksytynibu przedstawiono w tabeli 2. [34]. W związku z tym, do równoczesnego stosowania w trakcie terapii aksytynibem, zaleca się wybór leków niebędących induktorami CYP3A4 lub o minimalnym potencjale indukcyjnym. W przypadku, gdy konieczne jest stosowanie induktora CYP3A4 należy stopniowo zwiększać dawkę aksytynibu oraz monitorować pacjenta w celu

wykrycia ewentualnych działań niepożądanych, a po zaprzestaniu stosowania induktora zmniejszyć dawkę aksytynibu [17,34].

Nie zaleca się stosowania silnych inhibitorów CYP3A4 z uwagi na ryzyko nasilenia działań niepożądanych. Wpływ inhibitorów tego enzymu badano na przykładzie ketokonazolu, którego podawanie u zdrowych ochotników powodowało zmiany stężenia aksytynibu jak w tabeli 2. W przypadku konieczności zastosowania silnego inhibitora CYP3A4 zaleca się zmniejszenie dawki aksytynibu (np. do 2 mg przyjmowanych 2 razy na dobę) i powrót do wcześniejszej dawki po odstawieniu inhibitora [17,35].

Leki przeciwwskazane w trakcie leczenia aksytynibem wymieniono w tabeli 3.

Tabela 3. Leki przeciwwskazane w trakcie terapii aksytynibem [17].

Inhibitory CYP 3A4	Induktory CYP 3A4
Ketokonazol	Rifampicyna
Itrakonazol	Deksametazon
Klarytromycyna	Fenytoina
Erytromycyna	Karbamazepina
Atazanawir	Ryfabutyna
Indynawir	Ryfapentyna
Nafazodon	Fenobarbital
Nelfinawir	Dziurawiec (<i>hypericum perforatum</i>)
Rytonawir	
Sakwinawir	
Telitromycyna	
Grejfrut, sok z grejfruta	

Enzymy cytochromu CYP1A2 oraz CYP2A19 odpowiadają za metabolizm aksytynibu w mniejszym stopniu (<10%). Nie badano ich wpływu na farmakokinetykę aksytynibu, jednak w związku z ryzykiem wzrostu stężenia aksytynibu we krwi zaleca się zachowanie ostrożności podczas równoczesnej farmakoterapii [17].

1.4. Terapia monitorowana

1.4.1. Definicja i kryteria stosowania

Terapia monitorowana stężeniem leku we krwi (ang. therapeutic drug monitoring, TDM) jest metodą zmierzającą do takiego dawkowania leku, aby uzyskane u chorego wartości stężenia mieściły się wyłącznie w zakresie terapeutycznym, co skutkuje

zwiększeniem skuteczności leczenia oraz niskim ryzykiem występowania działań niepożądanych [1].

TDM jest uzasadniona wówczas, gdy:

- została udowodniona dodatnia korelacja między stężeniem leku we krwi a jego działaniem;
- brak jest prostej i bezpośredniej metody oceny działania leku;
- lek charakteryzuje się wąskim współczynnikiem terapeutycznym;
- lek wykazuje niebezpieczne działania niepożądane;
- przystępuje się do leczenia chorego w ciężkim stanie klinicznym, wymagającym szczególnie dokładnego dawkowania;
- lek jest stosowany w chorobach zagrażających życiu;
- wykazuje się znaczne różnice osobnicze w zakresie farmakokinetyki leku;
- farmakokinetyka leku jest złożona, zróżnicowana indywidualnie, często nieliniowa;
- lek charakteryzuje się dużym współczynnikiem dystrybucji.

Aby badanie stężenia leku we krwi było uzasadnione konieczne jest spełnienie dwóch pierwszych kryteriów oraz co najmniej jednego z pozostałych [1].

Aksytynib spełnia powyższe kryteria w wielu aspektach:

1. Analiza wyników badań klinicznych wskazuje, że wyniki leczenia aksytynibem korelują z całkowitą ekspozycją na lek [29].
2. Działanie aksytynibu oceniane jest zwykle po 3 miesiącach leczenia, z zastosowaniem badań obrazowych [15], najczęściej KT z podaniem środka kontrastowego, a więc brak jest prostej i bezpośredniej metody oceny działania leku. Ponadto częste wykonywanie badań obrazowych wiąże się z ryzykiem rozwoju nefropatii, a należy pamiętać, że większość pacjentów z rakiem nerki przebyło zabieg jednostronnej częściowej lub całkowitej nefrektomii przed rozpoczęciem leczenia systemowego.

3. Lek stosowany jest przewlekłe - do progresji choroby, zgonu chorego lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności [15].
4. W trakcie terapii aksytynibem obserwuje się liczne działania niepożądane, również o ciężkim nasileniu [20].
5. Obserwowana jest zmienność międzyosobnicza w osiąganym stężeniu leku we krwi po przyjęciu tej samej dawki [5, 53].
6. Lek ma duży współczynnik dystrybucji [17,28].

1.4.2. Metoda

Istotą terapii monitorowanej jest uzyskanie maksymalnej ilości informacji na podstawie jednej, maksymalnie dwóch próbek krwi. Krew należy pobrać w stanie stacjonarnym, czyli po około 4-5 okresach półtrwania leku. Ważne jest, aby pobranie krwi miało miejsce w okresie równowagi dystrybucyjnej, która występuje gdy ustali się, zachwiana poprzez podanie nowej dawki, równowaga pomiędzy stężeniem leku w surowicy oraz w okolicy receptora. W związku z tym, zaleca się pobieranie krwi tuż przed przyjęciem kolejnej dawki leku, najlepiej rano. Oznaczane wówczas stężenie to tzw. stężenie minimalne w stanie stacjonarnym (ang. steady-state minimal concentration, C_{min}^{ss}) określane również jako stężenie mierzone tuż przed kolejną dawką leku (ang. trough concentration, C_{trough}) [1].

1.4.3. Terapia monitorowana w onkologii

Do chwili obecnej TDM nie jest metodą szeroko stosowaną w leczeniu chorób nowotworowych. W praktyce klinicznej wykorzystywane jest terapeutyczne monitorowanie metotreksatu, leku obecnie stosowanego głównie w terapii nowotworów mielo- i limfoproliferacyjnych [36].

Dawki leków cytostatycznych są w większości przypadków ustalane w zależności od powierzchni ciała [37]. Wyjątkiem jest karboplatyna, której dawka ustalana jest najczęściej w oparciu o wzór z określeniem docelowej wartości AUC. Natomiast przeciwciała monoklonalne stosowane są przeważnie w dawkach przeliczanych na masę ciała chorego.

Zasadność stosowania TDM w trakcie terapii lekami z grupy TKIs była szeroko badana [37]. Dla części z nich, np. sunitynibu i pazopanibu, zostały ustalone poziomy, przy których

spodziewana jest skuteczność farmakoterapii, a metoda oznaczenia stężeń leku jest możliwa do zastosowania w praktyce klinicznej [6].

Leki z grupy TKIs stosowane są w sztywno ustalonych dawkach, które w zależności od sytuacji klinicznej redukowane są o ustaloną wartość. Początkowa dawka leku zawsze zostaje ustalona w trakcie badania I fazy na podstawie informacji o MTD, która następnie stosowana jest w kolejnych badaniach [2]. W ten sposób MTD, w > 50% przypadków doustnych leków ukierunkowanych molekularnie, zostaje ustalona jako rekomendowana do dalszego stosowania [38]. Należy jednak pamiętać, że występuje międzyosobnicza oraz wewnątrzosobnicza zmienność w ekspozycji na lek [2, 39]. W związku z tym stosowanie sztywnych dawek wiąże się w około 30% przypadków ze zbyt niskim dawkowaniem i niewystarczającą efektywnością, a w około 15% przypadków ze zbyt wysokim dawkowaniem i nadmierną toksycznością terapii [2].

1.4.4. Terapeutyczne monitorowanie aksytynibu - aktualny stan wiedzy

Do monitorowania farmakoterapii aksytynibem próbowano wykorzystywać wartość ciśnienia tętniczego, dokładnie rozkurczowego ciśnienia tętniczego (DBP, ang. diastolic blood pressure) z uwagi na częstość występowanie wzrostu BP (ang. blood pressure) w trakcie leczenia. Zaobserwowano związek pomiędzy wzrostem DBP, a wzrostem ekspozycji na lek, jednak nie był on proporcjonalny. W związku z tym, że na wartość BP wpływa wiele czynników takich jak: masa ciała, stres, palenie papierosów, choroby nerek czy gruczołów dokrewnych, wartość DBP nie powinna być stosowana jako jedyne kryterium do określenia dawki leku. Z uwagi na fakt, że wartość DPB nie jest dobrym wskaźnikiem ekspozycji na lek, nie zaleca się zwiększania dawki aksytynibu do momentu uzyskania wzrostu BP [42].

W piśmiennictwie można znaleźć dane na temat zastosowania $AUC \geq 300 \text{ h} \cdot \text{ng/ml}$ jako wartości zalecanej dla TDM aksytynibu [44]. Informacje te pochodzą z retrospektywnej analizy badań klinicznych II fazy, w której odnotowano znamienne statystycznie dłuższe wartości mediany PFS (mPFS: 13,8 vs. 7,4 m-ca; $p=0.003$) oraz mediany OS (mOS: 37,4 vs. 15,8 m-ca; $p < 0,001$) w grupie pacjentów uzyskujących wartości $AUC \geq 300 \text{ h} \cdot \text{ng/ml}$ w porównaniu do pacjentów uzyskujących wartości niższe [29]. Natomiast w innym badaniu, tym razem prospektywnym badaniu II fazy, oceniającym przydatność dostosowywania dawki aksytynibu według kryteriów klinicznych, u pacjentów leczonych w I linii, zauważono

tendencję do uzyskiwania dłuższej mediany PFS w grupie pacjentów, u których wartości AUC mieściły się w zakresie 191 - 260 ng*h/ml [40,41].

Należy podkreślić, że pomimo zaobserwowanych zależności, metoda polegająca na monitorowaniu terapeutycznym opartym o pobieranie od pacjenta każdorazowo kilku próbek krwi, w odpowiednich odstępach czasu, celem wyznaczenia AUC, wydaje się nie do końca uzasadniona.

W prospektywnym holenderskim badaniu [43] posłużono się wartością $C_{trough} \geq 5$ ng/ml dla TDM aksytynibu. Poziom ten ustalono w oparciu o wyniki japońskiego badania przeprowadzonego na grupie 24 pacjentów leczonych aksytynibem w I i kolejnych liniach. Jego autorzy zauważyli zależność pomiędzy stężeniem C_{trough} , a najlepszą odpowiedzią na terapię ($p=0.043$) oraz występowaniem nadciśnienia tętniczego, niedoczynności tarczycy i białkomoczu. U pacjentów osiągających stężenia ≥ 5 ng/ml występowała tendencja do dłuższych wartości PFS, ale nie wykazano istotnej statystycznie różnicy [7]. Brak jest innych prospektywnych badań potwierdzających wartość TDM z zastosowaniem takiej wartości C_{trough} .

Według aktualnego stanu wiedzy nadal nie ustalono jednoznacznie zaleceń dla monitorowania terapii aksytynibem. Oznaczenie C_{trough} wydaje się być najbardziej praktyczną i wartościową metodą do zastosowania, jednak dotąd nie potwierdzono w innym badaniu wyników przedstawionych przez Tsuchiya N i wsp. [7]. Z uwagi na coraz szersze zastosowanie aksytynibu, zwłaszcza w I linii leczenia aRCC w połączeniu z inhibitorami punktów kontrolnych, temat pozostaje nadal niezwykle aktualny. Należy mieć na uwadze, że w obowiązujących schematach dawkowania aksytynibu, również w skojarzeniu z immunoterapią, nie uwzględnia się potencjalnej zmienności stężenia leku, mogącej mieć istotny wpływ na wyniki leczenia pacjentów chorych na raka nerki.

2. Cel pracy

Aksytynib jest lekiem ukierunkowanym molekularnie skierowanym przeciwko receptorowi VEGF, stosowanym w leczeniu zaawansowanego raka nerki w monoterapii w II i III linii oraz w I linii w skojarzeniu z inhibitorami punktów kontrolnych. Znane są doniesienia na temat związku stężenia leku we krwi z odpowiedzią na leczenie farmakologiczne. Jak dotąd dawka leku dostosowywana jest według sztywnych kryteriów klinicznych, takich jak obecność nadciśnienia tętniczego i innych działań niepożądanych. W praktyce ogranicza to możliwość eskalacji dawki, dlatego monitorowanie stężenia leku we krwi wydaje się być wartościową metodą mogącą wpłynąć na poprawę skuteczności i bezpieczeństwa terapii aksytynibem. Do tej pory nie ustalono zakresu stężeń terapeutycznych dla terapii monitorowanej opartej o ocenę C_{min}^{ss} .

Biorąc pod uwagę powyższe dane celem pracy było:

1. zbadanie zależności pomiędzy stężeniem aksytynibu we krwi, a odpowiedzią na leczenie farmakologiczne i występowaniem działań niepożądanych tego leku u chorych na raka nerki;
2. podjęcie próby określenia zakresu stężeń terapeutycznych dla aksytynibu u chorych na raka nerki;
3. ocena przydatności terapii monitorowanej stężeniem aksytynibu we krwi w praktyce onkologicznej.

Dla osiągnięcia wyznaczonych celów przeprowadzono:

- ocenę odpowiedzi na leczenie aksytynibem na podstawie badań obrazowych;
- ocenę działań niepożądanych terapii aksytynibem wg kryteriów CTCAE [4];
- ocenę stężenia leku we krwi w trakcie terapii aksytynibem;
- analizę korelacji parametrów oceniających skuteczność i toksyczność aksytynibu z uzyskanymi wartościami stężenia leku we krwi.

3. Materiał i metody

3.1. Informacje ogólne

Badanie przeprowadzono w grupie 35 pacjentów obojga płci (w tym 24 mężczyznach oraz 11 kobietach) leczonych aksytynibem w Poradni Chemioterapii Szpitala Klinicznego Przemienienia Pańskiego w Poznaniu. Oznaczenia stężenia leku we krwi wykonano w Katedrze i Zakładzie Medycyny Sądowej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

Na przeprowadzenie badania uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu nr 798/16 z dnia 16 czerwca 2016r. : "Próba ustalenia zakresu stężeń terapeutycznych aksytynibu w oparciu o monitorowanie stężenia leku we krwi u chorych na raka nerki" (załącznik 1.).

Kryteria włączenia do badania:

- rozpoznanie ccRCC potwierdzone histologicznie;
- leczenie aksytynibem w II linii terapii;
- stan po nefrektomii całkowitej lub częściowej;
- stan sprawności według ECOG (ang. Eastern Cooperative Oncology Group) 0-1;
- adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych (tabela 4.);
- prawidłowa lub wyrównana farmakologicznie czynność tarczycy;
- nieobecność niekontrolowanych chorób układu sercowo-naczyniowego;
- udokumentowana obecność przerzutów narządowych oraz zmiany możliwe do obiektywnej oceny w badaniach obrazowych metodą KT lub MR;
- nieobecność przerzutów w OUN, przy czym dopuszczalne było wcześniejsze usunięcie przerzutów i/lub radioterapia, o ile po leczeniu utrzymywał się stan bezobjawowy.

Tabela 4. Kryteria włączenia dla parametrów laboratoryjnych

Parametr laboratoryjny	Kryterium włączenia
Hemoglobina	$\geq 9,5$ g/dl
Bezwzględna liczba neutrofilii	$\geq 1500/\text{mm}^3$
Liczba płytek krwi	$10^5/\text{mm}^3$
ALT, AST	$\leq 5x$ GGN
Bilirubina	$\leq 2x$ GGN (oprócz pacjentów z z. Gilberta)
Kreatynina	$\leq 2x$ GGN

ALT - aminotransferaza alaninowa; AST - aminotransferaza asparaginowa; GGN - górna granica normy

3.2. Charakterystyka badanej grupy

Do badania włączono 35 pacjentów, chorych na aRCC, leczonych lub rozpoczynających leczenie aksytynibem w latach 2016-2019. Wśród zakwalifikowanych chorych znalazło się:

- 22 pacjentów, którzy rozpoczęli udział w badaniu wraz z rozpoczęciem terapii aksytynibem oraz
- 13 pacjentów, którzy w momencie rozpoczęcia udziału w badaniu byli już w trakcie leczenia aksytynibem.

Wszyscy pacjenci udzielili świadomej zgody na udział w badaniu. Badana grupa składała się z 24 mężczyzn (68,57%) i 11 kobiet (31,43%). Mediana wieku wyniosła 64 lata (zakres: 38-73).

Obserwację pacjentów prowadzono do końca stycznia 2020 roku. W tym okresie czasu zmarło 25 pacjentów (71,43%) z badanej grupy, w tym 19 mężczyzn oraz 6 kobiet.

3.3. Przebieg badania

3.3.1. Dawkowanie leku

Pacjenci przyjmowali aksytynib doustnie w dawce początkowej 5 mg dwa razy na dobę. Pouczono ich o konieczności stosowania leku co 12 godzin. Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego dawka leku nie była zależna od masy ciała, a lek przyjmowany był niezależnie od posiłków.

Eskalacja dawki

Po 2 tygodniach leczenia możliwe było zwiększenie dawki leku do 7 mg przyjmowanych dwa razy na dobę u pacjentów, u których:

- nie wystąpiły działania niepożądane > 2. stopnia wg CTCAE [4]

oraz

- ciśnienie tętnicze nie wynosiło > 150/90 mmHg i nie było potrzeby stosowania leków hipotensyjnych.

Następnie, po kolejnych dwóch tygodniach, możliwe było zwiększenie dawki do 10 mg przyjmowanych dwa razy na dobę u pacjentów tolerujących dawkę 7 mg przyjmowaną dwa razy na dobę, z zachowaniem tych samych kryteriów [15,17].

U 8 pacjentów (22,86%) spośród badanej grupy dawkę aksytynibu zwiększono do 2 x 7 mg na dobę, a u 5 z nich kontynuowano eskalację do dawki maksymalnej, czyli 2 x 10 mg na dobę.

Redukcja dawki

W przypadku wystąpienia istotnych klinicznie działań niepożądanych przerywano farmakoterapię do czasu zmniejszenia się ich nasilenia, a następnie w zależności od sytuacji klinicznej wznawiano farmakoterapię w wyjściowej dawce lub redukowano ją do 3 mg przyjmowanych dwa razy na dobę. Jeżeli istotne klinicznie działania niepożądane pojawiały się ponownie, dawkę leku redukowano do 2 mg przyjmowanych 2 razy na dobę [15,17]. Za każdym razem decyzję o redukcji dawki leku podejmowano indywidualnie oceniając stan kliniczny pacjenta z uwzględnieniem jakości jego życia.

Pacjenci przyjmowali aksytynib do czasu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. W badanej grupie u 10 pacjentów (28,57%) dawkę leku zredukowano do 2 x 3 mg na dobę, a u 4 spośród nich zaistniała konieczność dalszej redukcji dawki do 2 x 2 mg na dobę.

3.3.2. Ocena kliniczna pacjentów

3.3.2.1. Skuteczność

Obserwację kliniczną prowadzono od 06.07.2016r. do 30.01.2020r. Skuteczność farmakoterapii oceniano w tym okresie czasu, na podstawie regularnie wykonywanych badań obrazowych. W grupie pacjentów, będących już w trakcie farmakoterapii i włączonych do badania, skuteczność oceniano również retrospektywnie od czasu rozpoczęcia leczenia aksytynibem.

Ocenę radiologiczną przeprowadzano co 12 tygodni, z zastosowaniem badań obrazowych: KT klatki piersiowej z lub bez kontrastu oraz KT lub MR jamy brzusznej z lub bez kontrastu, w zależności od sytuacji klinicznej. Badanie KT lub MR mózgu wykonywano w przypadku osób z podejrzeniem przerzutów do OUN oraz u osób po wcześniejszej resekcji i/lub radioterapii przerzutów. Inne badania obrazowe wykonywano w zależności od indywidualnych wskazań klinicznych.

3.3.2.2. Toksyczność

Ocenę toksyczności farmakoterapii przeprowadzano podczas każdej wizyty kontrolnej (po 2 i 4 tygodniach od rozpoczęcia leczenia aksytynibem, następnie co 4 tygodnie). Przeprowadzano wywiad dotyczący występujących działań niepożądanych oraz badanie przedmiotowe z oceną ciśnienia tętniczego krwi. Analizowano wyniki rutynowo przeprowadzanych badań laboratoryjnych (morfologia krwi, badania biochemiczne tj. poziom ALT, AST, bilirubiny, kreatyniny, sodu, potasu, dehydrogenazy mleczanowej, tyreotropiny oraz badanie ogólne moczu).

Nasilenie działań niepożądanych oceniano wg kryteriów CTCAE [4].

Odnotowywano także jakie leki pacjent przyjmuje oraz jakie zostały zalecone w trakcie wizyty.

3.3.3. Uzyskiwanie i przechowywanie materiału biologicznego

W celu oznaczenia stężenia aksytynibu, pobierano od pacjentów próbki krwi w następujących punktach czasowych:

- po 2 tygodniach leczenia w grupie pacjentów włączonych do badania w momencie rozpoczęcia leczenia aksytynibem (n=22);
- po 4., 8. i 12. tygodniu terapii od momentu włączenia do badania, a następnie w 24. i 36. tygodniu, jeśli pacjent nadal kontynuował leczenie, w całej badanej grupie (n=35; w tym 22 pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie aksytynibem wraz z włączeniem do badania oraz 13 pacjentów będących już w trakcie leczenia tym lekiem).

Pobranie krwi odbywało się rano, tuż przed przyjęciem kolejnej dawki leku, celem oznaczenia stężenia C_{min}^{ss} . Przed pobraniem krwi pacjenci pozostawali na czczo. Skórę dezynfekowano płynem Softasept® N bezbarwnym (100 g zawiera: 78,83g 96% etanolu, 10,0g 2-propanolu, wodę oczyszczoną). 3 ml krwi pobierano przy użyciu systemu zamkniętego S-Monovette® z heparyną litową (*Sarstedt, Niemcy*). Probówkę z krwią niezwłocznie owijano folią aluminiową w celu ochrony przed światłem, a następnie wirowano przez 10 minut w temp. 4 st.C (2880 g). Osocze umieszczano w opisanych polipropylenowych, bursztynowych probówkach typu Eppendorf'a o pojemności 1,5ml (*Sarstedt, Niemcy*) i przechowywano w temp. - 80 st. C do czasu przeprowadzenia analizy.

Ilość próbek krwi uzyskanych od każdego z pacjentów w trakcie badania determinowana była długością farmakoterapii oraz jakością współpracy uwarunkowanej koniecznością zgłaszania się na pobranie krwi w ściśle określonym czasie.

3.4. Metody

3.4.1. Kryteria oceny skuteczności leczenia

Ocenę wyników leczenia przeprowadzano zgodnie z kryteriami RECIST 1.1. [58], które przedstawiono w tabelach 5-7.

3.4.1.1. Najlepsza odpowiedź na leczenie

Najlepszą odpowiedź na leczenie definiowano jako największą redukcję wymiarów zmian przerzutowych odnotowaną w trakcie leczenia.

Tabela 5. Kryteria oceny radiologicznej odpowiedzi zmian targetowych (mierzalnych) na leczenie według RECIST 1.1 [58].

Odpowiedź na leczenie	Ocena zmian targetowych
CR	Ustąpienie wszystkich zmian mierzalnych; wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych < 10mm
PR	Zmniejszenie sumy wymiarów zmian mierzalnych o przynajmniej 30% w porównaniu z badaniem wyjściowym
SD	Zmiana sumy wymiarów zmian mierzalnych niespełniająca kryteriów PR lub PD
PD	Zwiększenie sumy wymiarów zmian mierzalnych o przynajmniej 20% i minimum 5mm w porównaniu z najmniejszą sumą uzyskaną podczas leczenia lub wystąpienie nowej zmiany

CR (ang. complete response) - całkowita odpowiedź; PR (ang. partial response) - częściowa odpowiedź; SD (ang. stable disease) - stabilizacja choroby; PD (ang. progressive disease) - progresja choroby

Tabela 6. Kryteria oceny radiologicznej zmian nietargetowych (niemierzalnych) według RECIST 1.1 [58].

Odpowiedź na leczenie	Ocena zmian nietargetowych
CR	Ustąpienie wszystkich zmian niemierzalnych; wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych < 10mm. Normalizacja markerów nowotworowych*
Nie-CR i nie-PD	Obecność zmian niemierzalnych i/lub utrzymywanie się podwyższonych stężeń markerów nowotworowych*
PD	Wystąpienie nowej zmiany lub jednoznaczne zwiększenie zmian niemierzalnych

*w sytuacji, w której w ocenie odpowiedzi uwzględnia się stężenia markerów nowotworowych (nie dotyczy raka nerki) ; CR (ang. complete response) - całkowita odpowiedź; PD (ang. progressive disease) - progresja choroby

Tabela 7. Kryteria oceny zmian mierzalnych i niemierzalnych według RECIST 1.1 [58].

Zmiany mierzalne	Zmiany niemierzalne	Nowa zmiana	Ogólna odpowiedź
CR	CR	nie	CR
CR lub PR	Nie-CR i nie-PD	nie	PR
PR	Nie-PD	nie	PR
SD	Nie-PD	nie	SD
PD	Każda odpowiedź	Tak lub nie	PD
Każda odpowiedź	PD	Tak lub nie	PD
Każda odpowiedź	Każda odpowiedź	Tak	PD

CR (ang. complete response) - całkowita odpowiedź; PR (ang. partial response) - częściowa odpowiedź; SD (ang. stable disease) - stabilizacja choroby; PD (ang. progressive disease) - progresja choroby

Po ustaleniu najlepszej odpowiedzi na leczenie, dla każdego z włączonych do badania pacjentów, wyznaczono dla całej badanej grupy:

- wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ang. objective response rate, ORR), definiowany jako odsetek chorych uzyskujących obiektywną odpowiedź na leczenie w postaci CR lub PR wg kryteriów RECIST 1.1.;
- wskaźnik kontroli choroby (ang. disease control rate, DCR), definiowany jako procentową ilość odpowiedzi CR, PR oraz SD wg kryteriów RECIST 1.1.

3.4.1.2. Czas wolny od progresji

PFS definiowano jako czas od rozpoczęcia leczenia aksytynibem do progresji choroby lub zgonu z jakiejkolwiek przyczyny.

3.4.1.3. Czas przeżycia całkowitego

OS definiowano jako czas od rozpoczęcia leczenia aksytynibem do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.

3.4.2. Kryteria oceny toksyczności leczenia

Do oceny nasilenia toksyczności stosowano kryteria CTCAE według aktualnie obowiązującej wersji [4].

Ogólne kryteria oceny nasilenia działań niepożądanych przedstawiono w tabeli 8.

Tabela 8. Ocena działań niepożądanych wg CTCAE [4].

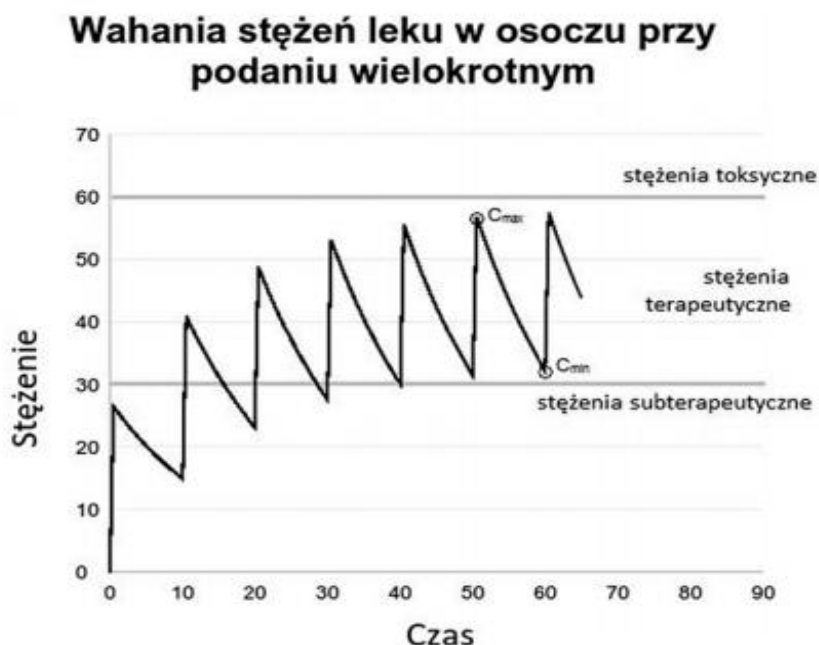
Stopień	Charakterystyka nasilenia działania niepożądanego
1	Bezobjawowe lub łagodne; wskazana tylko obserwacja kliniczna lub kontrola laboratoryjna; bez interwencji
2	Umiarkowane nasilenie; ograniczone są adekwatne do wieku aktywności (przygotowywanie posiłków, zakupy, używanie telefonu, posługiwanie się pieniędzmi); wymagane są minimalne, miejscowe lub nieinwazyjne interwencje
3	Ciężkie lub medycznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; powodujące inwalidztwo, ograniczenie podstawowych aktywności (kąpanie się, ubieranie i rozbieranie, samodzielne jedzenie, korzystanie z toalety, przyjmowanie leków; pacjent nie jest unieruchomiony w łóżku); wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie obecnej
4	Zagrażające życiu powikłania; wskazana natychmiastowa interwencja
5	Zgon

Toksyczność ≥ 3 . stopnia uznawana była za nieakceptowalną.

3.4.3. Metodyka oznaczenia stężenia aksytynibu

W pobranych próbkach osocza krwi oznaczano stężenie minimalne aksytynibu w stanie stacjonarnym ($C_{\min}^{ss}$). Opisany sposób pobierania krwi (przed podaniem kolejnej dawki aksytynibu) odpowiada podstawowej zasadzie terapeutycznego monitorowania

leków. Zaplanowano je bowiem tak, że pobieranie krwi następowało zarówno w stanie stacjonarnym jak i w okresie równowagi dystrybucyjnej. Na rycinie 1. przedstawiono funkcję czasu dla ustalania stężenia terapeutycznego leku w osoczu krwi przy podaniu wielokrotnym leku.



Ryc. 1. Zmiany stężenia leku we krwi jako funkcja czasu przy podaniu wielokrotnym (Źródło: <https://www.vetpol.org.pl/dmdocuments/ZW-04-2017-05.pdf>).

3.4.3.1. Metoda analityczna

Oznaczenia stężenia aksytynibu w osoczu wykonano przy użyciu wysokosprawnej chromatografii cieczowej (ang. high-performance liquid chromatography, HPLC) sprzężonej z tandemową spektrometrią mas (ang. mass spectrometry, MS).

Walidację metody analitycznej oraz oznaczenia stężenia aksytynibu wykonano we współpracy z Katedrą i Zakładem Medycyny Sądowej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

3.4.3.2. Przygotowanie próbek do analizy

Do probówek typu Eppendorf przenoszono 50 μ L osocza pacjenta, 50 μ L roztworu wzorca wewnętrznego (ang. internal standard, IS) erlotynibu (100ng/ml) oraz 900 μ L metanolu (DF=20, ang. dilution factor, DF). Próbki wytrząsano przez 30 s (2500 rpm), a następnie wirowano przez 10 min (2880 g). Otrzymany supernatant w objętości 200 μ L przenoszono do insertów. Objętość 10 μ L roztworu nastrzykiwano na kolumnę chromatograficzną.

3.4.3.3. Parametry rozdziału chromatograficznego

Oznaczanie aksytynibu wykonano za pomocą wysokosprawnego chromatografu cieczowego serii 1200 (*Agilent Technologies, USA*), sprzężonego z potrójnym kwadropolowym spektrometrem masowym Agilent 6410B (*Agilent Technologies, USA*), wyposażonym w źródło jonów z jonizacją przez elektrozpylanie (ang. electrospray ionization, ESI). Rozdział chromatograficzny prowadzono w temp. 35°C na kolumnie Poroshell 120 EC C18 (75 x 3,0 mm, 2,7 μ m, *Agilent Technologies, USA*) z prekolumną (5 x 3,0 mm, 2,7 μ m, *Agilent Technologies, USA*). Faza ruchoma składała się z eluentu A (woda z 0,1% kwasem mrówkowym) i eluentu B (acetonitryl z 0,1% kwasem mrówkowym). Szybkość przepływu fazy ruchomej wynosiła 500 μ L/min. Profil gradientu był następujący: 0-2 min – 5% eluentu B; 2-4 min – liniowo od 5% do 95% eluentu B; 4-5 min – 95% eluentu B, 5-6 min – liniowo od 95% do 5% eluentu B; 6–10 min – 5% eluentu B.

Zastosowano tryb monitorowania wybranych reakcji (ang. Multiple Reaction Monitoring, MRM) z dwoma przejściami dla aksytynibu i erlotynibu (IS). Aksytynib monitorowano przy przejściu m/z 387,1→365,1 i 387,1→221, natomiast erlotynib przy przejściu m/z 394,2→278,1 i 394,2→101.

3.4.3.4. Charakterystyka metody

Dolna granica oznaczalności (ang. lower limit of quantification, LLQ) aksytynibu wynosiła 0,5 ng/mL. Otrzymano krzywe kalibracyjne w zakresie stężeń 0,5-30 ng/ml ($r>0,995$). Zgodnie w wytycznymi walidacji metod bioanalitycznych Europejskiej Agencji Leków (ang. European Medicines Agency, EMA), potwierdzono precyzję i dokładność zastosowanej metody analitycznej.

Obliczenia oraz automatyczną integrację powierzchni sygnałów przeprowadzono z wykorzystaniem programu MassHunter Quantitative Analysis Software (*Agilent Technologies, USA*).

3.5. Metody statystyczne

Przeanalizowano skuteczność i toksyczność leczenia aksytynibem w całej badanej grupie. Dokonano analizy korelacji skuteczności i toksyczności leczenia dla całej badanej grupy oraz osobno dla podgrupy 22 pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie aksytynibem w momencie włączenia do badania.

Analizy zostały przeprowadzone przy użyciu programu IBM SPSS Statistics 25.0. Za pomocą programu obliczone zostały podstawowe statystyki opisowe oraz analizy częstości. W celu porównania dwóch grup pod względem zmiennych ilościowych, przeprowadzono analizy testem *U* Manna Whitney'a, natomiast gdy grup było więcej wykorzystano test *H* Kruskala Wallisa. Analizy post hoc przeprowadzono z wykorzystaniem testu Dunna z korektą poziomu istotności Bonferroniego. W celu ustalenia zależności między dwiema zmiennymi ilościowymi, wykorzystano analizę korelacji Spearmana. W celu ustalenia zależności między zmiennymi nominalnymi, przeprowadzono analizę testem dokładnym Fishera. Jako poziom istotności przyjęto $\alpha = 0,05$.

4. Wyniki

4.1. Wyniki obserwacji klinicznej

4.1.1. Charakterystyka grupy badanej

W okresie od czerwca 2016 do lutego 2019 roku do badania włączono 35 pacjentów. Obserwację prowadzono do końca stycznia 2020 roku. Grupa składała się z 24 mężczyzn (68,57%) i 11 kobiet (31,43%). Mediana wieku wyniosła 64 lata (zakres: 38-73). Wartości masy ciała, wzrostu i BMI (ang. body mass index) w badanej grupie przedstawiono w tabeli 9.

Tabela 9. Dane antropometryczne badanej grupy (n=35).

	Wzrost	Masa ciała	BMI
Średnia	168,34	81,09	28,60
SD	7,84	15,85	5,32
Mediana	170	80	27,76
Wartość min	153	50	19,53
Wartość max	183	125	41,77

BMI - ang. body mass index; SD - odchylenie standardowe (ang. standard deviation)

Szczegółowe dane charakteryzujące wszystkich pacjentów przed włączeniem do badania, obejmujące: stan sprawności, rokowanie według powszechnie stosowanych skal rokowniczych, dane na temat wcześniej stosowanego leczenia oraz cechy kliniczno-histopatologiczne nowotworu przedstawiono w tabeli 10.

Mediana ilości okolic ciała objętych chorobą wyniosła 3 (zakres 1-7). Najczęstszą lokalizacją przerzutów w badanej grupie pacjentów były węzły chłonne, płuca oraz wątroba.

Tabela 10. Cechy kliniczno - histopatologiczne badanej grupy (n=35).

		L. pacjentów	% pacjentów
ECOG (skala sprawności)	0	22	62,86
	1	13	37,14
Karnofsky (skala sprawności)	100	6	17,14
	90	16	45,72
	80	13	37,14
IMDC (skala rokownicza)	0 - rokowanie korzystne	9	25,72
	1-2 - pośrednie	24	68,57
	≥ 3 - złe	2	5,71
MSKCC (skala rokownicza)	0 - rokowanie korzystne	11	31,43
	1-2 - pośrednie	22	62,86
	≥ 3 - złe	2	5,71
Stopień złośliwości histologicznej (G)	1-2	18	51,43
	3-4	17	48,57
Lek stosowany w I linii leczenia	Sunitynib	30	85,71
	Pazopanib	4	11,43
	Interferon-alfa	1	2,86
Ilość okolic ciała zajętych chorobą	1	2	5,71
	2	8	22,86
	3	12	34,29
	4	7	20,0
	5	5	14,29
	≥6	1	2,86
Lokalizacja przerzutów	Płuca	20	57,14
	Węzły chłonne	20	57,14
	Wątroba	17	48,57
	Nadnercza	13	37,14
	Wznowa miejscowa	12	34,29
	Kości	9	25,71
	Trzustka	6	17,14
	Druga nerka	4	11,43
	OUN	3	8,57

ECOG (ang. Eastern Cooperative Oncology Group); IMDC (ang. International Metastatic RCC Database Consortium); MSKCC (ang. Memorial Sloan Kettering Cancer Center)

Choroby dodatkowe, zdiagnozowane przed rozpoczęciem leczenia aksytynibem, które najczęściej występowały w badanej grupie to nadciśnienie tętnicze i niedoczynność tarczycy. Szczegółowy wykaz chorób towarzyszących przedstawiono w tabeli 11.

Tabela 11. Częstość występowania poszczególnych chorób towarzyszących w badanej grupie.

Jednostka chorobowa	Liczba pacjentów	% pacjentów
Nadciśnienie tętnicze, w tym: • pierwotne • indukowane leczeniem TKI w I linii	23 • 19 • 4	65,71
Niedoczynność tarczycy, w tym: • stan po tyreoidektomii z powodu przerzutów • indukowana leczeniem TKI w I linii	15 • 1 • 14	42,86
Przewlekła choroba nerek (eGFR <60 ml/min/1,73m ²)	13	37,14
Cukrzyca typu 2	11	31,43
Otyłość	11	31,43
Choroba niedokrwienna serca	2	5,71
Migotanie przedsionków	2	5,71
Żylna choroba zakrzepowo zatorowa (1xZP, 3 ZŻKD)	4	11,43
Przewlekła obturacyjna choroba płuc	1	2,86
Astma oskrzelowa	1	2,86
Niewydolność nadnerczy (stan po obustronnej adrenalectomii z powodu przerzutów raka nerki)	2	5,71
Nadczynność tarczycy	2	5,71
Stan po przeszczepie nerki	1	2,86
Autoimmunologiczna marskość wątroby	1	2,86
Stwardnienie rozsiane	1	2,86
Zaburzenia lękowe	1	2,86
Przerost gruczołu krokowego	1	2,86
Rak prostaty	2	5,71
Glejak anaplastyczny	1	2,86
Przewlekła białaczka szpikowa	1	2,86
Ślepota jednooczna	2	5,71

TKI - inhibitor kinazy tyrozynowej (ang. tyrosine kinase inhibitor); eGFR - szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej (ang. estimated glomerular filtration rate); ZP - zatorowość płucna; ZŻKD - zakrzepica żył kończyn dolnych.

Mediana ilości chorób towarzyszących na osobę wyniosła 2 (zakres od 0 do 6).

4.1.2. Skuteczność terapii

4.1.2.1. Odpowiedź na leczenie

Najczęściej uzyskiwaną odpowiedzią na terapię, wg radiologicznych kryteriów RECIST 1.1., była stabilizacja choroby. Częstość występowania poszczególnych typów odpowiedzi radiologicznej przedstawiono w tabeli 12.

Tabela 12. Odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami RECIST 1.1.

Best response (najlepsza odpowiedź)	Liczba pacjentów	% pacjentów
CR - odpowiedź całkowita	0	0
PR - odpowiedź częściowa	6	17,14
SD - stabilizacja choroby	18	51,43
PD - progresja choroby	11	31,43

Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR) w badanej grupie wyniósł 17,14%, natomiast kontrolę choroby - DCR (CR+PR+SD) uzyskano u 24 pacjentów (68,6%).

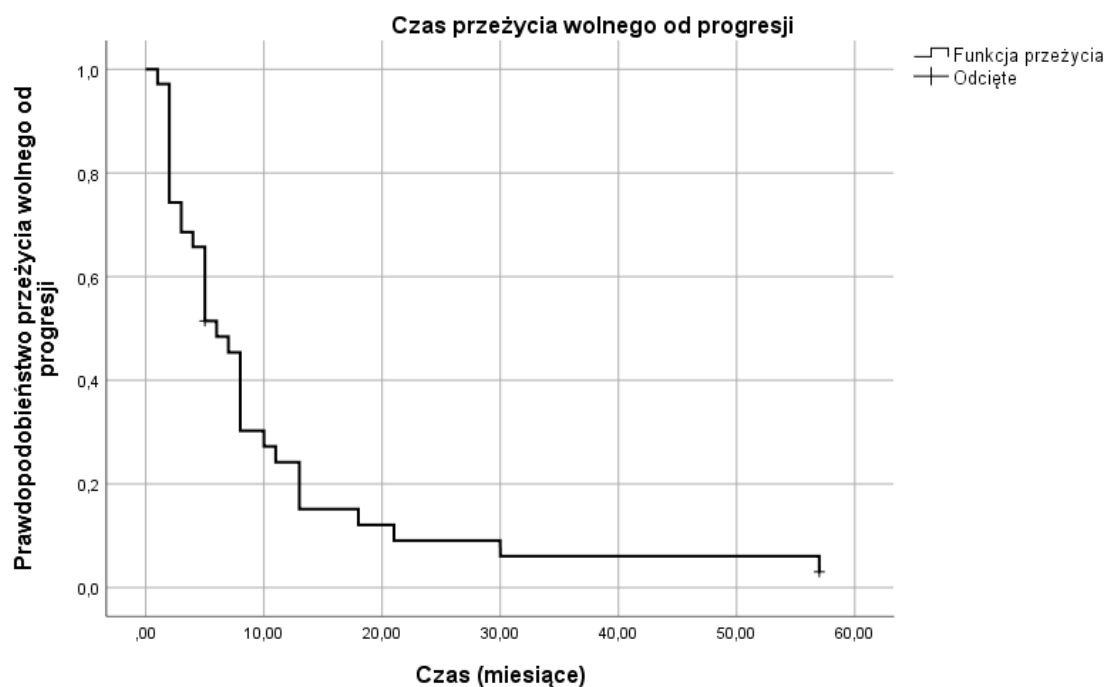
4.1.2.2. Czas wolny od progresji

Mediana PFS wyniosła 5 m-cy (zakres: 1,0 - 57,0 m-cy). W tabeli 13. przedstawiono szczegóły dotyczące czasu leczenia aksytynibem.

Tabela 13. Czas leczenia aksytynibem.

	Liczba pacjentów	% pacjentów
< 3 m-cy	9	25,71
≥ 3 < 6	9	25,71
≥ 6 < 12	9	25,71
≥ 12 < 24	5	14,30
≥ 24	3	8,57

Dla PFS ustalono funkcję przeżycia. Progresja choroby lub zgon wystąpiły w przypadku 94,29% (n=33) badanych pacjentów. Na wykresie 1. zilustrowano krzywą Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji.



Wykres 1. Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w miesiącach.

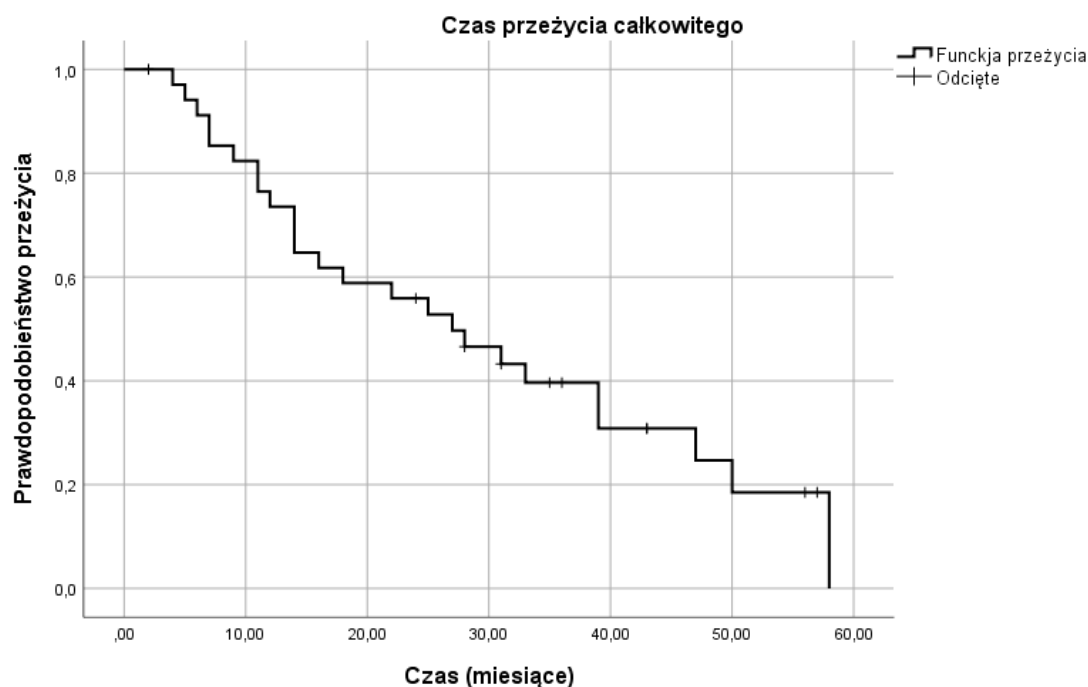
4.1.2.3. Czas przeżycia całkowitego

Mediana czasu przeżycia całkowitego w badanej grupie wyniosła 25 m-cy. Szczegółowe dane dotyczące przeżycia chorych przedstawiono w tabeli 14.

Tabela 14. Czas przeżycia całkowitego w badanej grupie.

	m-ce	lata
Mediana	25,00	2,08
Min	2,00	0,17
Max	58,00	4,83

Do momentu zakończenia obserwacji, tzn. 30.01.2020r. zmarło 25 pacjentów z badanej grupy (71,43%), w tym 19 mężczyzn oraz 6 kobiet. Krzywa przeżycia Kaplana-Meiera została zaprezentowana na wykresie nr 2.



Wykres 2. Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu całkowitego przeżycia w miesiącach.

4.1.2.4. Przyczyny zakończenia leczenia

Najczęstszym powodem zakończenia farmakoterapii była progresja choroby stwierdzona na podstawie wyników badań obrazowych. W tabeli 15. przedstawiono częstość występowania poszczególnych przyczyn zakończenia leczenia.

Tabela 15. Przyczyny zakończenia leczenia aksytynibem w badanej grupie.

Przyczyna zakończenia leczenia aksytynibem	Liczba pacjentów	% pacjentów
Progresja choroby	28	80,0
Toksyczność	2	5,71
Zgon	1	2,86
Rezygnacja pacjenta	1	2,86
Progresja innej choroby (CML)	1	2,86
Przyczyna nieznana	1	2,86
Nadal w leczeniu	1	2,86

CML - przewlekła białaczka szpikowa (ang. chronic myeloid leukemia)

4.1.2.5. Leczenie kolejnych linii

Po zakończeniu leczenia aksytynibem 19 pacjentów (54,29%) kontynuowało leczenie w III linii, najczęściej z zastosowaniem kabozantynibu. 2 chorych (5,71%) otrzymało leczenie IV linii. Szczegółowe dane na temat leczenia kolejnych linii przedstawiono w tabeli 16.

Tabela 16. Leki stosowane w III i IV linii w badanej grupie chorych.

Lek	Liczba pacjentów	
	III linia	IV linia
Niwolumab	3	0
Kabozantynib	11	2
Sorafenib	1	0
INF-alfa	4	0

INF-alfa - interferon alfa

4.1.3. Toksyczność terapii

W trakcie farmakoterapii aksytynibem u 100% chorych występowały działania niepożądane stopni 1-2., a u 60% (21 pacjentów) w różnych momentach leczenia wystąpiła toksyczność 3. lub 4. stopnia wg CTCAE. Najczęściej występującym działaniem niepożądanym wszystkich stopni oraz stopnia ≥ 3 . było nadciśnienie tętnicze.

Częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych przedstawiono w tabeli 17.

Tabela 17. Częstość występowania działań niepożądanych (nasilenie wg CTCAE v. 4.0)

Działanie niepożądane	Wszystkie stopnie	%	G1-2	%	G3-4	%
Kliniczne						
Nadciśnienie tętnicze	31	88,57	18	51,43	13	37,14
Zmęczenie	26	74,29	21	60,00	5	14,29
Biegunka	23	65,71	19	54,29	4	11,43
Niedoczynność tarczycy	21	60,00	21	60,00	0	0
Zmniejszenie masy ciała	21	60,00	21	60,00	0	0
Chrypka	16	45,71	16	45,71	0	0
Oslabienie apetytu	15	42,86	15	42,86	0	0
Zespół ręka-stopa	12	34,29	9	25,71	3	8,57
Zapalenie błony śluzowej j. ustnej	11	31,43	10	28,57	1	2,86
Zaparcia	6	17,14	6	17,14	0	0
Nudności	5	14,29	5	14,29	0	0
Wymioty	5	14,29	5	14,29	0	0
Dyspepsja	1	2,86	1	2,86	0	0
Kaszel	5	14,29	5	14,29	0	0
Nadczynność tarczycy	1	2,86	1	2,86	0	0
Zawał serca	1	2,86	0	0	1	2,86
Krwawienia	1	2,86	1	2,86	0	0
Zaburzenia czucia	1	2,86	0	0	1	2,86
Laboratoryjne						
Anemia	10	28,57	10	28,57	0	0
Polycytemia	3	8,57	3	8,57	0	0
Neutropenia	2	5,71	1	2,86	1	2,86
Małopłytkowość	2	5,71	2	5,71	0	0
Wzrost poziomu ALT/AST	10	31,43	10	31,43	0	0
Wzrost poziomu kreatyniny	9	25,71	9	25,71	0	0
Białkomocz	18	51,43	18	51,43	0	0

ALT - aminotransferaza alaninowa; AST - aminotransferaza asparaginowa

4.1.4. Dawkowanie leku

17 pacjentów (48,57%), spośród badanej grupy, przez cały okres leczenia przyjmowało aksytynib w początkowej dawce 2 x 5 mg na dobę. 8 pacjentów (22,86%) spełniło kryteria i poddano ich eskalacji do dawki 2 x 7 mg na dobę, następnie u 5 z nich kontynuowano zwiększanie dawki do maksymalnej 2 x 10 mg na dobę. 2 pacjentów leczonych w dawce maksymalnej wymagało powrotu do 2 x 7 mg na dobę, z czego u jednego z nich lek

dalej zredukowano do 2 x 5 mg na dobę. Troje pacjentów poddanych eskalacji kontynuowało terapię w dawce 2 x 10 mg na dobę. Spośród 3 pacjentów, którzy zakończyli eskalację na poziomie 2 x 7 mg, jeden wymagał powrotu do dawki podstawowej 2 x 5mg na dobę z uwagi na nadmierną toksyczność.

Redukcja dawki podstawowej była konieczna u 10 pacjentów (28,57%). 6 z nich kontynuowało terapię w dawce 2 x 3 mg na dobę, natomiast u 4 pacjentów (11,43%) lek zredukowano do dawki 2 x 2 mg na dobę.

4.1.5. Istotne interakcje lekowe

W badanej grupie przeanalizowano możliwe interakcje lekowe celem określenia wpływu innych leków na stężenie aksytynibu.

Odnotowano, że w trakcie leczenia aksytynibem jeden pacjent przyjmował doustnie deksametazon w dawce 4 mg 1 raz na dobę (lek będący silnym induktorem CYP3A4). Przebieg leczenia u tego pacjenta był niekorzystny, gdyż odnotowano progresję choroby już w pierwszej ocenie radiologicznej. Stężenie aksytynibu w badanych próbkach u tego pacjenta było nieoznaczalne. U pozostałych włączonych do badania pacjentów nie odnotowano stosowania innych silnych induktorów CYP3A4.

Jeden z pacjentów chorował na przewlekłą białaczkę szpikową (ang. chronic myeloid leukemia, CML) i w trakcie terapii aksytynibem przyjmował także imatynib, który ma inhibicyjny wpływ m.in. na CYP3A4/5. Mogło to wpłynąć na zwiększenie stężenia aksytynibu we krwi u tego pacjenta [63]. Pacjent ten wcześniej w trakcie terapii doświadczył toksyczności 3. stopnia w postaci zespołu ręka-stopa oraz wzrostu ciśnienia tętniczego. Wymagane było zastosowanie przerw w terapii oraz redukcja dawki aksytynibu do 2 x 3 mg na dobę, a następnie do 2 x 2 mg na dobę.

Nie odnotowano innych istotnych interakcji farmakologicznych w badanej grupie chorych.

4.2. Wyniki oznaczeń stężenia aksytynibu w osoczu krwi

W trakcie badania, w ściśle określonych punktach czasowych, od 35 pacjentów pobrano łącznie 135 próbek krwi (mediana 4 na osobę, zakres od 1 do 6), celem oznaczenia C_{min}^{ss} aksytynibu.

W badanej grupie chorych, u 6 pacjentów stężenie leku było niższe niż 0,5 ng/ml. W pozostałej grupie 29 pacjentów odnotowano stężenia w zakresie od 0,5 do 7,88 ng/ml.

Wnikliwie przeanalizowano przypadki pacjentów, u których stężenie leku wynosiło < 0,5 ng/ml i wykazano, że w jednym z nich wynik może wiązać się ze zbyt późnym zgłaszaniem się pacjenta na pobrania krwi, tzn. po ponad 12 godz. od przyjęcia ostatniej dawki leku. Tego pacjenta wyłączono z analizy stężeń, gdyż uzyskane u niego wyniki nie można było uznać za wiarygodne. U pozostałych 5 pacjentów, u których nie odnotowano stężenia leku $\geq 0,5$ ng/ml zaobserwowano wczesną progresję choroby, z czego u 4 z nich odnotowano ją już w pierwszej ocenie radiologicznej. U jednej osoby radiologiczną progresję potwierdzono w drugiej ocenie, jednak już przy pierwszej zaobserwowano istotne zwiększenie wymiarów zmian przerzutowych spełniające wówczas kryteria stabilizacji choroby. Na potrzeby analizy przyjęto wartość < 0,5 ng/ml jako stężenie leku występujące w tej grupie chorych.

Z analizy stężeń wyłączono wszystkie próbki pobrane w nieodpowiednim czasie (tzn. po ponad 12 godz. od przyjęcia ostatniej dawki leku) lub nieprawidłowo przechowywane po pobraniu np. narażone na dostęp światła. W grupie tej znalazły się wszystkie próbki pacjenta wyłączonego z analizy oraz pojedyncze próbki pobrane od pozostałych pacjentów (8 spośród pozostałej grupy), które nie spełniły wymogów czasu pobrania lub sposobu przechowywania.

17 pacjentów przez cały okres leczenia przyjmowało aksytynib w dawce podstawowej 2 x 5 mg na dobę. Zakresy stężeń u tych pacjentów wyniosły od <0,5 do 7,88 ng/ml. U pacjentów, u których dokonano redukcji dawki obserwowano obniżenie stężenia leku we krwi. U 6 pacjentów poddanych eskalacji zauważono wzrost stężenia aksytynibu po zwiększeniu dawki, natomiast u 2 osób nie można ocenić różnicy, gdyż zostali włączeni do badania, w czasie gdy przyjmowali już maksymalną dawkę aksytynibu tzn. 2 x 10 mg na dobę.

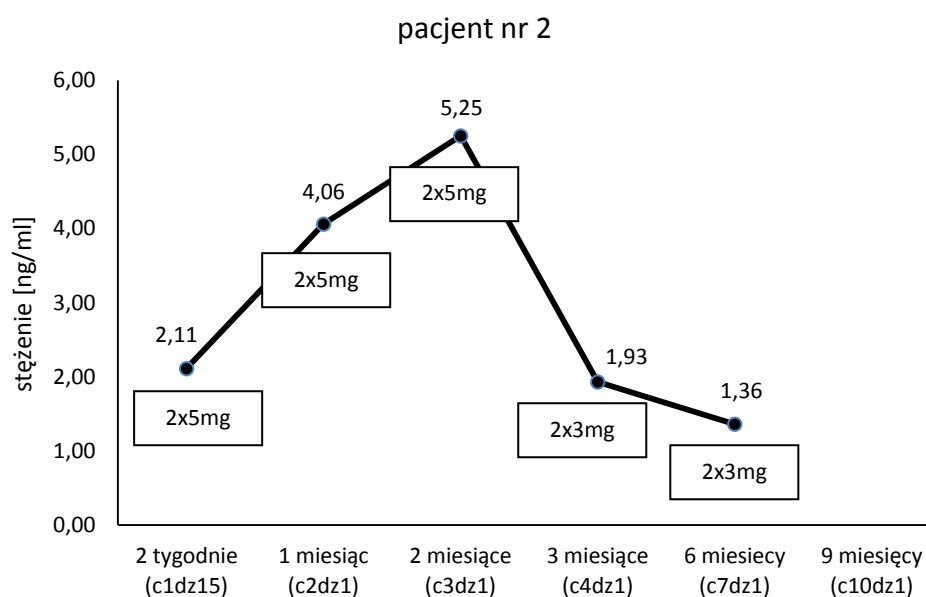
4.2.1. Zmienność międzyosobnicza i wewnątrzosobnicza

Z uwagi na obserwowane różnice w uzyskiwanych wartościach stężenia leku we krwi, zbadano zmienność międzyosobniczą występującą w badanej grupie. W tym celu przeprowadzono analizę stężeń aksytynibu w poszczególnych punktach czasowych. Średni poziom zmienności w całej próbie pacjentów wynosił CV 87% i był stosunkowo wysoki (zakres: 21-224%).

Zaobserwowano również wewnątrzosobniczą zmienność w stężeniu leku we krwi w badanej grupie. Zmienność tą określono dla 24 pacjentów, dla których były dostępne co najmniej dwa diagnostyczne oznaczenia aksytynibu, tzn. $\geq 0,5$ ng/ml. Mediana dla różnicy stężenia aksytynibu między najniższym, a najwyższym wynikiem diagnostycznym dla danego pacjenta wynosiła 0,85 ng/ml (zakres 0,02-6,41), natomiast współczynnik zmienności między najniższym, a najwyższym wynikiem diagnostycznym wynosił CV = 57% (zakres: 3-99%).

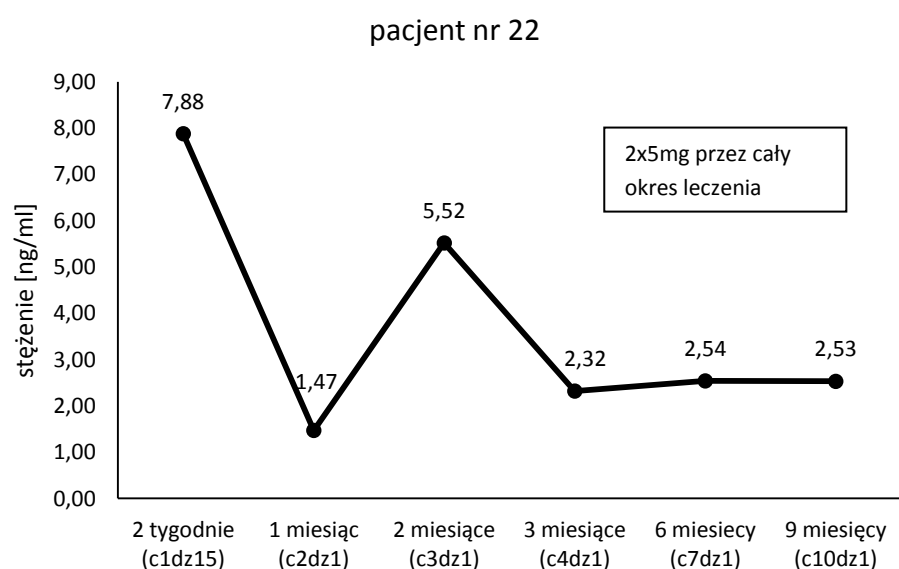
Dodatkowo przeprowadzono analizy uwzględniające pierwszy i ostatni pomiar stężenia aksytynibu u danego pacjenta. Średni poziom zmienności między pierwszym i ostatnim pomiarem stężenia wynosił CV = 51% (zakres 1-129%). U 10 pacjentów odnotowano wzrost stężenia aksytynibu w porównaniu do pierwszego pomiaru, natomiast u pozostałych pacjentów widoczne było obniżenie stężenia leku bądź utrzymanie się na względnie stałym poziomie.

Poniżej przedstawiono wykresy (nr 3-5) obrazujące wahania stężenia leku we krwi u przykładowych pacjentów.



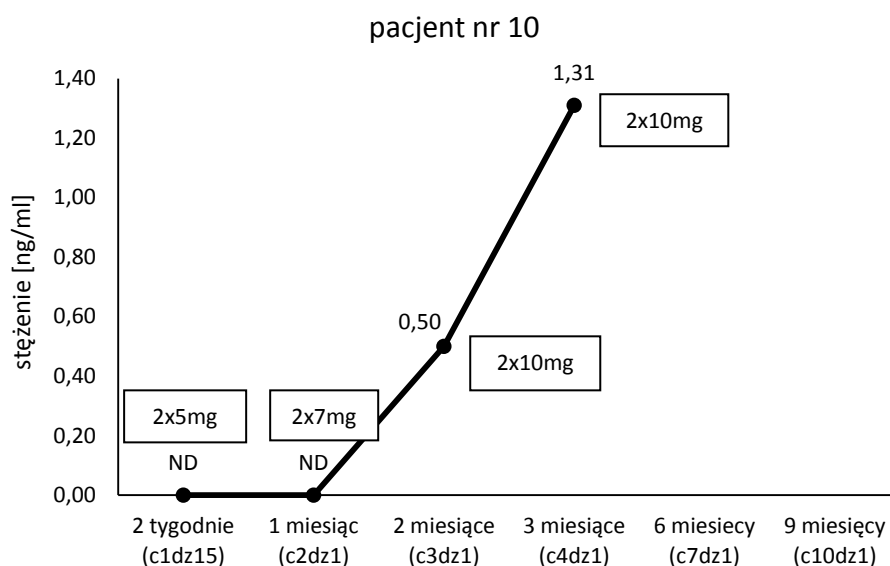
Wykres 3. Graficzne przedstawienie zmian $C_{\min}^{ss}$ u pacjenta poddanego redukcji dawki aktyynybu.

Na wykresie zaobserwować można początkowy wzrost stężenia leku. Pacjent nr 2 przyjmował wówczas dawkę 2 x 5 mg aktyynybu na dobę. Po pierwszym miesiącu konieczna była przerwa w farmakoterapii z powodu istotnej toksyczności. Po drugim miesiącu leczenia również zastosowano przerwę w leczeniu, a następnie dawkę aktyynybu zredukowano do 2 x 3 mg na dobę. Widoczne jest zmniejszenie wartości $C_{\min}^{ss}$ aktyynybu po redukcji dawki.



Wykres 4. Graficzne przedstawienie zmian wartości $C_{\min}^{ss}$ aktyynybu u pacjenta przyjmującego stałą dawkę.

W przypadku pacjenta nr 22 przez cały okres leczenia aksytynib stosowany był w dawce 2x5mg na dobę. Po 2 tygodniach leczenia wystąpiła toksyczność 3. stopnia, następnie ponownie odnotowano ją po 2 miesiącach leczenia. Każdorazowo zastosowano krótką przerwę w leczeniu. Nie była wymagana redukcja dawki aksytynibu.



Wykres 5. Zmiany C_{min}^{ss} aksytynibu we krwi u pacjenta poddanego eskalacji dawki.

ND - nieoznaczalne (ang. not detected)

U pacjenta nr 10 w trakcie leczenia dawką 2 x 5mg na dobę oraz 2 x 7mg na dobę nie odnotowano diagnostycznego poziomu C_{min}^{ss} . Po zwiększeniu dawki do 2 x 10mg odnotowano stężenia jw.

4.2.2. Zależność stężenia aksytynibu, a skuteczność leczenia

Analizę zależności stężenia aksytynibu i jego skuteczności przeprowadzono w oparciu o ocenę:

- stężenia oznaczonego w dniu 15. cyklu 1. w grupie pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie aksytynibem w momencie włączenia do badania (n=22);
- stężenia aksytynibu oznaczonego po raz pierwszy w całej badanej grupie (n=34);
- średniego stężenia z 3 miesięcy w całej badanej grupie (n=34).

Wartości średnie z 3 miesięcy przeanalizowano z uwagi na opisywaną zmienność wewnątrzsobniczą w uzyskiwanych wartościach stężenia aksytynibu we krwi. Taki okres czasu wybrano ze względu na największą ilość dostępnych pomiarów wykonanych w tym czasie. Mediana ilości dostępnych oznaczeń z 3 miesięcy badania to 3 (zakres od 1 do 4 na osobę).

Uzyskiwane wartości stężeń przedstawiono w tabeli 18.

Tabela 18. Wartości stężeń uzyskiwane w trakcie badania.

	Stężenie w danym punkcie czasowym [ng/ml]		
	Cykl 1. dz. 15 (n=22)	Pierwsze oznaczone stężenie (n=34)	Średnie stężenie z 3 m-cy (n=34)
Średnia	1,54	1,39	1,42
Min	<0,5	<0,5	<0,5
Max	7,88	7,88	4,72
SD	1,94	1,58	1,25

SD - odchylenie standardowe

4.2.2.1. Zależność stężenia aksytynibu, a odpowiedź na leczenie

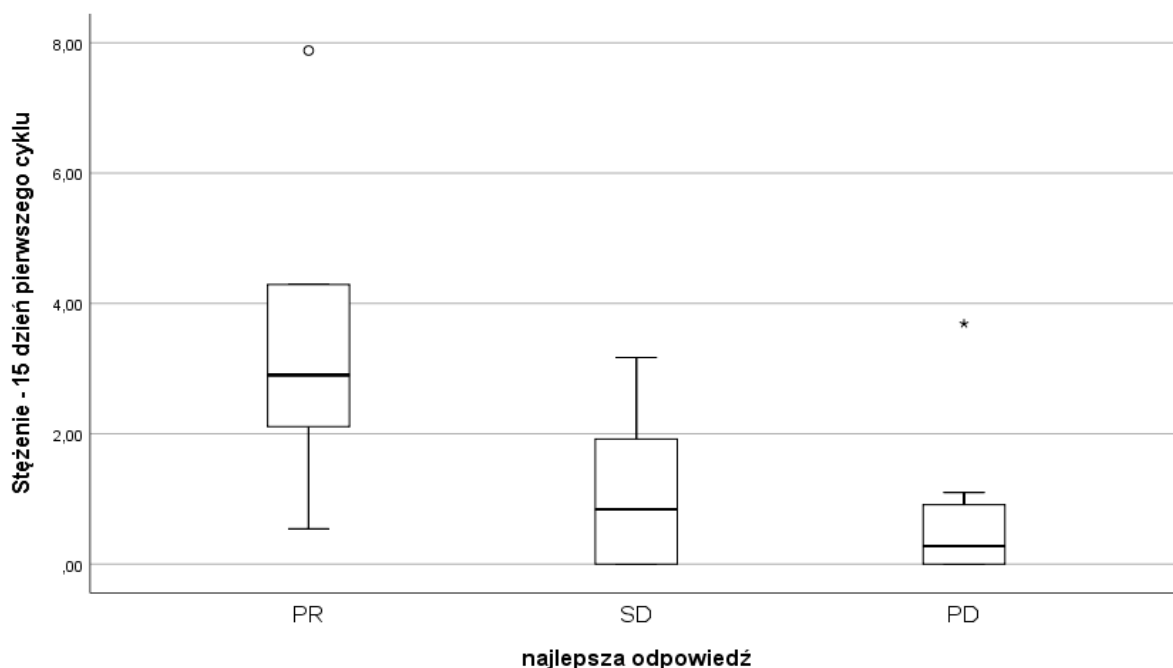
W celu ustalenia różnic stężenia aksytynibu w powiązaniu z najlepszą odpowiedzią na leczenie przeprowadzono analizę testem *H* Kruskala Wallisa. Przeprowadzona analiza wykazała istotne różnice w odpowiedzi na leczenie dla pierwszego oznaczonego stężenia oraz średniego stężenia z 3 miesięcy. Siła efektu dla różnic była wysoka. W celu ustalenia charakteru różnic w stężeniu w zależności od odpowiedzi na leczenie, przeprowadzono dodatkowo analizy post hoc testem Dunna z korektą poziomu istotności Bonferroniego. Szczegółowa analiza wykazała, że stężenie dla pierwszego oznaczenia oraz średnie stężenie z 3 miesięcy było wyższe w przypadku uzyskania odpowiedzi PR aniżeli PD. Dodatkowo zaobserwowano wyższe średnie stężenie z 3 miesięcy w grupie uzyskującej SD aniżeli PD. W grupie z najlepszą odpowiedzią na poziomie PD występowało najniższe stężenie dla wszystkich analizowanych parametrów. Nie odnotowano statystycznie istotnych różnic w odpowiedzi na leczenie w zależności od stężenia leku oznaczonego w dniu 15. pierwszego cyklu terapii aksytynibem. Wyniki analiz zaprezentowano w tabeli 19 oraz na wykresach 6-8.

Tabela 19. Porównanie poziomu stężeń ze względu na odpowiedź na leczenie.

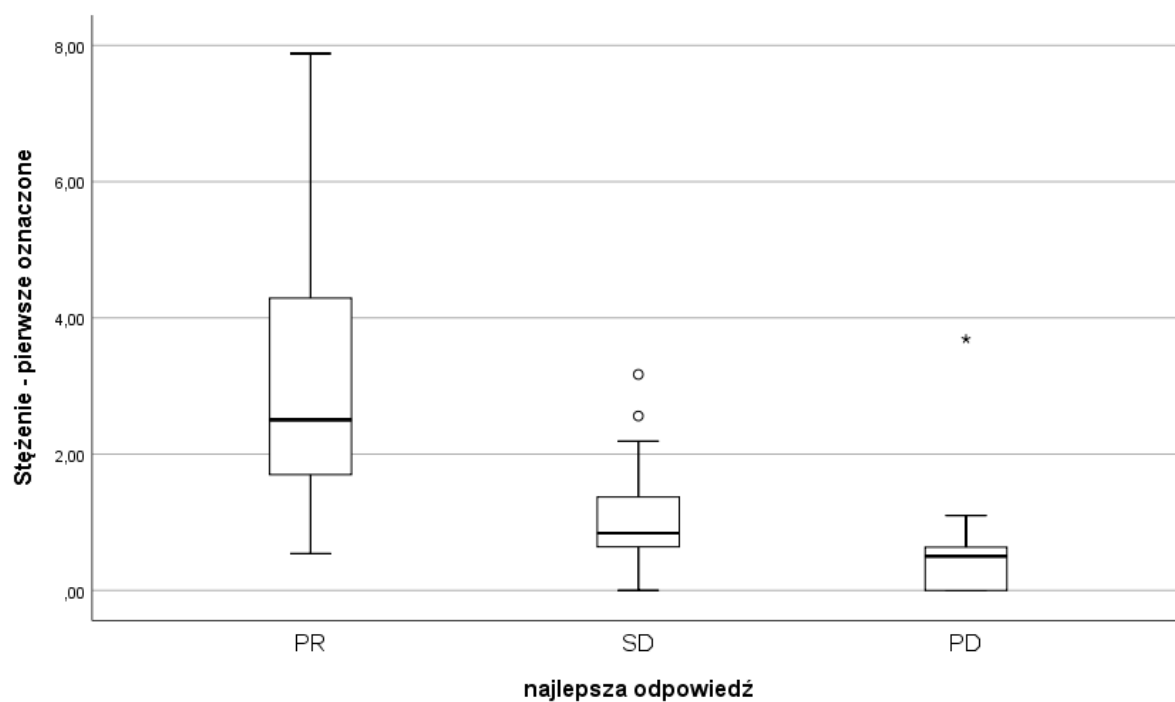
Stężenie cykl 1. dz. 15	PR (n = 5)			SD (n = 11)			PD (n = 8)			H	p	η^2
	M_{rang}	Me	IQR	M_{rang}	Me	IQR	M_{rang}	Me	IQR			
	17,00	2,90	4,76	11,00	0,84	2,24	8,63	0,28	1,01			
Pierwsze oznaczone stężenie	PR (n = 6)			SD (n = 17)			PD (n = 11)			H	p	η^2
	M_{rang}	Me	IQR	M_{rang}	Me	IQR	M_{rang}	Me	IQR			
	26,42	2,51	3,78	19,00	0,84	1,01	10,32	0,50	0,72	10,95	0,004	0,40
	Analiza post hoc: PD-SD: $p = 0,072$; PD-PR: $p = 0,004$; SD-PR: $p = 0,349$											
Średnie stężenie z 3 m-cy	PR (n = 6)			SD (n = 17)			PD (n = 11)			H	p	η^2
	M_{rang}	Me	IQR	M_{rang}	Me	IQR	M_{rang}	Me	IQR			
	24,58	2,78	2,85	19,72	1,59	1,47	11,59	0,54	0,72	9,78	0,008	0,37
	Analiza post hoc: PD-SD: $p = 0,049$; PD-PR: $p = 0,011$; SD-PR: $p = 0,731$											

PR - odpowiedź częściowa; SD - stabilizacja choroby; PD - progresja choroby; H - statystyka testowa testu H Kruskala Wallisa; p -prawdopodobieństwo testowe; η^2 - wielkość efektu; M_{rang} - średnia ranga; Me - mediana; IQR - rozstęp międzykwartylowy

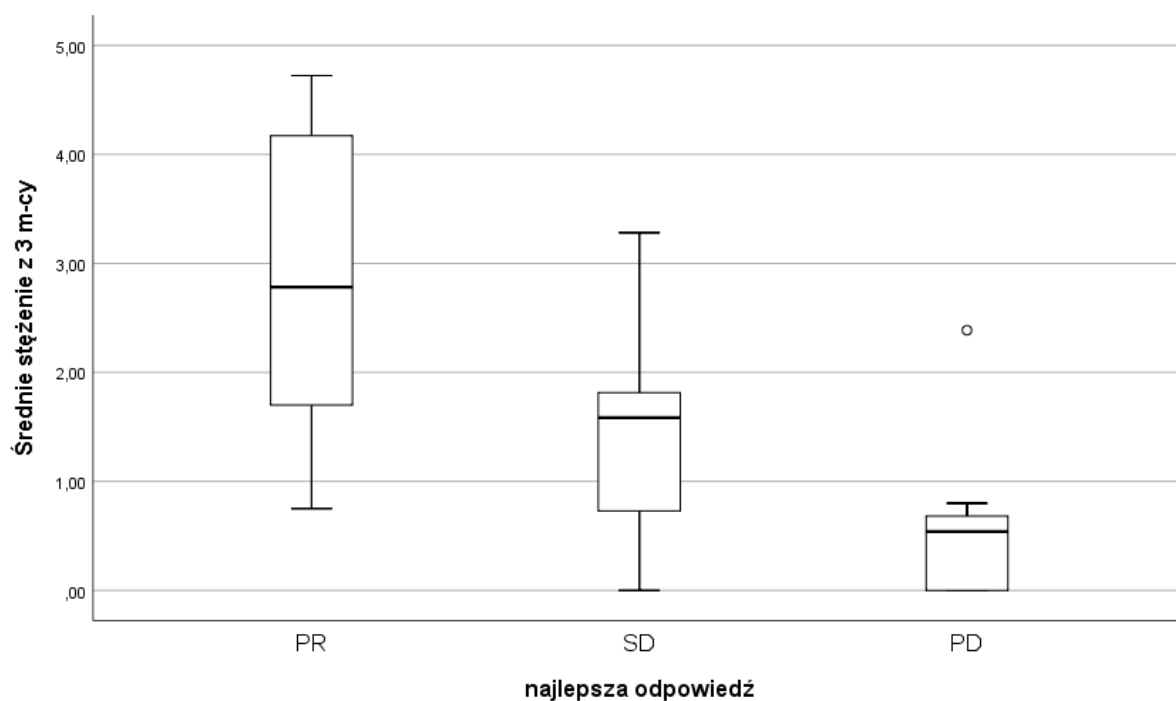
Poniżej przedstawiono wykresy ukazujące różnice w wartościach stężeń pomiędzy pacjentami uzyskującymi odpowiedź na leczenie w postaci PR, SD lub PD.



Wykres 6. Wykres skrzynkowy dla stężenia aksytynibu w 15. dniu pierwszego cyklu w zależności od odpowiedzi na leczenie.



Wykres 7. Wykres skrzynkowy dla stężenia aksytynibu - pierwszego oznaczonego stężenia w zależności od odpowiedzi na leczenie.



Wykres 8. Wykres skrzynkowy dla średniego stężenia aksytynibu z 3 miesięcy w zależności od odpowiedzi na leczenie.

W związku z obserwowaną zależnością wyniku pierwszego oznaczonego stężenia aksytynibu we krwi, a także stężenia średniego z 3 miesięcy i najlepszą odpowiedzią na leczenie, zbadano zależność pomiędzy tymi wartościami stężeń, a głębokością odpowiedzi, którą wyrażono poprzez procentowe wartości zwiększenia lub zmniejszenia sumy wymiarów zmian mierzalnych określonych na podstawie pierwszej przeprowadzonej oceny radiologicznej.

W celu ustalenia tych zależności przeprowadzono analizę korelacji z uwzględnieniem współczynnika ρ Spearmana. Analiza wykazała silną i ujemną zależność między głębokością odpowiedzi, a dwoma analizowanymi stężeniami aksytynibu. Oznacza to, że im wyższe było stężenie aksytynibu, zarówno pierwsze oznaczone na początku leczenia ($n=22$) lub w trakcie terapii ($n=12$), jak i średnie z 3 miesięcy leczenia ($n=34$), tym głębokość odpowiedzi na leczenie po 3 miesiącach była większa. Wyniki zaprezentowano w tabeli 20.

Tabela 20. Korelacje Spearmana między stężeniem aksytynibu, a głębokością odpowiedzi radiologicznej po 3 miesiącach.

Stężenie aksytynibu	Pierwsza ocena radiologiczna	
	r_s	p
Pierwsze oznaczone ($n=34$)	-0,53	0,002
Średnie z 3 miesięcy ($n=34$)	-0,55	0,001

r_s - współczynnik ρ Spearmana; p - prawdopodobieństwo testowe

4.2.2.2. Zależność stężenia aksytynibu, a czas do progresji i czas przeżycia całkowitego

W kolejnym etapie analizowano wpływ stężenia leku na PFS i OS. Z uwagi na obserwowaną zmienność wewnątrzsobniczą przeanalizowano również jej potencjalny wpływ na wyniki farmakoterapii aksytynibem.

W celu ustalenia zależności między procentową wartością zmienności wewnątrzsobniczej, a PFS, przeprowadzono analizę korelacji Spearmana. Analiza wykazała brak istotnych zależności między zmiennymi ($r_s = -0,09$; $p = 0,699$). Oznacza to, że procentowa wartość zmienności wewnątrzsobniczej nie była związana z długością PFS.

Z uwagi na brak takiej zależności w dalszym ciągu analizowano zaproponowane wartości stężeń, celem obserwacji wpływu pojedynczych i średnich wartości na wyniki leczenia aksytynibem.

W celu ustalenia różnic w wartościach stężeń ze względu na poziom PFS oraz OS przeprowadzono analizy testem *U* Manna Whitney'a. Przeprowadzona analiza wykazała, że pierwsze oznaczone stężenie oraz średnie stężenie z 3 miesięcy było istotnie wyższe, gdy PFS był powyżej mediany (≥ 5 m-cy). Natomiast nie odnotowano istotnych statystycznie różnic dla stężenia oznaczonego 15. dnia pierwszego cyklu leczenia. Siła efektu dla różnic była silna (tabela 21). Nie odnotowano różnic w poziomach stężeń wśród osób mających OS poniżej i powyżej mediany (tabela 22).

Tabela 21. Porównanie osób z PFS powyżej i poniżej mediany pod względem wartości stężeń.

Stężenie ze względu na PFS:	PFS < 5 (<i>n</i> = 8)			PFS $\geq$ 5 (<i>n</i> = 14)			<i>Z</i>	<i>p</i>	<i>r</i>
	<i>M_{rang}</i>	<i>Me</i>	<i>IQR</i>	<i>M_{rang}</i>	<i>Me</i>	<i>IQR</i>			
Cykl 1. dz. 15.	8,63	0,28	1,00	13,14	1,41	2,57	-1,60	0,111	0,34
Stężenie ze względu na PFS:	PFS < 5 (<i>n</i> = 12)			PFS $\geq$ 5 (<i>n</i> = 22)			<i>Z</i>	<i>p</i>	<i>r</i>
	<i>M_{rang}</i>	<i>Me</i>	<i>IQR</i>	<i>M_{rang}</i>	<i>Me</i>	<i>IQR</i>			
Pierwsze oznaczone	10,63	0,52	0,70	21,25	1,24	1,57	-2,98	0,003	0,51
Średnie z 3 m-cy	9,83	0,57	0,70	21,68	1,76	1,90	-3,32	0,001	0,57

PFS - czas przeżycia wolny od progresji (ang. progression-free survival); *Z* - statystyka testowa testu *U* Manna Whitney'a; *p* - prawdopodobieństwo testowe; *r* - wielkość efektu; *M_{rang}* - średnia ranga; *Me* - mediana; *IQR* - rozstęp międzykwartylowy

Tabela 22. Porównanie osób z OS powyżej i poniżej mediany pod względem wartości stężeń.

Stężenie ze względu na OS:	OS < 25 (<i>n</i> = 10)			OS $\geq$ 25 (<i>n</i> = 12)			<i>Z</i>	<i>p</i>	<i>r</i>
	<i>M_{rang}</i>	<i>Me</i>	<i>IQR</i>	<i>M_{rang}</i>	<i>Me</i>	<i>IQR</i>			
c 1. dz. 15.	10,90	0,55	3,10	12,00	0,87	1,88	-0,40	0,688	0,09
Stężenie ze względu na OS:	OS < 25 (<i>n</i> = 16)			OS $\geq$ 25 (<i>n</i> = 18)			<i>Z</i>	<i>p</i>	<i>r</i>
	<i>M_{rang}</i>	<i>Me</i>	<i>IQR</i>	<i>M_{rang}</i>	<i>Me</i>	<i>IQR</i>			
Pierwsze oznaczone	14,84	0,59	2,13	19,86	1,00	1,27	-1,47	0,142	0,25
Średnie z 3 m-cy	14,50	0,64	2,25	20,17	1,64	1,24	-1,66	0,097	0,28

OS - czas przeżycia całkowitego (ang. overall survival); *Z* - statystyka testowa testu *U* Manna Whitney'a; *p* - prawdopodobieństwo testowe; *r* - wielkość efektu; *M_{rang}* - średnia ranga; *Me* - mediana; *IQR* - rozstęp międzykwartylowy

Mając na uwadze, że poziom stężenia aksytynibu istotnie różni się w grupach uzyskujących PFS powyżej mediany w porównaniu do grupy pacjentów uzyskującej krótszy

czas do progresji poszukiwano wartości stężenia celem rozróżnienia tych grup pacjentów. Nie udało się ustalić wartości stężenia, które byłyby związane z istotną różnicą w wartości PFS i/lub OS. W związku z tym w celu ustalenia zależności pomiędzy stężeniem aksytynibu, a PFS i OS, podzielono wartości stężenia z dn. 15. cyklu 1., pierwszego oznaczonego stężenia oraz średniego stężenia z 3 miesięcy leczenia według kwartyli (Q) na 4 grupy. Statystyki opisowe dla zakresów w obrębie kwartyli zaprezentowano w tabeli 23.

Tabela 23. Zakresy stężeń w ramach wyróżnionych kwartyli

STĘŻENIE [ng/ml]	Kwartyl 1 (Q1)	Kwartyl 2 (Q2)	Kwartyl 3 (Q3)	Kwartyl 4(Q4)
Cykl 1. dz. 15. (n=22)	≤0,51	0,52-0,60	0,61-1,79	1,80≤
Pierwsze oznaczone (n=34)	≤ 0,52	0,53-0,75	0,76-1,92	1,93≤
Średnie z 3 miesięcy (n=34)	≤ 0,51	0,52-0,80	0,81-2,14	2,15≤

Następnie, tak wyróżnione grupy porównano ze sobą pod względem PFS oraz OS, wykorzystując w tym celu test *H* Kruskala Wallisa. Wyniki przeprowadzonych analiz zamieszczono w tabeli 24 i 25.

Analiza wykazała istotne różnice między kwartylami dla stężeń w zakresie PFS, gdy wyróżniono je na podstawie pierwszego oznaczonego stężenia oraz średniego stężenia z 3 miesięcy. Nieistotne okazały się różnice dla stężenia w 15 dniu cyklu 1.

Analiza post hoc testem Dunna z korektą poziomu istotności Bonferroniego wykazała, że pacjenci, u których pierwsze oznaczone stężenie mieściło się w Q1 przejawiali istotnie niższy poziom PFS niż pacjenci ze stężeniem mieszczącym się w Q3 bądź w Q4. Dla średniego stężenia z 3 miesięcy pacjenci będący w Q3 przejawiali istotnie dłuższy PFS niż pacjenci z Q1 i Q2.

W przypadku OS istotne różnice wystąpiły również dla pierwszego oznaczonego stężenia oraz średniego z 3 miesięcy. Analiza post hoc testem Dunna z korektą poziomu istotności wykazała, że pacjenci z Q2 przejawiali istotnie niższy OS niż pacjenci z Q3 zarówno jeśli podziału dokonano na podstawie pierwszego oznaczonego wyniku, jak i dla średniego z 3 miesięcy. Wyniki zilustrowano na wykresach 9-14.

Tabela 24. Porównanie PFS w zależności od stężenia przy podziale na kwartyle.

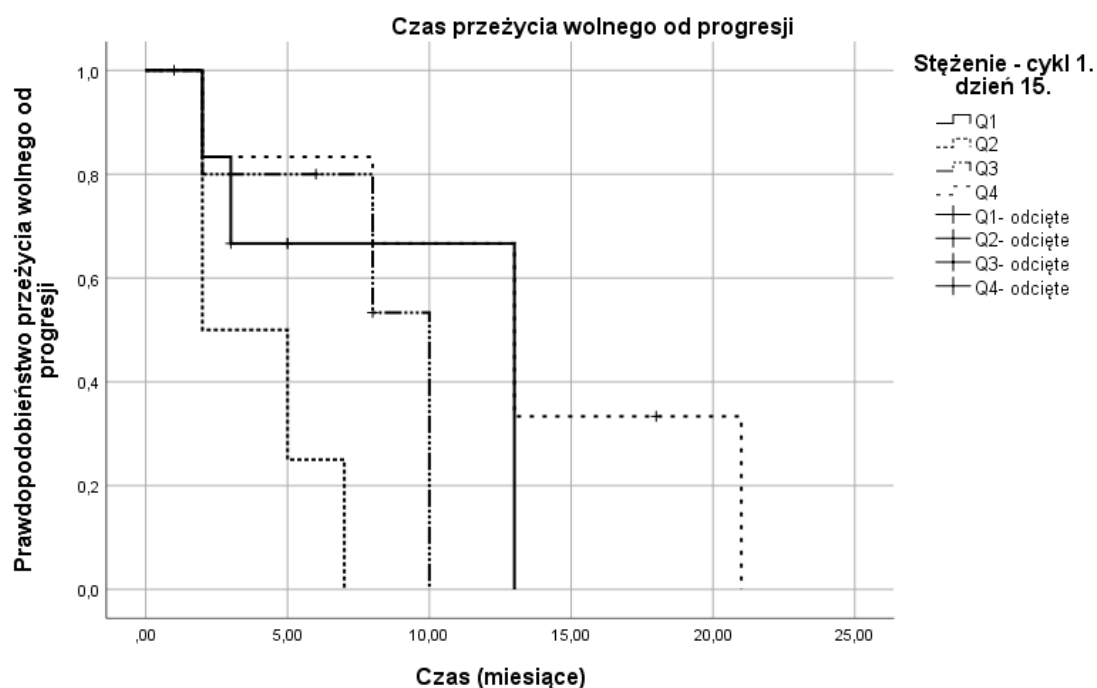
Kwartyle stężenia wyróżnione na podstawie:	Kwartył 1 (Q1)			Kwartył 2 (Q2)			Kwartył 3 (Q3)			Kwartył 4 (Q4)			<i>H</i>	<i>p</i>	η^2
	<i>M_{rang}</i>	<i>Me</i>	<i>IQR</i>	<i>M_{rang}</i>	<i>Me</i>	<i>IQR</i>	<i>M_{rang}</i>	<i>Me</i>	<i>IQR</i>	<i>M_{rang}</i>	<i>Me</i>	<i>IQR</i>			
Stężenie dz. 15 (n=22)	8,43	3,00	3,00	7,75	3,50	4,50	12,60	8,00	5,00	16,67	13,00	12,25	6,97	0,073	0,33
Pierwsze oznaczone stężenie (n=34)	8,56	2,50	2,50	14,17	5,00	5,50	22,56	8,00	14,00	24,50	13,00	13,75	14,00	0,003	0,57
	Analiza post hoc: Q1-Q3 <i>p</i> = 0,021; Q1-Q4 <i>p</i> = 0,007														
Średnie stężenie z 3 m-cy badania (n=34)	11,38	3,00	3,00	10,61	3,00	4,00	25,78	13,00	37,00	22,06	9,00	6,00	15,54	0,001	0,62
	Analiza post hoc: Q2-Q3 <i>p</i> = 0,007; Q1-Q3 <i>p</i> = 0,016														

Q - zakresy stężeń wyznaczone na podstawie kwartyli; *H* - statystyka testowa testu *H* Kruskala Wallisa; *p* - prawdopodobieństwo testowe; η^2 - wielkość efektu; *M_{rang}* - średnia ranga; *Me* - mediana; *IQR* - rozstęp międzykwartyłowy

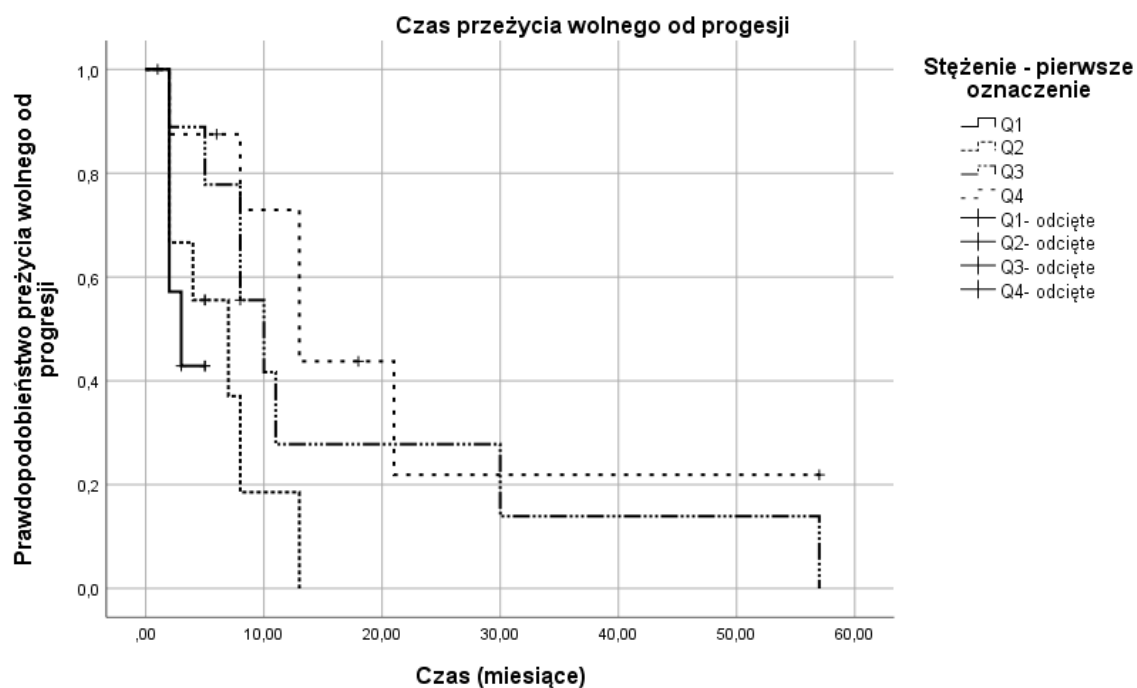
Tabela 25. Porównanie OS w zależności od stężenia przy podziale na kwartyle.

Kwartyle stężenia wyróżniony na podstawie:	Kwartył 1 (Q1)			Kwartył 2 (Q2)			Kwartył 3 (Q3)			Kawrtył 4 (Q4)			<i>H</i>	<i>p</i>	η^2
	<i>M_{rang}</i>	<i>Me</i>	<i>IQR</i>	<i>M_{rang}</i>	<i>Me</i>	<i>IQR</i>	<i>M_{rang}</i>	<i>Me</i>	<i>IQR</i>	<i>M_{rang}</i>	<i>Me</i>	<i>IQR</i>			
Stężenie dz. 15 (n=22)	11,29	24,00	29,00	8,25	18,50	24,25	17,00	36,00	15,50	9,33	17,00	20,75	5,27	0,153	0,28
Pierwsze oznaczone stężenie (n=34)	14,06	11,00	0,00	12,00	19,00	34,50	24,61	12,00	18,00	19,13	24,50	27,50	8,51	0,037	0,38
	Analiza post hoc: Q2-Q3 <i>p</i> = 0,043														
Średnie stężenie z 3 m-cy badania (n=34)	13,69	18,00	33,75	13,00	12,00	19,50	26,33	39,00	19,00	16,44	22,00	16,00	10,20	0,017	0,44
	Analiza post hoc: Q2-Q3 <i>p</i> = 0,027														

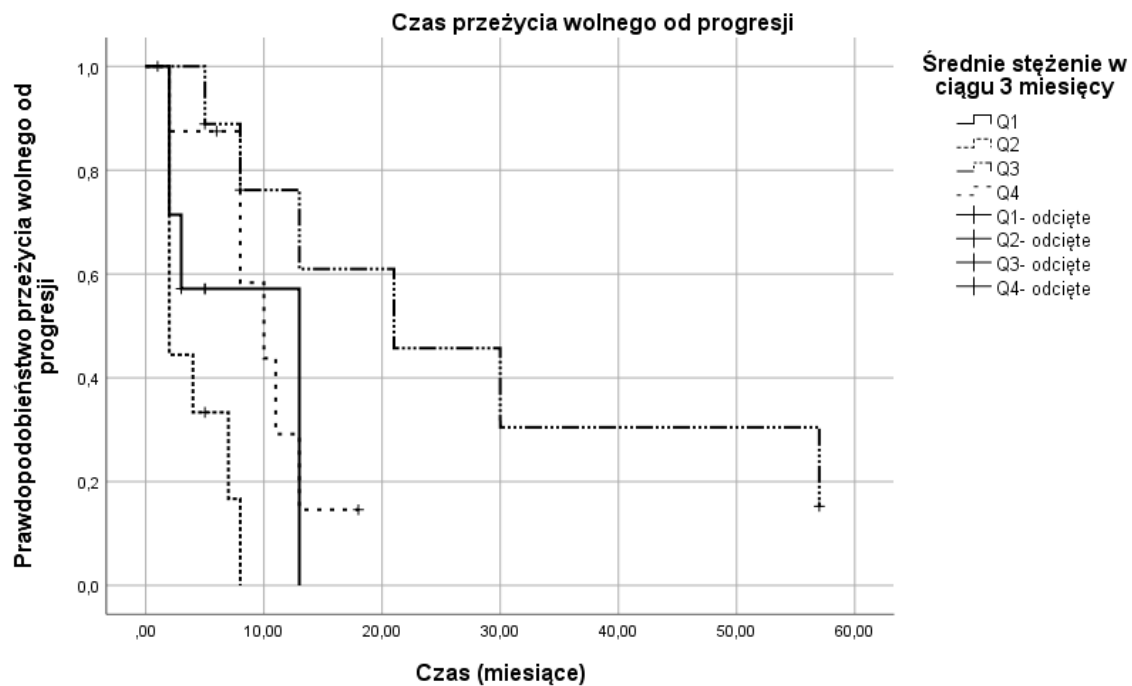
Q - zakresy stężeń wyznaczone na podstawie kwartyli; *H* - statystyka testowa testu *H* Kruskala Wallisa; *p* - prawdopodobieństwo testowe; η^2 - wielkość efektu; *M_{rang}* - średnia ranga; *Me* - mediana; *IQR* - rozstęp międzykwartyłowy



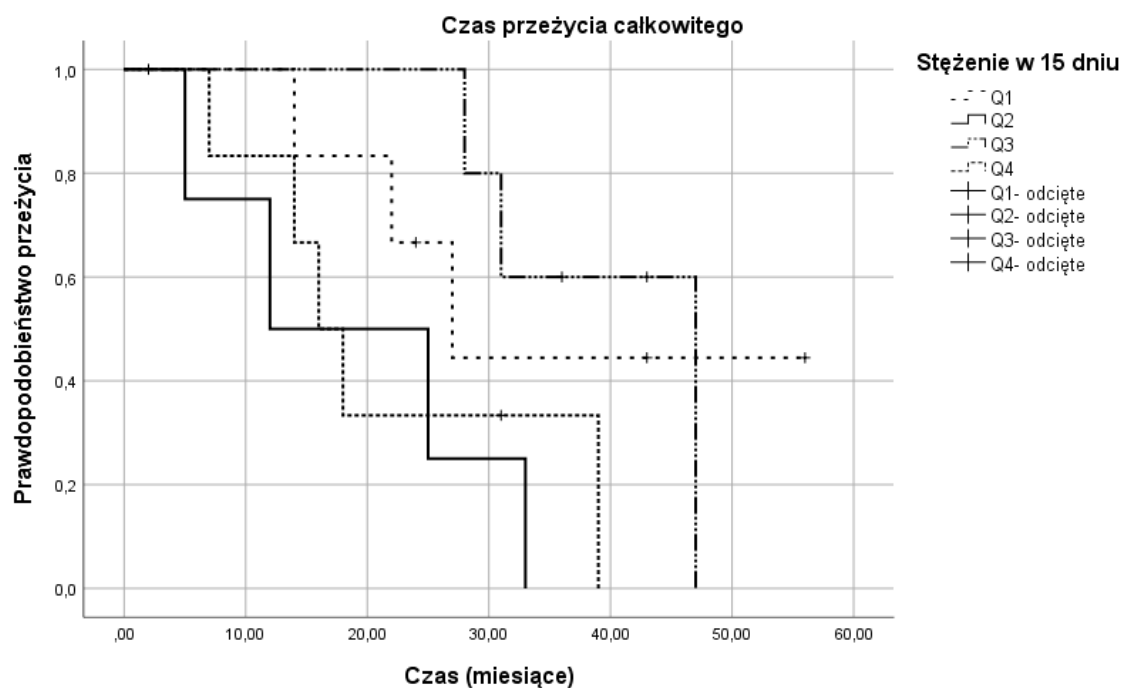
Wykres 9. Krzywa przeżycia dla PFS w zależności od stężenia w 15. dniu cyklu 1.



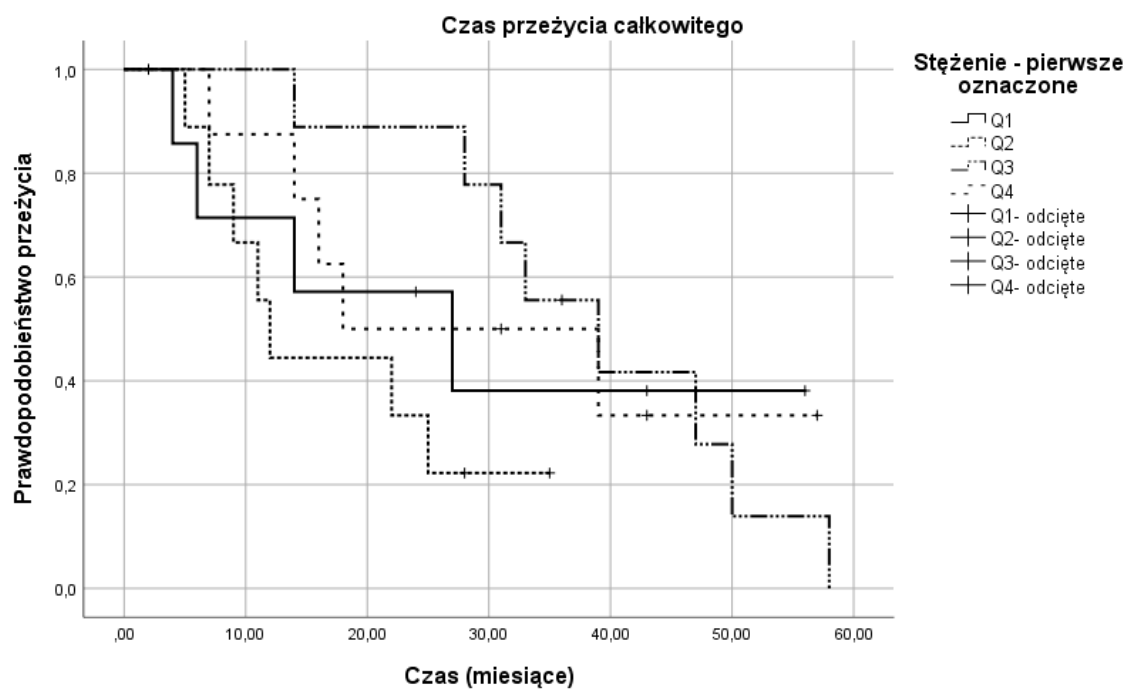
Wykres 10. Krzywa przeżycia dla PFS w zależności od pierwszego oznaczonego stężenia.



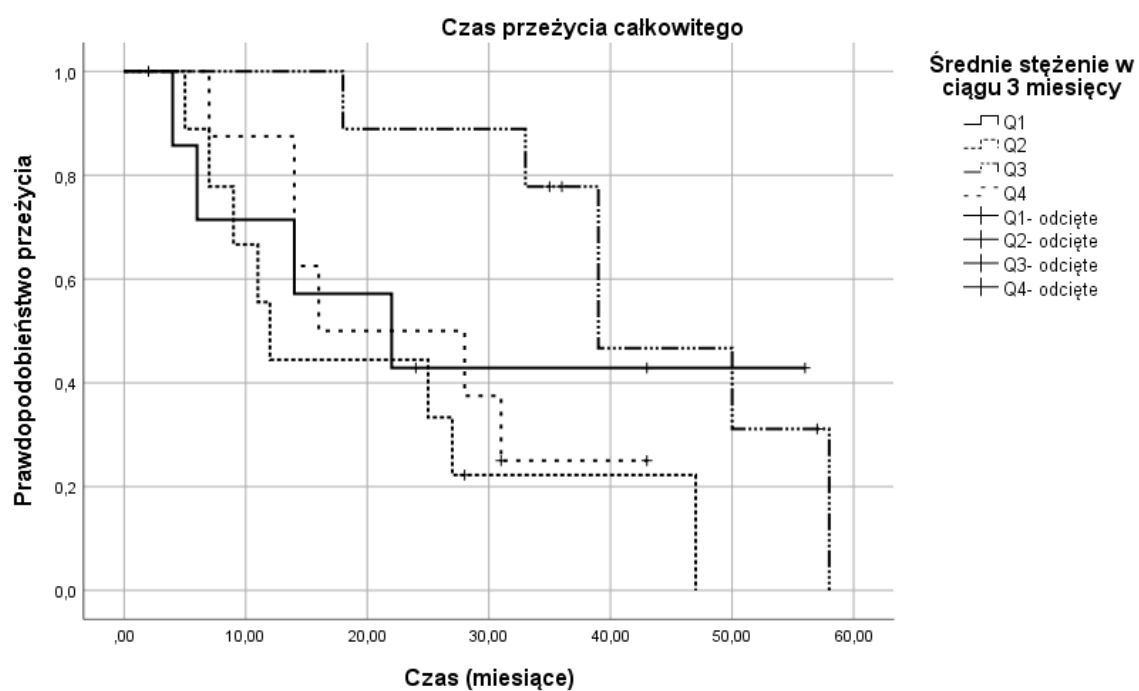
Wykres 11. Krzywa przeżycia dla PFS w zależności od średniego stężenia z 3 miesięcy.



Wykres 12. Krzywa przeżycia dla OS w zależności od stężenia w dniu 15. cyklu 1.



Wykres 13. Krzywa przeżycia dla OS w zależności od pierwszego oznaczonego stężenia.



Wykres 14. Krzywa przeżycia dla OS w zależności od średniego stężenia z 3 miesięcy.

4.2.3. Zależność stężenia aksytynibu, a toksyczność leczenia

4.2.3.1. Zależność stężenia aksytynibu, a toksyczność ≥ 3 . stopnia

Badane wartości stężeń odniesiono również do występującej w czasie leczenia toksyczności. Przeprowadzono analizy testem *U* Manna Whitney'a celem ustalenia różnic w wartościach stężeń ze względu na występowanie toksyczności co najmniej 3. stopnia. Analiza wykazała występowanie wyższego stężenia aksytynibu w grupie pacjentów, u których wystąpiła toksyczność G3 - 3. stopnia (ang. grade, G) w danym okresie czasu w porównaniu do pacjentów, u których nie odnotowano toksyczności G3. Siła efektu dla różnic była słaba. Wyniki przedstawiono w tabeli 26.

Tabela 26. Porównanie osób z toksycznością G3 oraz bez toksyczności pod względem stężenia aksytynibu.

STĘŻENIE (<G3 vs. $\geq$ G3)	Toksyczność < G3			Toksyczność $\geq$ G3			Z	p	r
	<i>M_{rang}</i>	<i>Me</i>	<i>IQR</i>	<i>M_{rang}</i>	<i>Me</i>	<i>IQR</i>			
Cykl 1. dz. 15. (n=19 vs. 3)	10,26	0,72	1,92	19,33	3,17	0,61	-2,29	0,022	0,23
Pierwsze oznaczone (n=31 vs. 3)	16,16	0,73	0,85	31,33	3,17	0,61	-2,52	0,012	0,25
Średnie z 3 m-cy (n=23 vs. 11)	14,00	0,73	1,39	24,82	2,50	2,67	-2,97	0,003	0,29

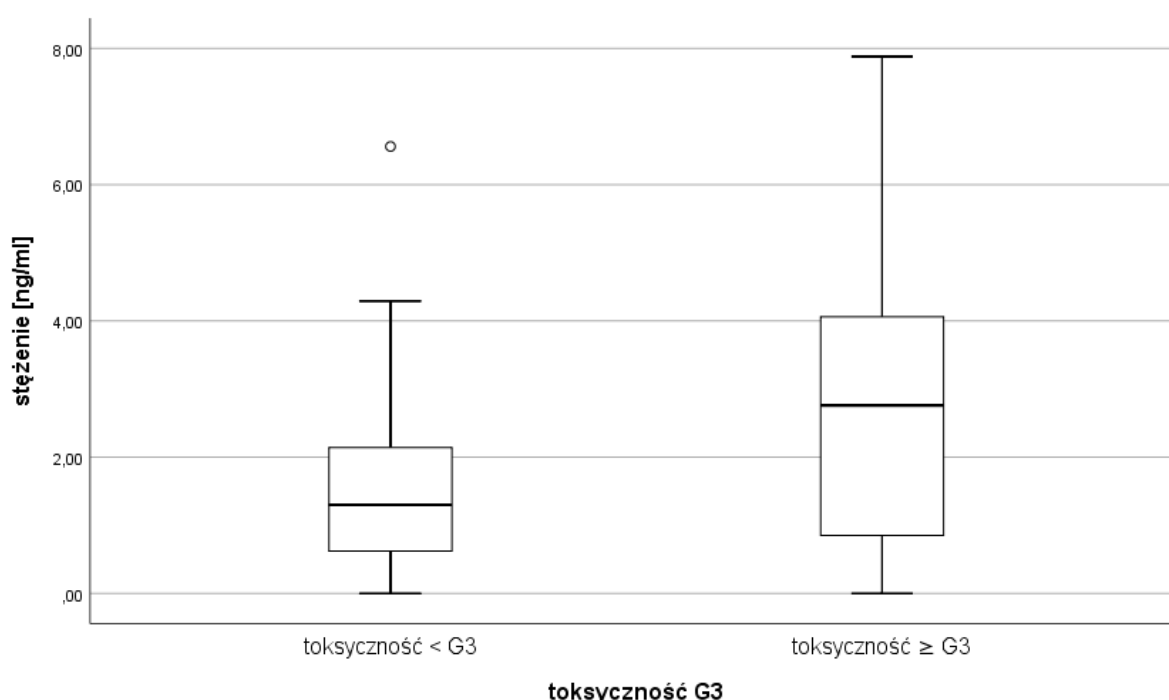
G - stopień (ang. grade); n - liczba pacjentów; Z - statystyka testowa testu *U* Manna Whitney'a; p - prawdopodobieństwo testowe; r - wielkość efektu; *M_{rang}* - średnia ranga; *Me* - mediana; *IQR* - rozstęp międzykwartyłowy

Podobnie zbadano również różnice w stężeniu aksytynibu w osoczu krwi w pojedynczych oznaczeniach w zależności od wystąpienia toksyczności stopnia ≥ 3 . w danym punkcie czasowym. Przeprowadzono analizę testem *U* Manna Whitney'a. Analizie poddano 102 próbki osocza ocenione pod kątem toksyczności. Przeprowadzona analiza wykazała istotne różnice w stężeniu aksytynibu ze względu na występowanie toksyczności. Stężenie było istotnie wyższe w przypadku wystąpienia toksyczności $\geq$ G3, w porównaniu do stężenia aksytynibu, dla którego nie odnotowano nadmiernej toksyczności leczenia. Siła efektu dla różnic była słaba. Szczegółowe wyniki analiz zamieszczono w tabeli 27 oraz na wykresie 17.

Tabela 27. Stężenie aktytynibu w pojedynczych oznaczeniach w zależności od wystąpienia toksyczności $\geq$ G3.

	Toksyczność < G3 (n = 85)			Toksyczność $\geq$ G3 (n = 17)			Statystyka opisowa		
	M_{rang}	Me	IQR	M_{rang}	Me	IQR	Z	p	r
stężenie	48,10	1,30	1,57	68,50	2,76	3,81	-2,60	0,009	0,26

Z - statystyka testowa testu U Manna Whitney'a; p - prawdopodobieństwo testowe; r - wielkość efektu; M_{rang} - średnia ranga; Me - mediana; IQR - rozstęp międzykwartylowy



Wykres 17. Wykres skrzynkowy dla stężenia aktytynibu w pojedynczych oznaczeniach w zależności od wystąpienia toksyczności $\geq$ 3. stopnia.

4.2.3.2. Zależność stężenia aktytynibu, a parametry laboratoryjne i występujące działania niepożądane

Z uwagi na istotne zależności pomiędzy stężeniem aktytynibu i występowaniem nieakceptowalnej toksyczności przeanalizowano również związek pojedynczych oznaczeń stężenia aktytynibu z wartościami parametrów laboratoryjnych oraz występowaniem najczęstszych działań niepożądanych w danym punkcie czasowym.

Za pomocą analizy korelacji rho Spearmana sprawdzono zależności między stężeniem aktytynibu, a poziomem badanych rutynowo parametrów laboratoryjnych oraz wyliczonej wartości eGFR. Przeprowadzona analiza wykazała słaby i dodatni związek między stężeniem

akstytnibu, a AST oraz umiarkowany i dodatni między stężeniem akstytnibu, a TSH. Oznacza to, że im wyższe było stężenie akstytnibu u badanych pacjentów, tym wartości AST i TSH były wyższe. Dla pozostałych parametrów zależności okazały się nieistotne. Wyniki zamieszczono w tabeli 28.

Tabela 28. Korelacje Spearmana między stężeniem akstytnibu, a parametrami laboratoryjnymi oraz eGFR określonymi dla pojedynczego oznaczenia stężenia akstytnibu.

Parametry laboratoryjne	Stężenie [ng/ml]	
	r_s	p
WBC [$10^9/l$]	-0,12	0,224
NEU [$10^9/l$]	-0,13	0,192
LYMF [$10^9/l$]	0,08	0,430
HGB [mmol/l]	0,12	0,251
PLT [$10^9/l$]	0,01	0,886
ALT [U/l]	0,14	0,160
AST [U/l]	0,27	0,006
BILI [umol/l]	0,10	0,302
LDH [U/l]	-0,04	0,715
TSH [uIU/ml]	0,33	0,001
eGFR [ml/min]	0,10	0,333

WBC - liczba białych krwinek (ang. white blood cells); NEU - liczba granulocytów obojętnochłonnych (ang. neutrofiles); LYMF - liczba limfocytów (ang. lymphocytes); HGB - hemoglobina (ang. hemoglobin); PLT - liczba płytek krwi (ang. platelet count); ALT - aminotransferaza alaninowa (ang. alanine transaminase), AST - aminotranferaza asparginowa (ang. aspartate transaminase); BILI - bilirubina (ang. bilirubin), LDH - dehydrogenaza mleczanowa (ang. lactate dehydrogenase)TSH - hormon tyreotropowy (ang. Thyroid-stimulating hormone); eGFR - szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej; r_s - współczynnik *rho* Spearmana; p - prawdopodobieństwo testowe

W celu porównania stężenia akstytnibu w zależności od występowania działań niepożądanych, przeprowadzono analizy testem *U* Manna Whitney’a, które wykazały istotne różnice w stężeniu akstytnibu w przypadku występowania biegunek ($p=0,002$), chrypki ($p=0,004$), białkomoczu ($p=0,035$) oraz niedoczynności tarczycy ($p<0,001$). Różnice nie wystąpiły dla zespołu ręka-stopą (ang. hand-foot skin syndrome, HFSS), zapalenia jamy ustnej, wzrostu ciśnienia tętniczego oraz zmęczenia. Wyniki analiz zamieszczono w tabeli 29.

Tabela 29. Stężenie aksytynibu w zależności od występowania danego działania niepożądanego dla najczęściej występujących w trakcie leczenia.

Działanie niepożądane	0-brak 1- występuje	<i>N</i>	<i>M_{rang}</i>	<i>Me</i>	<i>IQR</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>	<i>r</i>
Biegunka	0	64	44,59	0,85	1,66	-3,07	0,002	0,30
	1	38	63,14	1,76	1,72			
HFSS	0	64	47,95	1,10	1,85	-1,58	0,115	0,16
	1	18	57,49	1,83	2,16			
Zapalenie jamy ustnej	0	89	51,42	1,35	1,84	-0,07	0,944	0,01
	1	13	52,04	1,31	2,07			
Chrypka	0	71	45,88	0,91	1,72	-2,91	0,004	0,29
	1	31	64,37	2,11	2,52			
Wzrost BP	0	20	44,23	1,09	2,34	-1,23	0,220	0,12
	1	82	53,27	1,36	1,86			
Zmęczenie	0	50	55,01	1,59	1,74	-1,18	0,240	0,12
	1	52	48,13	1,02	1,99			
Białkomocz	0	89	49,15	1,12	1,77	-2,10	0,035	0,21
	1	13	67,62	2,32	1,43			
Niedoczynność tarczycy	0	50	40,76	0,74	1,33	-2,60	<0,001	0,26
	1	52	61,83	1,83	1,85			

HFSS - zespół ręka-stopą (ang. hand-foot skin syndrome); BP - ciśnienie tętnicze (ang. blood pressure), *N* - liczba pacjentów; *Z* - statystyka testowa testu *U* Manna Whitney'a; *p* - prawdopodobieństwo testowe; *r* - wielkość efektu; *M_{rang}* - średnia ranga; *Me* - mediana; *IQR* - rozstęp międzykwartyłowy

4.3. Proponowany zakres stężeń terapeutycznych

Na podstawie przeprowadzonych analiz podjęto próbę określenia zakresu stężeń terapeutycznych dla terapii monitorowanej aksytynibu. Z przeprowadzonych analiz wynika, że najwyższa wartość zarówno PFS jak i OS występowała przy zakresie stężeń dla:

- pierwszego wyniku diagnostycznego – Q4; zakres: 1,93≤
- średniego stężenia z 3 miesięcy – Q3; zakres: 0,81-2,14

Dla wartości stężenia oznaczonego 15. dnia 1. cyklu nie uzyskano istotnych zależności z wynikami leczenia.

Z uwagi na występującą istotną zależność pomiędzy stężeniem aksytynibu we krwi, a nasileniem działań niepożądanych przeprowadzono analizę testem dokładnym Fishera

sprawdzając rozkład występowania toksyczności ≥ 3 . stopnia w poszczególnych kwartylach mierzonych stężeń. Wyniki zaprezentowano w tabeli 30.

Tabela 30. Analiza testem dokładnym Fishera porównująca występowanie toksyczności $\geq G3$ w poszczególnych kwartylach stężeń.

STĘŻENIE	Q1		Q2		Q3		Q4		<i>p</i>	<i>V</i>
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%		
Pierwsze oznaczone	0	0	0	0	0	0	3	37,5	0,019	0,56
Średnie z 3 miesięcy	0	0	3	33,3	2	22,2	6	75,0	0,013	0,57

Q - zakresy stężeń wyznaczone na podstawie kwartyli; *n* - liczba pacjentów z toksycznością $\geq G3$; *p* - prawdopodobieństwo testowe; *V* - wielkość efektu

Analiza wykazała, że toksyczność ≥ 3 . stopnia najczęściej występowała w Q4, zarówno dla pierwszego oznaczonego stężenia aksytynibu, jak i średniego z 3 miesięcy.

W przypadku pierwszego oznaczonego stężenia aksytynibu zauważalne jest, że największa toksyczność wystąpiła w przedziale 4., który był związany z najlepszymi wynikami dla OS i PFS. Faktem jest, że w momencie występowania działań niepożądanych o stopniu nasilenia ≥ 3 . oznaczone stężenia w pojedynczych pomiarach dokonanych we wszystkich punktach czasowych wynosiły od 2,39 do 7,88 ng/ml.

W przypadku średnich wartości stężenia wyliczonych na podstawie 3 miesięcy obserwacji zauważalne jest, że w przedziale 3., charakteryzowanym przez najlepsze wyniki zarówno PFS jak i OS, toksyczność terapii nie była wyższa w porównaniu do przedziału 2. Natomiast częstość występowania nieakceptowalnej toksyczności w przedziale 4. była istotnie wyższa. W związku z tym rekomendowanymi średnimi wartościami stężeń dla terapii monitorowanej aksytynibu we krwi w badanych grupach chorych są wartości w przedziale od 0,81 do 2,14 ng/ml.

5. Omówienie wyników i dyskusja

5.1. Omówienie i komentarz do wyników w zakresie skuteczności i toksyczności leczenia aksytynibem

Aksytynib jest lekiem o udowodnionej skuteczności w leczeniu II linii aRCC. Wyniki kliniczne, uzyskane w prezentowanej w tym badaniu grupie chorych, nie różnią się od wcześniej publikowanych rezultatów badań naukowych [20,46].

W cytowanym w części wstępnej rozprawy, randomizowanym badaniu III fazy o akronimie AXIS, mediana PFS w grupie pacjentów leczonych aksytynibem wyniosła 6,7 miesiąca. Należy jednak zauważyć, że w badaniu tym aż 35% pacjentów otrzymujących aksytynib stanowili chorzy poddani w I linii leczenia terapii INF-alfa, a mediana PFS w tak wyodrębnionej podgrupie wyniosła 12,1 m-ca, natomiast w grupie 54% pacjentów, otrzymujących we wcześniejszym leczeniu lek z grupy TKI (sunitynib), mediana PFS wyniosła 4,8 m-ca [20].

W prezentowanym w rozprawie badaniu odnotowano wartość mPFS na poziomie 5 m-cy, a zdecydowaną większość chorych (97%) stanowili pacjenci leczeni w I linii lekami z grupy TKIs. Tylko jedna osoba otrzymała w I linii leczenia INF - alfa. Taki rozkład pacjentów w badaniu wynika z faktu, że na przestrzeni ostatnich lat wytyczne leczenia aRCC ulegają dynamicznym zmianom. W chwili rozpoczęcia pracy badawczej INF-alfa nie stanowił już leku pierwszego wyboru w I linii leczenia aRCC wobec dostępności leków z grupy TKIs wykazujących wyższą skuteczność, czyli sunitynibu i pazopanibu. Co więcej, dostępne dane prezentujące wyniki leczenia chorych poza badaniami klinicznymi, pochodzą z badań w większości przeprowadzonych na grupach chorych po wcześniejszej wyłącznej terapii lekami z grupy TKIs. W związku z tym, zasadne jest takie rozróżnienie grup pacjentów w przypadku porównywania wyników leczenia aksytynibem. Przykładem badania oceniającego wyniki leczenia aksytynibem w codziennej praktyce klinicznej jest włoskie badanie SAX, w którym zaprezentowano wyniki leczenia 148 chorych otrzymujących uprzednio wyłącznie leczenie I linii sunitynibem. W tym badaniu mPFS wyniosła 7,14 m-ca. Lepszy uzyskany wynik w zakresie mPFS w tym przypadku może mieć swoje źródło w stosowanych kryteriach włączenia do badania, którymi było przebycie co najmniej 2 miesięcy leczenia aksytynibem oraz udokumentowana co najmniej 1 ocena radiologiczna [46]. W praktyce oznacza to, że z

analizy wyłączono pacjentów z możliwą wczesną progresją choroby lub zgonem w początkowym etapie leczenia. Z pewnością mogło mieć to wpływ na uzyskaną wartość mPFS.

Mediana OS wśród pacjentów leczonych aksytynibem w większym stopniu różni się pomiędzy badaniami. W prezentowanej pracy jest to 25 m-cy, we wspomnianym powyżej badaniu SAX 15,5 m-ca [46], podczas gdy w badaniu AXIS 20,1 m-ca, ale bez istotnych różnic w zależności od leczenia stosowanego w I linii [22]. Należy jednak zwrócić uwagę, że na uzyskiwaną wartość mOS może mieć wpływ kilka czynników tj. różne obciążenie chorobą pacjentów kwalifikowanych do danego badania czy różny ilościowy udział chorych o korzystnym, pośrednim lub złym rokowaniu wg skal IMDC czy MSKCC. Niemniej jednak najistotniejszym czynnikiem wydaje się być dostępność kolejnych linii leczenia oraz możliwość udziału pacjentów w badaniach klinicznych z zastosowaniem nowych terapii. W momencie rozpoczęcia badania prezentowanego w rozprawie, w Polsce refundowane były dwie linie leczenia dla pacjentów chorujących na aRCC. W trakcie jego trwania pojawiła się możliwość leczenia w dalszych liniach w programach wczesnego dostępu do leczenia niwolumabem i kabozantynibem. Rekrutacja do tych programów otwarta była na przełomie 2017 oraz 2018 roku i 14 pacjentów (40%) z badanej grupy, zostało do nich zakwalifikowanych, z czego dwóch z nich otrzymało leczenie w III i IV linii. Z pewnością mogło to mieć korzystny wpływ na wartość mediany OS uzyskanej w badanej grupie.

Analizując rozkład najlepszych odpowiedzi radiologicznych uzyskiwanych w badanej grupie, można zauważyć, że struktura odnotowanych wyników również podobna jest do tej prezentowanej we wcześniejszych badaniach. ORR w przeprowadzonym badaniu wyniósł 17%, a najczęściej uzyskiwaną odpowiedzią na leczenie była stabilizacja choroby. U żadnego z pacjentów nie uzyskano całkowitej odpowiedzi na leczenie. Jak już wspomniano we wstępie, w badaniu AXIS odnotowano 19% obiektywnych odpowiedzi (w tym 0% CR, 19% PR), a największą część, bo ok. 50% stanowili pacjenci ze stabilizacją choroby jako najlepszą odpowiedzią [20]. Podobnie we włoskim badaniu SAX ORR wyniósł 16,6% [46].

W piśmiennictwie znaleźć można wiele doniesień na temat działań niepożądanych najczęściej występujących w trakcie terapii lekami z grupy TKIs. Wskazują one, że najczęstszymi powikłaniami, typowymi dla leczenia aksytynibem są biegunka, nadciśnienie tętnicze oraz zmęczenie [3,20]. W prezentowanym badaniu nadciśnienie tętnicze było

najczęściej występującym działaniem niepożądanym wszystkich stopni łącznie oraz stopnia 3. w CTCAE, natomiast biegunka, zmęczenie czy niedoczynność tarczycy występowały u > 20% pacjentów.

Nieakceptowalna toksyczność rzadko była przyczyną zakończenia terapii. W badaniu AXIS 4% pacjentów doświadczyło takiej toksyczności [20], a więc 5,71% w badaniu będącym przedmiotem dysertacji również nie odbiega od danych prezentowanych w piśmiennictwie.

Przytoczone wyniki badań potwierdzają, że rezultaty obserwacji klinicznej dotyczące skuteczności oraz toksyczności leczenia aksytynibem prezentowane w rozprawie są spójne z doniesieniami z piśmiennictwa światowego. Można zatem uznać, że przedstawiona w niniejszej pracy grupa jest reprezentatywna i dobrze oddaje strukturę populacji chorych na aRCC leczonych aksytynibem.

5.2. Komentarz w zakresie znaczenia wartości BP w prowadzeniu terapii aksytynibem

Przystępując do omówienia wartości stężenia aksytynibu we krwi uzyskanych w badaniu, należy je poprzedzić danymi z piśmiennictwa dotyczącymi zależności pomiędzy wartościami DBP i skutecznością leczenia, gdyż wartości BP wpływają na możliwość intensyfikacji leczenia aksytynibem.

Po wprowadzeniu terapii aksytynibem do leczenia aRCC poszukiwano klinicznych czynników predykcyjnych dla odpowiedzi na leczenie, a najczęściej badanym parametrem było wystąpienie wzrostu DBP, o określoną wartość lub powyżej danego poziomu. W trakcie badań II fazy, oceniających skuteczność aksytynibu w leczeniu guzów litych, zaobserwowano tendencję do uzyskiwania korzystniejszych wyników farmakoterapii w grupie pacjentów, u których wystąpił wzrost DBP ≥ 90 mmHg w porównaniu do chorych uzyskujących wartości < 90 mmHg. Różnica była istotna statystycznie w ocenie mOS (odpowiednio 25.8 vs. 14.9 m-ca; $p < 0.001$), natomiast nie wykazano jej dla mPFS (odpowiednio 10.2 vs. 7.1 m-ca; $p = 0.107$). Ilość uzyskanych obiektywnych odpowiedzi na leczenie była istotnie wyższa w grupie z rejestrowanymi wyższymi wartościami DBP (odpowiednio 43.9% vs. 12%; $p < 0.001$) [54].

Powyższe obserwacje potwierdzono w badaniu III fazy AXIS, w którym również odnotowano statystycznie istotną różnicę w mOS pomiędzy pacjentami uzyskującymi DBP $\geq$

90 mmHg a < 90 mmHg (20.7 vs. 12.9 m-ca; $p=0.0116$). Różnicy tej nie uzyskano dla mPFS (8.9 vs. 9.0 m-ca; $p=0.56$) [22].

Z kolei w analizie badań II fazy przeprowadzonych wśród chorych na aRCC zaobserwowano 1,6-krotny wzrost prawdopodobieństwa uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie na każde 10 mmHg wzrostu wartości DBP ($p=0.0042$), ocenianego do 8. tygodnia leczenia. Odnotowano również, że uzyskanie wartości DBP ≥ 90 mmHg, co najmniej raz w trakcie obserwacji, wiązało się z dłuższymi uzyskanymi wartościami PFS (mPFS 14,6 vs. 7,8 m-ca; HR 0,59; $p=0,006$) oraz OS (mOS 29,5 vs. 18,5 m-ca; HR 0,622; $p=0,024$). W tej samej analizie odnotowano również 1,5-krotny wzrost prawdopodobieństwa uzyskania częściowej odpowiedzi na leczenie, przy wzroście AUC o 100 h*ng/m ($p<0,0001$) oraz istotną statystycznie różnicę w wartościach mPFS i mOS w zależności od poziomu AUC < 300 i ≥ 300 h*ng/ml. Po zbadaniu korelacji pomiędzy AUC, a DBP wykazano, że jest ona słaba ($r^2 < 0,10$). W związku z tym nie zarekomendowano dawkowania aksytynibu na podstawie wyłącznej oceny DBP lub wyłącznej oceny AUC [29].

Przedmiotem niniejszej pracy nie była ocena ciśnienia tętniczego i jego związku z wynikami leczenia, natomiast w trakcie pracy przeanalizowano związek odnotowywanych wartości stężeń aksytynibu i wzrostu ciśnienia tętniczego w danym punkcie czasowym. W badaniu nie wykazano istotnych statystycznie zależności pomiędzy tymi zmiennymi, a więc wzrost stężenia i ciśnienia tętniczego nie mógł być proporcjonalny. Należy również zwrócić uwagę na fakt, że odnoszenie wartości stężenia aksytynibu we krwi do dokonanego w danym momencie czasu pomiaru BP może być obarczone dużym błędem, gdyż w trakcie leczenia na bieżąco dokonuje się odpowiedniej modyfikacji leczenia hipotensyjnego tak, aby zapobiec wystąpieniu niekontrolowanego wzrostu BP. W związku z tym nieodnotowanie wzrostu BP wraz ze wzrostem stężenia leku może wynikać z adekwatnie prowadzonego leczenia hipotensyjnego. Zaprezentowane wyniki w odniesieniu do danych z piśmiennictwa sugerują, że wzrost ciśnienia tętniczego nie powinien być prostym surogatem dla stężenia aksytynibu we krwi.

Na podstawie dostępnego piśmiennictwa należy również stwierdzić, że do tej pory nie określono jednoznacznie wiarygodnych klinicznych czynników predykcyjnych mogących mieć zastosowanie w trakcie leczenia aksytynibem, a ocena DBP nie powinna być stosowana jako

samodzielna metoda do ustalania dawkowania aksytynibu. Nie zaleca się również eskalacji dawki aksytynibu do momentu uzyskania wzrostu wartości BP, gdyż nie jest to efektywny sposób osiągnięcia terapeutycznego stężenia leku we krwi. [42]. Niemniej jednak, nadal wskazania do ewentualnego zwiększania dawki aksytynibu oparte są jedynie o kryteria kliniczne [17].

W prezentowanym w rozprawie badaniu wartość ciśnienia tętniczego oraz stosowane leczenie hipotensyjne były czynnikiem, w głównej mierze, decydującym o możliwości zwiększenia dawki aksytynibu. Praktyka kliniczna pokazuje, że relatywnie mała grupa pacjentów kwalifikowanych jest do eskalacji dawki z uwagi na nadciśnienie tętnicze obecne u nich wyjściowo lub indukowane wskutek leczenia I linii lekiem z grupy TKIs. Nadciśnienie tętnicze było obecne aż u 65% pacjentów włączonych do badania. W związku z tym, u tak dużej części pacjentów z zasady nie podejmuje się próby zwiększenia dawki aksytynibu. Jak już zaznaczono w pracy, według aktualnie obowiązujących kryteriów, mających swoje źródło w badaniu III fazy [20], eskalacji dawki można dokonać tylko u pacjentów, którzy nie wymagają stosowania leków hipotensyjnych [17]. Jest to niezwykle istotny czynnik ograniczający możliwość terapii mając na uwadze fakt, że Rini i wsp. wykazali wpływ eskalacji dawki na poprawę wyników leczenia aksytynibem, a kwalifikowani do niej pacjenci w cytowanym badaniu mogli zażywać nawet dwa leki hipotensyjne [40,41]. Co więcej, na brak możliwości eskalacji dawki u pacjentów chorujących na nadciśnienie tętnicze, jako czynnika znacząco ograniczającego możliwość poprawy wyników terapii aksytynibem, zwracają również uwagę autorzy badania przeprowadzonego w Japonii [53].

Wobec istotnych ograniczeń w sugerowaniu się wartością DBP w terapii aksytynibem Rini i wsp. szeroko badali farmakokinetykę aksytynibu oraz potencjalne zależności ekspozycji na lek oraz wyników farmakoterapii. Autorzy pracy wskazywali, że odnalezienie takiego wskaźnika dla skuteczności leczenia ułatwiłoby identyfikację pacjentów, którzy mogą odnieść największe korzyści z terapii oraz umożliwiłoby indywidualne dostosowywanie dawki leku [29]. Według danych z piśmiennictwa, u około 38% pacjentów przyjmujących aksytynib w standardowej dawce stwierdza się stężenie leku poniżej oczekiwanego poziomu, który miałby warunkować skuteczność terapii [43].

Wszystko to skłania do wniosków, że monitorowanie stężenia aksytynibu we krwi mogłoby pomóc w lepszym kwalifikowaniu pacjentów do m. in. zwiększania dawki i być użytecznym narzędziem do monitorowania bezpieczeństwa terapii oraz poprawy jego skuteczności.

5.3. Omówienie i komentarz w zakresie uzyskanych wyników stężenia aksytynibu we krwi

5.3.1. Zależność stężenia aksytynibu, a skuteczność leczenia

Zasadniczym celem badania było wyznaczenie zakresu stężeń terapeutycznych dla aksytynibu. Aby tego dokonać oceniono występowanie możliwego związku pomiędzy stężeniem aksytynibu we krwi, a skutecznością i toksycznością leczenia. Następnie, na podstawie uzyskanych wyników, starano się odpowiedzieć na pytanie czy monitorowanie stężenia minimalnego w stanie stacjonarnym w osoczu krwi może być wiarygodnym narzędziem do dostosowywania dawki aksytynibu oraz poprawy skuteczności i bezpieczeństwa farmakoterapii tym lekiem.

Zależność pomiędzy stężeniem aksytynibu, a jego skutecznością i tolerancją zaobserwowano już podczas badań klinicznych I fazy [26]. Ponadto przeprowadzono kilka analiz [29] i badań [40] oceniających taką zależność, jednak jak dotąd nie wyznaczono zakresu stężeń terapeutycznych dla monitorowania terapii aksytynibem w oparciu o C_{min}^{ss} .

Prezentowaną w piśmiennictwie wartość $AUC \geq 300h*ng/ml$, jako zalecany poziom terapeutyczny dla aksytynibu [6, 44], ustalono na podstawie wyników badania I fazy, podczas którego zauważono, że taka wartość AUC koreluje z maksymalną redukcją przepływu krwi i przepuszczalności naczyń krwionośnych [55]. Jak wspomniano we wstępie, w grupie pacjentów uzyskujących wartości $AUC \geq 300 h*ng/ml$, wartości mPFS i mOS były znamienne statystycznie dłuższe w porównaniu do grupy pacjentów uzyskujących wartości niższe [29]. Niemniej jednak opieranie swoich decyzji o wyznaczone wartości AUC w codziennej praktyce byłoby niezwykle czasochłonne i uciążliwe. Taka metoda wymaga bowiem pobrania kilku próbek krwi po pojedynczej dawce leku, w związku z czym jest również bardziej obciążająca dla pacjenta onkologicznego.

W prezentowanym w rozprawie badaniu zauważono istotny statystycznie związek pomiędzy C_{min}^{ss} aksytynibu, a odpowiedzią radiologiczną na leczenie. Oprócz tego wykazano,

że stężenie leku jest istotnie statystycznie wyższe w grupie chorych uzyskujących wartość PFS równą lub wyższą od mediany uzyskanej w całej badanej grupie. Przedstawione zależności wykazano dla wartości pierwszego oznaczonego stężenia aksytynibu oraz średniego z 3 miesięcy. Takich zależności nie potwierdzono dla wartości ocenianych w dniu 15. pierwszego cyklu leczenia. Poza tym, w badaniu nie zaobserwowano statystycznie istotnej zależności ocenianych stężeń aksytynibu z wartością OS. Należy jednak zauważyć, że dla wyznaczonego zakresu średnich stężeń z 3 miesięcy leczenia oraz dla pierwszego oznaczenia zaobserwowano istotnie statystycznie dłuższe wartości OS.

W badaniu analizowano związek pojedynczych oznaczeń C_{min}^{ss} oraz wartości średnich C_{min}^{ss} z 3 miesięcy obserwacji ze skutecznością oraz toksycznością farmakoterapii. Wartość średnią zastosowano z uwagi na zaobserwowaną dużą zmienność międzyosobniczą i wewnątrzosobniczą w uzyskiwanych wartościach stężenia aksytynibu. W dostępnym piśmiennictwie zwracano już uwagę na taką zmienność [5, 30, 53]. W badaniu oceniającym wpływ jedzenia na farmakokinetykę aksytynibu oceniono zmienność międzyosobniczą w ekspozycji na aksytynib na poziomie $\geq 50\%$ [30]. Oprócz tego istotna jest też obserwowana zmienność wewnątrzosobnicza, która w badanej grupie wyniosła od 3 do 99%. Nie znaleziono danych na temat wewnątrzosobniczej zmienności w stężeniu aksytynibu, niemniej jednak autorzy australijskiego badania oceniającego C_{trough} abirateronu wskazywali na to, że duża zmienność wewnątrzosobnicza wpływa na wiarygodność pojedynczego pomiaru w ocenie występowania terapeutycznego stężenia leku u danego pacjenta. Wydaje się, że taka ocena może nie być wystarczająca, ponieważ brak jest pewności, że stężenie terapeutyczne zostanie utrzymane w czasie leczenia [62]. Z praktycznego punktu widzenia wydaje się, że posługiwanie się jedynie pomiarem stężenia wykonanym w jednym punkcie czasowym nie jest wystarczające, szczególnie gdy konieczna jest ocena skuteczności terapii w postaci odpowiedzi radiologicznej oraz parametrów takich jak PSF i OS, a lek wykazuje dużą zmienność wewnątrzosobniczą. Inaczej sytuacja wygląda w przypadku oceny toksyczności leczenia onkologicznego, ponieważ działania niepożądane oraz wartości parametrów laboratoryjnych można ocenić na każdym etapie obserwacji i w danym punkcie czasowym bezpośrednio określić ich związek z C_{min}^{ss} . Takie zależności przedstawiono w niniejszym badaniu i omówiono w dalszej części dyskusji, w podrozdziale dotyczącym toksyczności leczenia.

Z uwagi na to, że w prezentowanym badaniu do monitorowania farmakoterapii wybrano wartości C_{min}^{ss} , uzyskane wyniki należy porównać do badania przeprowadzonego w populacji japońskiej [7]. Jest to jedyne doniesienie z określeniem zależności dla tego parametru, bowiem, do tej pory nie są znane wyniki badania holenderskiej grupy, która przyjęła wartość $C_{trough} \geq 5\text{ng/ml}$ jako terapeutyczny poziom dla aksytynibu [43].

W piśmiennictwie eksponowane są opinie uzasadniające ocenę wartości C_{min}^{ss} jako bardziej praktyczną metodę, niż ocena AUC, do stosowania w terapii monitorowanej [6], jednak w chwili obecnej brak jest wystarczających dowodów potwierdzających możliwość stosowania wartości 5 ng/ml jako poziomu terapeutycznego dla aksytynibu. Wynika to w głównej mierze z faktu, że dane te pochodzą jedynie z pracy przeprowadzonej na grupie 24 pacjentów, spośród których znacząca część (42%) nie otrzymała w I linii farmakoterapii leków z grupy TKIs [7]. Jak już wspomniano, leczenie stosowane w I linii, szczególnie fakt stosowania leków z grupy TKIs, ma wpływ na uzyskiwane wartości PFS w trakcie leczenia aksytynibem [20]. Kolejnym czynnikiem ograniczającym wiarygodność danych jest brak statystycznie istotnej różnicy w uzyskiwanych wartościach PFS, zarówno w całej badanej populacji (24 pacjentów; $p=0.133$), jak i w grupie niestosującej wcześniej leków z grupy TKI (10 pacjentów; $p=0.069$) [7]. W związku z tym wiele wskazuje na to, że do tej pory brak jest w piśmiennictwie wystarczających i wiarygodnych danych dla monitorowania terapii aksytynibem przy zastosowaniu C_{min}^{ss} .

W prezentowanym w rozprawie badaniu wykazano istotną statystycznie zależność pomiędzy C_{min}^{ss} aksytynibu, a odpowiedzią na leczenie, zarówno dla pierwszego oznaczenia ($p=0,004$), jaki i średniego z 3 miesięcy ($p=0,008$). Podobnie jak w japońskim badaniu [7], wyższe stężenie korelowało z lepszą odpowiedzią na leczenie, natomiast niskie i nieoznaczalne odnotowywano u pacjentów, u których na wczesnym etapie leczenia następowała progresja choroby. Najwyższe stężenie w pojedynczym oznaczeniu, tzn. 7,88 ng/ml odnotowano u pacjenta, który uzyskał częściową odpowiedź na leczenie, a maksymalna redukcja wymiarów zmian przerzutowych w pierwszej ocenie radiologicznej wyniosła >60%. W badaniu wykazano również bezpośrednio, że stężenie aksytynibu wpływa na wartość redukcji wymiarów zmian przerzutowych wyrażonych procentowo i zależność ta była istotna statystycznie, zarówno dla pierwszego oznaczenia ($p=0.002$), jaki i dla średniej wartości stężenia z 3 m-cy leczenia ($p=0.001$).

Na podstawie poczynionych obserwacji można wnioskować, że wartość C_{min}^{ss} aksytynibu ma związek z prawdopodobieństwem uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie.

Określenie terapeutycznego poziomu aksytynibu w japońskiej pracy na poziomie określonej wartości (tzn. ≥ 5 ng/ml) mogło mieć swoje źródło w tym, że jak dotąd dla kilku leków ukierunkowanych molekularnie określono taką wartość odcięcia, powyżej której oczekiwana jest wyższa skuteczność terapii [6]. Do tej pory w piśmiennictwie właśnie tak określano wartości stężenia terapeutycznego aksytynibu [7,29]. Niemniej jednak autorzy japońskiego badania zaobserwowali również, że u pacjentów, którzy wymagali zakończenia terapii z powodu toksyczności odnotowywano zauważalnie wyższe wartości C_{trough} . Nie podano jednak danych na temat wyników leczenia u tych pacjentów [7]. W prezentowanym w rozprawie badaniu poszukiwano wartości stężenia, które w sposób istotny statystycznie rozróżniłoby grupy pacjentów względem PSF i/lub OS. Nie udało się wyznaczyć takiego stężenia, niemniej jednak również dostrzeżono związek wyższych wartości stężenia z nasileniem działań niepożądanych. Należy podkreślić, że w porównaniu z dostępnymi innymi badaniami uzyskano istotne obserwacje, które skłoniły do wyznaczenia zakresu stężeń terapeutycznych dla terapii monitorowanej w badanej grupie chorych.

5.3.2. Zakres stężeń dla skuteczności leczenia

Faktem jest, że w przeprowadzonych dotąd analizach wyników badań klinicznych dostrzeżono poprawę skuteczności terapii wraz ze wzrostem stężenia aksytynibu we krwi. Niemniej jednak zauważono również, że w grupie chorych odnotowujących najwyższe wartości stężeń aksytynibu skuteczność farmakoterapii jest zauważalnie niższa. Prawdopodobnie wpływ na to zjawisko ma konieczność stosowania przerw w terapii i/lub redukcji dawki leku w tej grupie chorych, co pociąga za sobą obniżenie wartości stężenia aksytynibu we krwi [41,56].

Po raz pierwszy zależność taką pokazali Rini i wsp. w analizie wyników badania II fazy oceniającego skuteczność leczenia aksytynibem po niepowodzeniu leczenia I linii cytokinami. Badano wówczas stężenie leku w dniu 1. cyklu 1. w czasie od 1 do 2 godzin po przyjęciu

pierwszej dawki leku. Wyniki uzyskane w grupie 52 pacjentów podzielono na kwartyle według wartości uzyskanego stężenia, które mieściło się w zakresie od 1,89 do 147 ng/ml. Dla każdego z kwartyli wyznaczono medianę PFS oraz OS oraz wyliczono wartości AUC. W tabeli 31. przedstawiono wartości mediany PFS i OS dla poszczególnych kwartyli uzyskiwanych stężeń [56].

Tabela 31. Zakresy stężeń i ekspozycji na aksytynib w poszczególnych kwartylach oraz uzyskiwane wartości mediany PFS oraz OS [56].

Kwartył	Zakresy stężenia [ng/ml]	AUC ₀₋₁₂ [ngxh/ml]	Mediana PFS [m]	Mediana OS [m]
1	1,89-20,7	16,4-159	7,5	20,3
2	23-42,8	87,5-356	11,1	27,7
3	45,2-56,4	154-620	28,3	NE
4	59-147	66-569	11,8	22,0

AUC - pole powierzchni pod krzywą (ang. area under the curve); OS - czas przeżycia całkowitego (ang. overall survival); PFS - czas przeżycia wolnego od progresji (ang. progression-free survival).

Najwyższe wartości mediany PFS i OS osiągnięto w grupie pacjentów uzyskujących wartości stężenia tj. w 3. kwartylu. Również w tej podgrupie pacjentów uzyskano większy odsetek obiektywnych odpowiedzi (81,8%) w porównaniu do pozostałych przedziałów (16,7-53,8%). Należy jednak zauważyć, że nie był to pomiar stężenia w stanie stacjonarnym, a w cytowanej pracy brak jest informacji na temat istotności statystycznej uzyskanych wyników [56].

Podobnie, w prospektywnym badaniu II fazy, u pacjentów leczonych w I linii, zauważono, że ekspozycja na lek wzrasta wraz ze wzrostem dawki. Nie zauważono jednak istotnych różnic w ORR i PFS w grupie uzyskującej AUC_{study} o wartości równej lub większej od 261 ngxh/ml w porównaniu do grupy osób, w której uzyskiwano wartości niższe (ORR 51 vs. 45%; mPFS 13 vs. 16,5m-ca; HR 1.0 p=0.981). Gdy przyjęto inny punkt odcięcia - 200 ngxh/ml to zauważono większe różnice, jednak nadal nie wykazano istotności statystycznej. Finalnie pacjentów podzielono na kwartyle na podstawie wartości uzyskiwanego AUC i zauważono, tak jak już wspomniano we wstępie pracy, tendencję do uzyskiwania dłuższej mediany PFS w

grupie pacjentów, u których wartości AUC mieściły się w zakresie 191 - 260 ng*h/ml, bez istotnych statystycznie zależności (19,4 m-ca vs. 11,5 - 13,9 m-ca dla pozostałych kwartyli) [40,41].

Faktem jest, że nie można jednoznacznie porównywać wyników prezentowanego w pracy badania z cytowanymi doniesieniami z uwagi na różnice w badanych parametrach. Należy jednak zauważyć tendencję, że poziom stężenia mieszczący się w pewnym zakresie związany jest z lepszymi wynikami terapii wyrażonymi w takich parametrach jak PFS i OS, natomiast najwyższe wartości ekspozycji na aksytynib lub stężenia mierzonego po przyjęciu pierwszej dawki leku wiążą się z istotnie wyższą toksycznością terapii co ma wpływ na ciągłość leczenia i jego ostateczne rezultaty.

W prezentowanej w rozprawie pracy wykazano, że wartości średniego C_{min}^{ss} z okresu 3 miesięcy obserwacji mieszczące się w zakresie od 0,81 do 2,14ng/ml są związane z istotną statystycznie różnicą w uzyskiwanych wartościach PFS i OS dla całej badanej populacji. Istotne zależności wykazano również dla pierwszego oznaczonego stężenia aksytynibu, a PFS i OS, ale w tym przypadku były to najwyższe odnotowywane wartości (4. kwartyl), a ich użyteczność ogranicza istotnie częstsze występowanie nieakceptowalnej toksyczności dla tego zakresu stężeń.

W prezentowanej pracy nie dowiedziono zależności PFS i OS dla wartości C_{min}^{ss} oznaczonego w 15. dniu 1. cyklu leczenia. Analizę stężenia w tym punkcie czasowym przeprowadzono celem porównania do wyników wspomnianej już japońskiej pracy, w której oceniono C_{trough} aksytynibu po 7 dniach od rozpoczęcia terapii. Jedną z możliwych przyczyn braku widocznych zależności może zbyt mała grupa chorych mających wykonane oznaczenie stężenia w tym punkcie czasowym (n=22). Niemniej jednak widoczna jest tendencja do występowania wyższych wartości stężenia aksytynibu w grupie chorych uzyskujących wartości PFS i OS powyżej mediany. Należy jednak podkreślić, że japońscy badacze również nie odnotowali istotnych statystycznie zależności, a jedynie tendencję do występowania dłuższych wartości PFS i OS [7]. Można zatem wnioskować, że wyniki uzyskane w badaniu dla tego parametru nie odbiegają od wcześniej prezentowanych. Należy zauważyć, że oceniając stężenie w większej grupie, tzn. 34 pacjentów będących na różnych etapach terapii aksytynibem widoczne jest, że wartość pierwszego oznaczonego wyniku oraz średnie

stężenie z 3 miesięcy terapii istotnie korelują z wartością mPFS i mOS. Włączenie do analizy większej grupy chorych mogło mieć istotny wpływ na uzyskanie istotnych statystycznie wyników.

Biorąc pod uwagę powyższe dane można stwierdzić, że badanie przeprowadzono na stosunkowo małej populacji chorych. Wynika to z faktu, że w 2018 roku do leczenia II linii aRCC wprowadzono nowe leki, takie jak kabozantynib i niwolumab. Wobec dostępnych zróżnicowanych opcji terapeutycznych trudno byłoby zebrać większą jednorodną grupę pacjentów. Biorąc pod uwagę realne możliwości zgromadzenia pacjentów leczonych tym samym lekiem w II linii terapii aRCC, prezentowana w pracy grupa 34 pacjentów stanowi satysfakcjonującą populację. Innym czynnikiem, na który należy zwrócić uwagę są ograniczone możliwości rutynowego pomiaru stężenia leku we krwi poza badaniami klinicznymi. W piśmiennictwie istnieją nieliczne doniesienia na temat monitorowania terapii aksytynibem w codziennej praktyce klinicznej. Dowodem są jednostkowe doniesienia na ten temat, które w skrócie przedstawiono poniżej [45,57].

W ostatnich latach francuscy badacze opublikowali pracę, w której oceniono stężenie aksytynibu jedynie u 16 pacjentów. Aż u 6 z nich C_{trough} było nieoznaczalne, a LLOQ wynosił 1 ng/ml. W związku z krótkim okresem półtrwania leku badacze posłużyli się oceną C_{max} , w czasie od 1 do 6 godz. po przyjęciu aksytynibu, a wyniki przedstawiono w grupie jedynie 9 pacjentów. Badano zmiany wartości C_{max} i w przypadku wystąpienia wartości $C_{max} < 20,5$ ng/ml (4 pacjentów) eskalowano dawkę. U 3 z nich stwierdzono wzrost stężenia aksytynibu po eskalacji dawki, natomiast u jednego zaobserwowano tylko niewielki wzrost po 1 i 2 godzinach od przyjęcia leku w maksymalnej dawce (10mg) z następowym szybkim obniżeniem stężenia. Autorzy sugerowali możliwość wystąpienia słabej biodostępności leku lub szybkiego metabolizmu u opisanego pacjenta [45]. Niestety badacze nie odnieśli się do wyników leczenia oraz toksyczności terapii w badanej grupie. Wiadomo tylko, że pacjent, u którego nie odnotowano wzrostu stężenia aksytynibu po eskalacji dawki doświadczył wczesnej progresji choroby. Dodatkowo minusem badania z pewnością jest fakt szerokiego zakresu czasu, w którym pobierano krew celem zbadania stężenia C_{max} oraz to, że w badaniu nie podano informacji na temat linii leczenia, w której stosowano aksytynib w analizowanej grupie.

Wartość $C_{\max}$ ocenili również japońscy badacze w pracy, która ukazała się on line w październiku 2020 roku. Zaprezentowano w niej ocenę $C_{\max}$ w grupie 20 pacjentów leczonych w II lub III linii z powodu aRCC. Badacze określili zakres stężeń terapeutycznych aksytynibu dla $C_{\max}$ od 12.4 do 40.2 ng/ml [57].

Po przeanalizowaniu dostępnego piśmiennictwa należy zauważyć, że wyniki prezentowanego w rozprawie badania stanowią wartościową i nową ocenę możliwości monitorowania terapii aksytynibem. Dotychczas nie wykazano statystycznie istotnego związku pomiędzy wartością $C_{\min}^{ss}$ oraz PFS i OS. Również w ostatniej opublikowanej japońskiej pracy [57] nie przedstawiono wyników z oceną OS. W związku z powyższym można stwierdzić, że przeprowadzone badanie jest unikatowe albowiem wykazuje istotną statystycznie różnicę zarówno dla PFS jak i OS, a więc wnosi nowe istotne dane do piśmiennictwa światowego. Ponadto grupa 34 pacjentów w badaniu oceniającym stężenie aksytynibu w codziennej praktyce klinicznej jest relatywnie duża w porównaniu do innych cytowanych doniesień na ten temat [45,57].

5.3.3. Zależność stężenia aksytynibu, a występujące działania niepożądane

Zależności pomiędzy stężeniem leku, a występowaniem działań niepożądanych nieustannie stanowią przedmiot obserwacji i badań. Ich występowanie oraz stopień nasilenia stanowią konieczną do oceny zależność w związku z obserwowanymi gorszymi wynikami leczenia wyrażonymi w PFS [41] lub PFS i OS [56] u pacjentów uzyskujących najwyższe wartości stężenia aksytynibu.

W prezentowanym badaniu zaobserwowano istotny statystycznie związek pomiędzy stężeniami aksytynibu, a występowaniem toksyczności stopnia ≥ 3 . Zależność taka występowała w odniesieniu do pierwszego oznaczonego stężenia, średniego stężenia z 3 miesięcy oraz oznaczonego w 15. dniu 1. cyklu. Obserwacja zależności w każdym z wybranych do badania stężeniach nie jest niczym zaskakującym, wobec wykazania istotnego związku pomiędzy wartością $C_{\min}^{ss}$ w pojedynczych pomiarach, a nasileniem działań niepożądanych stopnia ≥ 3 ., klasyfikowanymi jako nieakceptowalne.

W cytowanych wcześniej badaniach również odnotowywano częstsze występowanie działań niepożądanych u pacjentów osiągających wyższe wartości stężeń [7,56].

Ponadto w badaniu zaobserwowano, że wartość stężenia oznaczonego w pojedynczych pomiarach, niezależnie od punktu czasowego, istotnie korelowała z występowaniem biegunek, chrypki, białkomoczu oraz niedoczynności tarczycy. Występowanie zależności dla niedoczynności tarczycy związane jest z obserwowanymi zmianami w poziomie TSH i związkiem pomiędzy wartością TSH, a stężeniem aksytynibu. Chrypka jest charakterystycznym działaniem niepożądanym aksytynibu [60], a biegunka jest jednym z działań niepożądanych, które często bywa przyczyną przerw w leczeniu i/lub redukcji dawki [3]. Białkomocz również jest częstym opisywanym działaniem niepożądanym [47,48]. Dane na temat zależności pomiędzy stężeniem aksytynibu, a występowaniem tego działania niepożądanego również mają potwierdzenie we wcześniejszych badaniach [7].

Istotna do podkreślenia jest zależność poziomu TSH i wartości C_{min}^{ss} ($r=0.33$; $p=0.001$) odnotowana w badaniu, która nie jest przypadkowa, bowiem niedoczynność tarczycy jest częstym działaniem niepożądanym leczenia TKIs. Korelację pomiędzy ekspozycją na aksytynib, a wartością TSH odnotowano w badaniu I fazy przeprowadzonym w Japonii, w którym zauważono istotną korelację AUC mierzonego w stanie stacjonarnym w 29. dniu leczenia oraz zmienności TSH ocenionej od wartości początkowej do 29. dnia leczenia ($r=0.80$; $p=0.005$) [50]. Wyniki te potwierdzono również w innym badaniu I fazy przeprowadzonym dla porównania farmakokinetyki aksytynibu w populacji japońskiej oraz wśród przedstawicieli rasy kaukaskiej (FIH). Zmiana wartości TSH od wyjściowej do zmierzonej na początku 2. cyklu występowała w liniowej zależności do AUC_{12} ($r=0.723$; $p=0.018$) [52].

W prezentowanym w rozprawie badaniu odnotowano również statystycznie istotną zależność pomiędzy stężeniem leku, a wartością AST ($r=0.27$; $p=0.006$). Obserwacja ta również nie jest przypadkowa, bowiem w cytowanym we wstępie badaniu oceniającym wpływ zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę aksytynibu odnotowano wzrost wartości ALT i AST wraz ze wzrostem AUC, jednak bez istotnej statystycznie zależności [32].

Stwierdzenie istotnych zależności pomiędzy C_{min}^{ss} aksytynibu, a występowaniem nieakceptowalnej toksyczności skłoniło do przeanalizowania częstości występowania działań

niepożądanych dla wyznaczonych kwartyli stężeń i wykazano, że istotnie różnią się one oraz zauważalne jest to, że najwyższa toksyczność częściej związana jest najwyższymi wartościami stężenia aksytynibu we krwi. Te obserwacje, również są spójne z wcześniejszymi doniesieniami [41,56].

5.3.4. Uwagi do uzyskanych wyników

Istotną sprawą, na którą należy zwrócić uwagę są zauważalne różnice w wartościach stężenia minimalnego w stanie stacjonarnym otrzymane w prezentowanym badaniu w porównaniu do pracy japońskich badaczy, którzy jako jedyni przedstawili wartości C_{trough} u pacjentów leczonych aksytynibem [7]. Z pewnych powodów wydaje się, że wyników tych nie można bezpośrednio porównać.

Z pewnością, na uzyskanie różnych rezultatów mogły wpłynąć z jednej strony szczegóły dotyczące metody oznaczenia, z drugiej zaś różnice etniczne. Według Chen i wsp. farmakokinetyka aksytynibu nie różni się istotnie pomiędzy mieszkańcami Azji a przedstawicielami rasy kaukaskiej [49]. Wykazano, że farmakokinetyka aksytyniu po przyjęciu pojedynczej dawki leku lub po kilku dawkach jest taka sama w grupie zdrowych ochotników z populacji azjatyckiej (przedstawicieli Chin i Japonii) i reprezentantów rasy kaukaskiej oraz w grupie chorych z zaawansowanym nowotworem litym [49]. Niemniej jednak dostępne są dane na temat pewnych zauważalnych różnic w farmakokinetyce leku występujące w populacji japońskiej. Zauważono, że u tych pacjentów niższy jest klirens leku, co ma odzwierciedlenie w wyższym stężeniu aksytynibu we krwi [29]. Rini i wsp. sugerują, że klirens leku w populacji japońskiej jest o 25% niższy, w związku z tym przewidywany jest wyższy o 25% poziom aksytynibu we krwi [49]. Autorzy analizy wskazują jednak, że prezentowane różnice nie są istotne, gdyż są mniejsze od zauważalnej zmienności międzyosobniczej [49].

Takie obserwacje pokazują jednak, że istniejące różnice potencjalnie mogą wpływać na odnotowywanie wyższych wartości stężenia aksytynibu we krwi w stanie stacjonarnym w populacji japońskiej.

Na fakt występowania wyższych wartości stężenia aksytynibu we krwi u przedstawicieli populacji japońskiej pośrednio mogą wskazywać widoczne różnice w dawkowaniu leku pomiędzy tymi pacjentami, a całą badaną populacją chociażby w badaniu AXIS. W tym badaniu odnotowano, że w grupie przedstawicieli populacji japońskiej częściej konieczne było zastosowanie przerwy w terapii (aż u 96% pacjentów) w porównaniu do całej populacji biorącej udział w badaniu (77%). Nie było różnic w częstości redukcji dawki aksytynibu (odpowiednio 32 vs. 31%), natomiast w populacji japońskiej wyraźnie rzadziej zwiększano dawkę leku (12%) w porównaniu do całej badanej populacji (37%) [51]. Średnia dzienna dawka w populacji japońskiej wyniosła 9,3 mg (w porównaniu do 10,6 mg w całej populacji), a względna intensywność dawki wyniosła 89% (w porównaniu do 99%) [51].

Japońscy badacze Miura i wsp. oceniali AUC_{12} po przyjęciu aksytynibu i zauważyli, że aby dostosować dawkę u badanych pacjentów do zaplanowanego poziomu terapeutycznego (w badaniu było to 150 ng*h/ml), w większości przypadków (14 pacjentów - 54%) dawkę leku należało zmniejszyć w porównaniu do wyjściowej (2 x 5 mg na dobę), a jedynie u 2 pacjentów wyliczona konieczna dawka przekraczała maksymalną, czyli 2 x 10 mg na dobę. U 22 z 26 badanych pacjentów rekomendowana dawka zalecona na podstawie pomiarów AUC_{12} była równa 2 x 5 mg lub niższa, a mediana zalecanych dawek w całej badanej grupie wynosiła 2,5 mg przyjmowane 2 razy na dobę (zakres 1-16 mg 2 razy na dobę). Z pracy tej wynika, że w populacji Japońskiej tylko nieliczni pacjenci będą wymagali zwiększenia dawki aksytynibu z wyjściowej 2 x 5 mg na dobę [53]. Ponadto sami autorzy badania zaznaczyli, że średnie AUC_{12} po przyjęciu pierwszej dawki aksytynibu w badaniu wynosiło 292,1 ng*h/ml i było zdecydowanie wyższe w porównaniu do wyników opisywanych na podstawie wcześniej przeprowadzonych badań w grupach pacjentów z różnych części świata (130,5-187,5 ng*h/ml) [53].

W analizie różnic etnicznych stwierdzono, że nie było znaczących różnic w farmakokinetyce aksytynibu, ale w grupie pacjentów japońskich odnotowano występowanie większej zmienności w wartościach AUC_{0-24} i C_{max} w stanie stacjonarnym [49]. W przeprowadzonych dotąd badaniach zauważono, że odnotowane u przedstawicieli populacji japońskiej wartości stężeń są wyższe oraz większy jest oceniony u nich zakres stężeń jakie wystąpiły w tych badaniach [53].

Przedstawione dane mogą wskazywać na to, aby z ostrożnością interpretować wartości stężeń terapeutycznych przedstawionych w badaniach przeprowadzonych w populacji japońskiej, gdyż mogą one nie mieć przełożenia na grupy pacjentów z innych części świata.

W ocenie wartości wyników przeprowadzonego badania należy również zwrócić uwagę na fakt, że pomiar stężenia leku we krwi nie jest pozbawiony możliwych błędów. Pomimo tego jego wyniki wydają się być bardziej obiektywne niż np. pomiar ciśnienia tętniczego i niejednokrotnie subiektywna ocena nasilenia działań niepożądanych. W związku z tym, wyznaczony w trakcie badania zakres średnich stężeń wydaje się być optymalnym narzędziem mogącym ułatwić wyselekcjonowanie grupy pacjentów, która mogłaby odnieść korzyść z leczenia aksytynibem oraz wpłynąć na maksymalizowanie potencjalnych efektów terapii. Oczywiście należy być świadomym, że istnieje grupa chorych, w której takie postępowanie, pomimo udowodnionych zależności może nie być efektywne, co w głównej mierze wynika z indywidualnych cech nowotworu oraz możliwej oporności na leczenie anty-VEGF [40].

Należy także podkreślić, że badanie prowadzone w trybie ambulatoryjnym ma swoje słabe punkty. Jest ono trudne do przeprowadzenia z uwagi na ilość pacjentów, którzy codziennie zgłaszają się do poradni przyszpitalnej celem kontynuacji terapii onkologicznej. Każdy z nich przechodzi procedurę pobrania krwi celem oceny podstawowych parametrów laboratoryjnych. W związku z tym, wyzwaniem może być idealne zaplanowanie godziny pobrania, które powinno odbyć się tuż przed przyjęciem kolejnej dawki leku, tj. w stanie stacjonarnym i w okresie równowagi dystrybucyjnej. Na godzinę zgłoszenia się na badanie mogą mieć wpływ sytuacje losowe, które powodują np. zbyt późne pobranie krwi, a uzyskany w ten sposób wynik stężenia aksytynibu we krwi nie będzie do końca wiarygodny. Na problem prowadzenia badań w grupie pacjentów leczonych ambulatoryjnie zwracali uwagę również australijscy badacze [62]. Ważnym aspektem, o którym należy pamiętać jest również fotolabilność aksytynibu [26], w związku z tym personel pobierający krew do badania powinien być poinformowany o konieczności zabezpieczenia próbek krwi przed dostępem światła.

Biorąc pod uwagę widoczne ograniczenia wydaje się, że strategia monitorowania stężenia leku we krwi powinna być realizowana w ośrodkach akademickich. Rak nerki stanowi jedynie 3% nowotworów, jego przebieg często jest niekorzystny, ale strategia jego leczenia dynamicznie się rozwija. Leczenie tego nowotworu zwykle jest prowadzone w wyselekcjonowanych ośrodkach. Należałoby rozważyć wyposażenie ich w możliwość oznaczania stężenia aksytynibu, czy również innych leków ukierunkowanych molekularnie, co mogłoby korzystnie wpłynąć na wyniki leczenia i bezpieczeństwo stosowania terapii onkologicznej. Ze względów praktycznych wprowadzenie takiej możliwości monitorowania terapii w każdym ośrodku onkologicznym jest nadal trudne do przeprowadzenia.

5.4. Komentarz o potencjalnym znaczeniu praktycznym

Obserwacja stężeń u poszczególnych chorych pokazuje, że zauważalny jest wzrost stężenia aksytynibu po zwiększeniu dawki, a jego obniżenie po redukcji, co niesie za sobą istotne implikacje kliniczne.

Obserwacja pacjentów, którzy z powodu nasilonych działań niepożądanych mieli zmniejszaną dawkę leku, nasuwa kilka spostrzeżeń. Po pierwsze wydaje się, że u części pacjentów redukcja dawki może powodować zbyt duże obniżenie stężenia leku we krwi, co w efekcie może wpływać na pogorszenie wyników leczenia w postaci wcześniejszego wystąpienia progresji choroby. W piśmiennictwie bez trudu znaleźć można przykłady takich konsekwencji niskiej ekspozycji na lek, które cytowano już w rozprawie [26,45]. Wobec tego zasadne wydaje się zaproponowanie stosowania pośrednich dawek aksytynibu np. 2 x 4 mg na dobę lub 4 mg rano i 5 mg wieczorem, tak aby redukcja dawki celem opanowania działań niepożądanych była minimalna. Taka strategia miała zastosowanie w jednym z cytowanych badań [53]. Postępowanie to wydaje się sensowne tym bardziej, że dostępne są postacie leku umożliwiające tak elastyczne dawkowanie. Inną do rozważenia możliwością byłoby podjęcie próby zwiększenia dawki po ustąpieniu dolegliwości i ustabilizowaniu stanu pacjenta.

Zauważalne jest również to, że w grupie chorych, którzy nie prezentują działań niepożądanych na początku terapii, stężenie aksytynibu zwykle jest niższe, czasem oznaczalne dopiero po zastosowaniu maksymalnej dawki leku. W związku z tym, monitorowanie stężenia na początku leczenia mogłoby pomóc w wykryciu tej grupy chorych i

przyczynić się do odpowiednio wczesnego zwiększenia u nich dawki aksytynibu. U pacjentów, u których stężenie nie jest wykrywalne nawet na najwyższej dawce należałoby rozważyć zmianę leku zanim nastąpi progresja choroby. Wiadomo bowiem, że zwiększanie dawki aksytynibu po stwierdzeniu progresji nie jest optymalnym i efektywnym postępowaniem [61].

Leczenie nadciśnienia tętniczego przy dobrej tolerancji aksytynibu nie powinno stanowić czynnika uniemożliwiającego zwiększenie dawki leku. Jest to istotne z uwagi na znaczącą grupę pacjentów otrzymujących leczenie hipotensyjne jeszcze przed rozpoczęciem leczenia aksytynibem. Oznaczenie stężenia we krwi mogłoby pomóc w podjęciu decyzji o zwiększeniu dawki leku przy braku działań niepożądanych i stabilnych wartościach ciśnienia tętniczego.

Z kolei w przypadku braku działań niepożądanych i oznaczeniu wysokiego stężenia aksytynibu we krwi, należałoby rozważyć częstsze monitorowanie chorego. Wydaje się, że zmniejszanie dawki nie byłoby dobrą praktyką, gdyż początkowe wyższe stężenie może korzystnie wpłynąć na redukcję wymiarów zmian przerzutowych i w efekcie na wyniki leczenia. Niemniej jednak, niekontrolowany wzrost stężenia może doprowadzić do powikłań i w efekcie przerwania terapii, zatem należałoby zaproponować częstsze monitorowanie w tej grupie chorych. Wyniki przeprowadzonego badania pokazują, że bardziej istotne wydaje się to, aby średnie stężenie mieściło się w zaproponowanym zakresie, a nie pojedyncze oznaczenie.

W praktyce zarekomendować można monitorowanie stężenia aksytynibu po 2 i 4 tygodniach terapii, a następnie raz w miesiącu, jako optymalne. W przypadku przebiegu leczenia bez zmiany dawki, w późniejszym czasie można zaproponować oznaczanie stężenia aksytynibu kontrolnie co 3 miesiące. W przypadku zmian stężenia należałoby przeanalizować możliwe przyczyny tj. interakcje z innymi stosowanymi lekami, czy wpływ innych czynników klinicznych na stężenie leku we krwi. Zasadne wydaje się kontrolowanie stężenia aksytynibu we krwi zarówno po zwiększeniu dawki leku, jak i po redukcji. Należałoby kontrolnie monitorować chorych nie tylko na początku leczenia, ale również w czasie dalszej farmakoterapii z uwagi na opisywaną zmienność wewnątrzsobniczą stężenia leku we krwi.

Wyniki przedstawione w pracy należy odnosić przede wszystkim do monoterapii pacjentów w II linii leczenia. Jednak możliwe jest, że monitorowanie stężenia aksytynibu mogłoby wpłynąć pozytywnie na bezpieczeństwo leczenia także w I linii z zastosowaniem kombinacji aksytynibu z pembrolizumabem lub awelumabem. Taką strategię można by wykorzystać do selekcji chorych mogących odnieść korzyść z eskalacji dawki aksytynibu w czasie równoczesnej immunoterapii.

6. Wnioski

1. Istnieje istotna statystycznie zależność pomiędzy stężeniem minimalnym aksytynibu w osoczu krwi w stanie stacjonarnym, a odpowiedzią na leczenie w postaci redukcji wymiarów zmian przerzutowych oraz wydłużenia czasu do progresji, przy jednoczesnej istotnej zależności z nasileniem działań niepożądanych.
2. Utrzymanie średnich wartości stężenia minimalnego aksytynibu w osoczu krwi w stanie stacjonarnym na poziomie 0,81-2,14 ng/ml jest związane z istotnie dłuższym spodziewanym czasem wolnym od progresji oraz czasem przeżycia całkowitego przy akceptowalnej toksyczności.
3. Monitorowanie stężenia aksytynibu poprzez oznaczenie stężenia minimalnego w stanie stacjonarnym w osoczu krwi jest wartościową metodą mogącą uzupełniać ocenę kliniczną pacjentów i służyć do modyfikowania dawki leku w celu poprawy skuteczności oraz bezpieczeństwa jego stosowania u chorych na zaawansowanego raka nerki.

7. Streszczenie

Próba ustalenia zakresu stężeń terapeutycznych aksytynibu w oparciu o monitorowanie stężenia leku we krwi u chorych na raka nerki.

Terapia monitorowana stężeniem leku we krwi nie jest powszechnie stosowana w leczeniu chorób nowotworowych. Jak dotąd tylko dla części leków ukierunkowanych molekularnie ustalono związek pomiędzy stężeniem leku, a efektywnością i bezpieczeństwem jego stosowania oraz określono terapeutyczny poziom dla terapii monitorowanej. Aksytynib jest lekiem stosowanym aktualnie w każdej linii leczenia zaawansowanego raka nerki i zasadne jest podejmowanie wszelakich działań celem optymalizacji terapii. Do tej pory wyznaczono wartości dla terapii monitorowanej aksytynibu w oparciu o AUC, jednak taka metoda jest trudna do stosowania i uciążliwa dla pacjenta z uwagi na konieczność kilkukrotnego pobierania krwi w ściśle wyznaczonym czasie. Ocena stężenia minimalnego w stanie stacjonarnym wydaje się być lepszą metodą do zastosowania w praktyce klinicznej.

Celem pracy było zbadanie zależności pomiędzy stężeniem minimalnym aksytynibu w stanie stacjonarnym oraz okresie równowagi dystrybucji, a skutecznością i bezpieczeństwem terapii, następnie wyznaczenie zakresu stężeń terapeutycznych dla aksytynibu oraz ocena możliwości terapeutycznego monitorowania aksytynibu w codziennej praktyce klinicznej.

Do badania włączono grupę 35 pacjentów leczonych aksytynibem w II linii farmakoterapii aRCC. W trakcie leczenia dokonano oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa jego stosowania. Pobierano krew celem oceny stężenia minimalnego aksytynibu w stanie stacjonarnym i w okresie równowagi dystrybucyjnej. Stężenie leku oceniano przy użyciu metody wysokosprawnej chromatografii cieczowej z tandemową spektrometrią mas. Jedną osobę wyłączono z analizy stężeń z uwagi na niedotrzymanie wymogu odpowiedniej godziny pobrania krwi. Przeanalizowano zależności odnotowywanych wartości stężeń ze skutecznością i toksycznością leczenia w całej badanej grupie (34 osoby) oraz w podgrupie włączonej do badania wraz z rozpoczęciem terapii aksytynibem (22 osoby).

W badanej grupie chorych odnotowano medianę czasu przeżycia wolnego od progresji równą 5 miesięcy oraz medianę czasu przeżycia całkowitego wynoszącą 25

miesiący. W trakcie leczenia występowały typowe dla aksytynibu działania niepożądane, a najczęstszym było nadciśnienie tętnicze. Celem określenia zależności stężenia występującego w początkowym okresie leczenia, a skutecznością i bezpieczeństwem farmakoterapii aksytynibem, oznaczono jego stężenie po 2 tygodniach w podgrupie włączonej do badania wraz z rozpoczęciem terapii aksytynibem (n=22). Nie wykazano zależności pomiędzy stężeniem, a odpowiedzią na leczenie, PFS i OS. Wykazano jedynie istotny statystycznie związek z wystąpieniem nadmiernej toksyczności.

Osobno oceniono zależność pierwszego oznaczonego stężenia w całej badanej grupie (n=34) ze skutecznością i bezpieczeństwem farmakoterapii. Z uwagi na dużą zmienność wewnątrzsobniczą stężenia aksytynibu w osoczu krwi oceniono również zależność średnich wartości z 3 miesięcy leczenia dla całej badanej grupy (n=34). Tak wybrane parametry stężeń oceniono pod kątem wpływu na uzyskiwaną odpowiedź na leczenie, wartość PFS, OS oraz występowanie nadmiernej toksyczności. Jedynie dla OS nie uzyskano istotnych statystycznie zależności.

Kierując się doniesieniami z piśmiennictwa światowego, pacjentów podzielono na kwartyle w zależności od uzyskiwanych wartości stężeń i wykazano, że w grupie pacjentów (n=34) uzyskujących średnie wartości stężenia z 3 miesięcy na poziomie 0,8-2,14 ng/ml odnotowano najwyższe oraz istotnie statystycznie dłuższe wartości mediany PFS i OS. Toksyczność w tak wyodrębnionej grupie była na akceptowalnym poziomie.

W badaniu oceniono, że stężenie określone w danym punkcie czasowym koreluje z nasileniem działań niepożądanych. Było istotnie statystycznie wyższe w grupie pacjentów, u których wystąpiła toksyczność ≥ 3 . stopnia wg CTCAE. Ponadto odnotowano istotną zależność pomiędzy stężeniem aksytynibu, a wartością TSH, AST oraz występowaniem biegunki, niedoczynności tarczycy, chrypki oraz białkomoczu.

Badanie stężenia minimalnego w stanie stacjonarnym aksytynibu może być, w połączeniu z kliniczną oceną pacjentów, użytecznym narzędziem do optymalizacji terapii onkologicznej. Takie postępowanie umożliwiłoby identyfikację pacjentów, u których stężenie leku może być zbyt niskie i mogące skutkować wczesną progresją choroby. Ponadto ułatwiłoby poszukiwanie grupy mogącej odnieść korzyść z eskalacji dawki oraz pomogłoby w identyfikacji pacjentów zagrożonych występowaniem ciężkich powikłań zagrażających życiu.

8. Abstract

An attempt to determine the range of therapeutic concentration of axitinib based on drug concentration monitoring in kidney cancer patients.

Therapeutic drug monitoring is not a commonly used tool in oncology. It has been established that the association between the drug concentration in blood and efficacy and safety of the treatment exists. Based on this data, the therapeutic range for TDM of some molecular targeted therapies was established. Axitinib is a tyrosine kinase inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor currently used in each line of clear-cell renal-cell carcinoma treatment. Because of that, it is reasonable to search for diagnostic tools to optimise the treatment with axitinib. Therapeutic drug monitoring based on AUC is not a comfortable method because of multiple blood sampling. The assessment of the minimal steady-state concentration seems to be more reasonable in clinical practice.

The study aimed to assess the correlation between axitinib minimal steady-state concentration and the treatment's efficacy and safety. Then, to determine the therapeutic concentration range and the possibility of using it in clinical practice.

35 patients treated with axitinib in second-line treatment of advanced renal cell carcinoma were included in the study. The efficacy and safety of the treatment were assessed. Blood was collected to measure the minimal steady-state concentration of axitinib in plasma. The axitinib concentration was measured with liquid chromatography-mass spectrometry. One patient was excluded from the analysis because of a lack of properly collected blood sample. The treatment and drug level results were correlated in the entire population (n=34), and a subpopulation of patients included in the study when starting axitinib treatment (n=22).

The median progression-free survival reached 5 months and the median overall survival 25 months. The adverse events occurring during the treatment were characteristic for this drug, and the most common was hypertension.

The analysis did not reveal a statistically significant association between axitinib concentration and treatment results (included best response, PFS and OS) in the subgroup of patients included in the study at the beginning of the treatment (n=22). There was a

significant association between axitinib concentration and severity of adverse events. This subgroup of patients was extracted to assess the associations at a fixed time point.

The correlation between first measured axitinib concentration and the efficacy and safety of the treatment was conducted (n=34). The analysis of mean concentration from 3 months of the treatment was conducted because of the wide inpatient variability in axitinib concentration in blood. These values of axitinib concentration were correlated with best response, PFS, OS and severity of toxicity. All but OS were statistically significant.

According to data from previous studies, patients were divided into quartiles based on axitinib concentration. The strongest relation was presented for the mean axitinib concentration from 3 months of treatment in the range from 0,81 to 2,14 ng/ml. The toxicity of the treatment in this subgroup was acceptable.

There was shown, that the axitinib concentration at a specific time point is associated with the severity of adverse events and was higher at the time of grade 3 or higher toxicity according to CTCAE criteria. Moreover, there was a statistically significant relation between axitinib concentration and thyroid-stimulating hormone and aspartate transaminase level and the occurrence of diarrhoea, hypothyroidism, hoarseness and proteinuria.

The assessment of minimal steady-state axitinib concentration could be a useful tool for optimising the treatment. The first thing is that it could enable to identify the group of patients with low concentration, who are at risk of an early progression. The second is the identification of patients who could benefit from axitinib dose escalation. Last but not least is the recognition of patients at risk of severe complications with life-threatening consequences.

9. Literatura

1. Adamska - Dyniewska H. (red.) Terapia monitorowana. Wydawnictwo TTM, Łódź 1994. s. 7-85.
2. Groenland SL, Mathijssen RHJ, Beijnen JH, Huitema ADR Steeghs N. Individualized dosing of oral targeted therapies in oncology is crucial in the era of precision medicine. *Eur J Clin Pharmacol*. 2019;75(9):1309-1318.
3. Cohen RB, Oudard S. Antiangiogenic therapy for advanced renal cell carcinoma: management of treatment-related toxicities. *Invest New Drugs*. 2012;30(5):2066-2079.
4. Common Terminology Criteria for Adverse Events:
https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm [dostęp z dn. 15.01.2021r.]
5. Schmidinger M, Danesi R, Jones R, McDermott R i wsp. Individualized dosing with axitinib: rationale and practical guidance. *Future Oncol*. 2018;14(9):861-875.
6. Verheijen RB, Yu H, Schellens JHM, Beijnen JH i wsp. Practical Recommendations for Therapeutic Drug Monitoring of Kinase Inhibitors in Oncology. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;102(5):765-776.
7. Tsuchiya N, Igarashi R, Suzuki-Honma N, Fujiyama N. i wsp. Association of pharmacokinetics of axitinib with treatment outcome and adverse events in advanced renal cell carcinoma patients. *J Clin Oncol* 2015; suppl 7: abstr 506. doi: 10.1200/jco.2015.33.7_suppl.506
8. Wojciechowska U. Epidemiologia nowotworów złośliwych nerki. W: Rak nerki Współczesna diagnostyka i terapia. Pod redakcją: Szczylik C., Escudier B., Porta C. Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2017. S. 27-38.
9. Epidemiologia raka nerki w Polsce: http://onkologia.org.pl/raporty/#tabela_rok [dostęp z dn. 10.12.2020r.]

10. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N i wsp. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2019; 30(5): 706-720.
11. Hałoń A. Współczesna diagnostyka patomorfologiczna raka nerki. W: *Rak nerki Współczesna diagnostyka i terapia.* Pod redakcją: Szczylił C., Escudier B., Porta C.; Termedia Wydawnictwa Medyczne; Poznań 2017. S. 231-266.
12. Tołoczko-Grabarek A., Lubiński J. Rak nerki uwarunkowany dziedzicznie. W: *Rak nerki Współczesna diagnostyka i terapia.* Pod redakcją: Szczylił C., Escudier B., Porta C.; Termedia Wydawnictwa Medyczne; Poznań 2017. S. 39-51.
13. Méjean A., Ravaud A., Thezenas S., Colas S. i wsp. Sunitinib Alone or after Nephrectomy in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2018; 379:417-427.
14. Motzer RJ., Mazumdar M., Bacik J. i wsp. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 1999; 17:2530–2540.
15. Program Lekowy: Leczenie raka nerki. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/choroby-onkologiczne> [dostęp z dn. 10.12.2020r.]
16. Escudier B., Gore M. Axitinib for the management of metastatic renal cell carcinoma. *Drugs R D.* 2011;11(2):113-126.
17. Charakterystyka produktu leczniczego Inlyta:
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR__Product_Information/human/002406/WC500132188.pdf [dostęp z dn. 10.12.2020r.]
18. Mittal K., Wood LS., Rini BI. Axitinib in metastatic renal cell carcinoma. *Biol Ther* 2012; 2(1): 5 doi: 10.1007/s13554-012-0005-2
19. Hu-Lowe D.D., Zou H.Y., Grazzini M.L., Hallin ME. i wsp. Nonclinical antiangiogenesis and antitumor activities of axitinib (AG-013736), an oral, potent, and selective inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinases 1, 2, 3. *Clin Cancer Res.* 2008; 14(22):7272-7283.

20. Rini B.I., Escudier B., Tomczak P., Karin A. i wsp. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011; 11: 61655-61663.
21. Tyler T. Axitinib: Newly approved for renal cell carcinoma. *J Adv Pract Oncol* 2012; 3:333-335.
22. Motzer R.J., Escudier B., Tomczak P., Hutson T.E. i wsp. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(6):552-562.
23. Rini B.I., Plimack E., Stus V., Gafanov R. i wsp. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2019;380(12):1116-1127.
24. Motzer R., Penkov K., Haanen J., Rini B. i wsp. Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2019;380(12):1103-1115.
25. Wytyczne NCCN: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney_blocks.pdf [dostęp z dn. 10.12.2020r.]
26. Rugo H.S., Herbst R.S., Liu G., Park J.W. i wsp. Phase I trial of the oral antiangiogenesis agent AG-013736 in patients with advanced solid tumors: pharmacokinetic and clinical results. *J Clin Oncol.* 2005; 23(24):5474-5483.
27. Chen Y., Tortorici M.A., Garrett M., Hee B. i wsp. Clinical Pharmacology of Axitinib. *Clin Pharmacokinet* 2013; 52:713-725.
28. Synowiec Z., Jabłecka A. Co wiemy na temat farmakokinetyki i interakcji aksytynibu oraz ich wpływu na skuteczność leczenia raka nerkowokomórkowego? *Farm. Współcz.* 2016; 9(2):78-87.
29. Rini B.I., Garrett M., Poland B., Dutcher J.P. i wsp. Axitinib in metastatic renal cell carcinoma: results of a pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis. *J Clin Pharmacol.* 2013; 53(5):491-504.

30. Pithavala Y.K., Chen Y., Toh M., Selaru P i wsp. Evaluation of the effect of food on the pharmacokinetics of axitinib in healthy volunteers. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2012; 70(1):103-112.
31. Chen Y., Rini B.I., Motzer R.J., Dutcher J.P. i wsp. Effect of Renal Impairment on the Pharmacokinetics and Safety of Axitinib. *Target Oncol.* 2016; 11(2):229-234.
32. Tortorici M.A., Toh M., Rahavendran S.V., Labadie R.R. i wsp. Influence of mild and moderate hepatic impairment on axitinib pharmacokinetics. *Invest New Drugs.* 2011; 29:1370-1380.
33. Garrett M., Poland B., Brennan M., Hee B. i wsp. Population pharmacokinetic analysis of axitinib in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* 2014; 77(3):480-492.
34. Pithavala Y.K., Tortorici M., Toh M., Garrett M. i wsp. Effect of rifampin on the pharmacokinetics of Axitinib (AG-013736) in Japanese and Caucasian healthy volunteers. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2010; 65(3):563-570.
35. Pithavala Y.K., Tong W., Mount J., Rahavendran S.V. i wsp. Effect of ketoconazole on the pharmacokinetics of axitinib in healthy volunteers. *Invest New Drugs.* 2012; 30(1):273-281.
36. Bach D.M., Straseski J.A., Clarke W. Therapeutic drug monitoring in cancer chemotherapy. *Bioanalysis.* 2010; 2(5), 863–879.
37. Gao B., Yeap S., Clements A., Balakrishnar B. i wsp. Evidence for therapeutic drug monitoring of targeted anticancer therapies. *J Clin Oncol.* 2012; 10;30(32):4017-25.
38. Bullock J.M., Rahman A., Liu Q. Lessons Learned: Dose Selection of Small Molecule–Targeted Oncology Drugs. *Clin Cancer Res* 2016; 22:2630-2639.
39. Chatelut E., Bruno R., Ratain M.J. Intraindividual Pharmacokinetic Variability: Focus on Small-Molecule Kinase Inhibitors. *Clin Pharmacol Ther* 2017; 103(6), 956-958.
40. Rini B.I., Melichar B., Ueda T., Gruenwal V. i wsp. Axitinib with or without dose titration for first-line metastatic renal-cell carcinoma: a randomised double-blind phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2013; 14(12):1233-1242.

41. Rini B.I., Melichar B., Fishman M.N., Oya M. i wsp. Axitinib dose titration: analyses of exposure, blood pressure and clinical response from a randomised phase II study in metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2015; 26(7):1372-1377.
42. Chen Y., Rini B.I., Bair A.H., Mugundu G.M. i wsp. Population pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of 24-h diastolic ambulatory blood pressure changes mediated by axitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Clin Pharmacokinet.* 2015; 54(4):397-407.
43. Groenland S.; van Eerden R.; Verheijen R.; Koolen S. i wsp. Therapeutic Drug Monitoring of Oral Anticancer Drugs: The Dutch Pharmacology Oncology Group–Therapeutic Drug Monitoring Protocol for a Prospective Study. *Ther Drug Monit.* 2019; 41(5):561–567.
44. Yu H., Steeghs N., Nijenhuis C.M., Schekkens J.H.M. i wsp. Practical Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring of Anticancer Tyrosine Kinase Inhibitors: Focus on the Pharmacokinetic Targets. *Clin Pharmacokinet.* 2014; 53(4): 305-325.
45. Beinse G., Hulin A., Rousseau B. Axitinib pharmacologic therapeutic monitoring reveals severe under-exposure despite titration in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Invest New Drugs.* 2019, 37(6):1289-1291.
46. Facchini G., Rossetti S., Berretta M., Carla Cavaliere C. i wsp. Second line therapy with axitinib after only prior sunitinib in metastatic renal cell cancer: Italian multicenter real world SAX study final results. *J Transl Med.* 2019; 17:296. doi: 10.1186/s12967-019-2047-4
47. Rini B.I., Escudier B., Hariharan S., Roberts W.G. i wsp. Long-term safety with axitinib in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. *Clin Genitourin Cancer.* 2015;13(6):540-547.e1-7.
48. Semeniuk-Wojtaś A., Lubas A., Stec R., Szczylik C. i wsp. Influence of tyrosine kinase inhibitors on hypertension and nephrotoxicity in metastatic renal cell cancer patients. *Int J Mol Sci* 2016; 17, 2073. doi: 10.3390/ijms17122073
49. Chen Y., Suzuki A., Tortorici M.A., Garrett M. i wsp. Axitinib plasma pharmacokinetics and ethnic differences. *Invest New Drugs* 2015; 33:521-532.

50. Mukohara T., Nakajima H., Mukai H., Nagai S. i wsp. Effect of axitinib (AG-013736) on fatigue, thyroid-stimulating hormone, and biomarkers: a phase I study in Japanese patients *Cancer Sci.* 2010;101(4):963-968.
51. Ueda T., Uemura H., Tomita Y., Tsukamoto T. i wsp. Efficacy and Safety of Axitinib Versus Sorafenib in Metastatic Renal Cell Carcinoma: Subgroup Analysis of Japanese Patients from the Global Randomized Phase 3 AXIS Trial. *Jpn J Clin Oncol* 2013; 43(6): 616-628 .
52. Fujiwara Y., Kiyota N., Chayahara N., Suzuki A. i wsp. Management of axitinib (AG-013736)-induced fatigue and thyroid dysfunction, and predictive biomarkers of axitinib exposure: results from phase I studies in Japanese patients. *Invest New Drugs.* 2012; 30(3): 1055–1064.
53. Miura Y., Imamura C.K., Uchino K., Kishida T. i wsp. Individualized Dosing of Axitinib Based on First-Dose Area Under the Concentration-Time Curve for Metastatic Renal-Cell Carcinoma *Clin Genitourin Cancer.* 2019;17(1):e1-e11. doi: 10.1016/j.clgc.2018.09.015.
54. Rini B.I., Schiller J.H., Fruehauf J.P., Cohen E. i wsp. Diastolic Blood Pressure as a Biomarker of Axitinib Efficacy in Solid Tumors *Clin Cancer Res.* 2011;17(11): 3841-3849.
55. Liu G., Rugo H.S., Wilding G., McShane T.M. i wsp. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging as a pharmacodynamic measure of response after acute dosing of AG-013736, an oral angiogenesis inhibitor, in patients with advanced solid tumors: results from a phase I study *J Clin Oncol.* 2005;23(24):5464-5473.
56. Rini B.I., de La Motte Rouge T., Harzstark A.L., Michaelson M.D. i wsp. Five-Year Survival in Patients With Cytokine-Refractory Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated With Axitinib *Clin Genitourinary Cancer.* 2013; 11(2): 107-114.
57. Fukudo M., Tamaki G., Azumi M., Kakizaki H. i wsp. Absorption of the orally active multikinase inhibitor axitinib as a therapeutic index to guide dose titration in metastatic renal cell carcinoma *Invest New Drugs.* 2020 Oct 23. doi: 10.1007/s10637-020-01023-z.
58. Płużański A. Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie RECIST 1.1 *Nowotwory Journal of Oncology* 2014; 64(4): 331-335.

59. Aktualizacja wytycznych ESMO dotyczących leczenia raka nerki:
<https://www.esmo.org/guidelines/genitourinary-cancers/renal-cell-carcinoma/eupdate-renal-cell-carcinoma-algorithm> [dostęp z dn. 20.01.2021r.]
60. Synowiec Z., Sobańska K., Tomczak P., Ramlau R. i wsp. Dysfonia po aksytynibie - opis przypadku. Farm. Współcz. 2018 : T. 11, nr 3, s. 192-194.
61. Doherty G.J., Lynskey D., Matakidou A., Fife K. i wsp. Dose escalation of axitinib on disease progression as a strategy in the treatment of metastatic renal cell carcinoma. ESMO open 2018; 3:e000445. doi:10.1136/esmoopen-2018-000445.
62. Arasaratnam M., Crumbaker M., Bhatnagar A, McKay M.J. i wsp. Inter- and intra-patient variability in pharmacokinetics of abiraterone acetate in metastatic prostate cancer. Cancer Chemother Pharmacol. 2019 ;84(1):139-146.
63. Interakcje aksytynbu z imatynibem: <https://www.drugs.com/drug-interactions/axitinib-with-imatinib-3364-0-1321-0.html> [dostęp z dn. 20.01.2021r.]

10. Załącznik

Załącznik 1. Zgoda Komisji Bioetycznej



UNIwersytet Medyczny Im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Komisja Bioetyczna przy Uniwersytecie Medycznym
Im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Collegium Maius
ul. Fredry 10
61-701 Poznań

tel. (+48 61) 854 62 51, 854 60 60
fax. (+48 61) 854 61 07
www.bioetyka.ump.edu.pl

Uchwała nr 798/16

Na podstawie przepisów Ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentysty (Dz. U. 2011, Nr 277, poz. 1634 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11 maja 1999r. w sprawie szczegółowych zasad powoływania i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych (Dz. U. Nr 47, poz. 480); Ustawy z dnia 6 września 2001r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. 2008 Nr 45, poz. 271 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Finansów z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora (Dz. U. 2004 Nr 101, poz. 1034 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Finansów z dnia 18 maja 2005r. zmieniające rozporządzenie w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora (Dz. U. Nr 101, poz. 845); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie sposobu prowadzenia badań klinicznych z udziałem małoletnich (Dz. U. 2004 Nr 104, poz. 1108); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie zgłaszania niespodziewanego ciężkiego niepożądanego działania produktu leczniczego (Dz. U. Nr 104, poz. 1107); Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 15 listopada 2010 r. w sprawie wzorów wniosków przedkładanych w związku z badaniem klinicznym, wysokości opłat za złożenie wniosków oraz sprawozdania końcowego z wykonania badania klinicznego (Dz. U. 2010r. nr 222 poz. 1453, z późn. zm.); Ustawy z dnia 20 maja 2010 r. o wyrobach medycznych (Dz. U. 2010r. nr 107 poz. 679, z późn. zm.); Rozporządzenie Ministra Finansów z dnia 6 października 2010 r. w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej sponsora i badacza klinicznego w związku z prowadzeniem badania klinicznego wyrobów (Dz. U. 2010, Nr 194 poz. 1290); Ustawa z dnia 18 marca 2011 r. o Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (Dz. U. 2011 nr 83 poz. 451); Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 maja 2012r. w sprawie Dobrej Praktyki Klinicznej (Dz. U. 2012, poz. 489); Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 maja 2012r. w sprawie wzorów dokumentów przedkładanych w związku z badaniem klinicznym produktu leczniczego oraz w sprawie wysokości i sposobu uiszczania opłat za złożenie wniosku o rozpoczęcie badania klinicznego (Dz. U. 2012, Nr 0 poz. 491); w oparciu o Deklarację Helsińską - Zasady Etycznego Postępowania w Eksperymentach Medycznych z Udziałem Ludzi oraz przepisy ICH GCP.

Komisja Bioetyczna, na posiedzeniu w dniu 16 czerwca 2016 r.

rozpatrzyła wniosek dotyczący prowadzenia badań naukowych.

Kierownik projektu:

**prof. dr hab. Anna Jabłecka, dr Piotr Tomczak,
prof. dr hab. Rodryg Ramlau**

Miejsce prowadzenia badań:

**Katedra i Klinika Onkologii, Zakład Farmakologii Klinicznej, Katedra i
Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji UM w Poznaniu**

Główny badacz: lek. Zuzanna Synowiec

Członkowie zespołu

**badawczego: dr Piotr Tomczak
mgr Katarzyna Sobańska**

Temat badań:

**„Próba ustalenia zakresu stężeń terapeutycznych aksytynibu w oparciu o
monitorowanie stężenia leku we krwi u chorych na raka nerki”.**

**Komisja podjęła Uchwałę o pozytywnym zaopiniowaniu zmian wprowadzonych do
protokołu powyższego badania, polegających na poszerzeniu zakresu wykonywanych
badań, zgodnie z Aneks nr 1 z dnia 16.06.2016r. do Uchwały Komisji Bioetycznej nr
67/16 z dnia 14.01.2016r.**

Przewodniczący Komisji

prof. dr hab. med. Paweł Chęciński