



**Cometriq[®] (kabozantynib, kapsułki twarde) stosowany
w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym,
nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym
rakiem rdzeniastym tarczycy**

**ANALIZA KLINICZNA (AK)
– PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY BADAŃ**



Kraków, maj 2015

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ.....	5
ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIECZNIA 2012 ROKU	8
KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY KLINICZNEJ	9
STRESZCZENIE	11
1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)	17
2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK).....	17
2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)	17
2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH.....	18
2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH.....	19
2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO	21
2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA	22
2.6. SELEKCJA INFORMACJI.....	23
2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH	23
2.8. METODY EKSTRAKCJI DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ.....	25
2.9. SYNTEZA DANYCH.....	26
3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO.....	29
4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH.....	31
4.1. WSTĘP.....	31
4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH	31
5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ KABOZANTYNIBU (PRODUKT LECZNICZY COMETRIQ®) W LECZENIU POSTĘPUJĄCEGO, NIEOPERACYJNEGO, MIEJSCOWO ZAAWANSOWANEGO LUB PRZERZUTOWEGO RAKA RDZENIASTEGO TARCZYCY U DOROSŁYCH PACJENTÓW	33
5.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ KABOZANTYNIBU (PRODUKT LECZNICZY COMETRIQ®) W LECZENIU POSTĘPUJĄCEGO, NIEOPERACYJNEGO, MIEJSCOWO ZAAWANSOWANEGO LUB PRZERZUTOWEGO RAKA RDZENIASTEGO TARCZYCY U DOROSŁYCH PACJENTÓW W PORÓWNANIU DO PLACEBO.....	33
5.1.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ KABOZANTYNIBU (PRODUKT LECZNICZY COMETRIQ®) W LECZENIU POSTĘPUJĄCEGO, NIEOPERACYJNEGO, MIEJSCOWO ZAAWANSOWANEGO LUB PRZERZUTOWEGO RAKA RDZENIASTEGO TARCZYCY U DOROSŁYCH PACJENTÓW W PORÓWNANIU DO PLACEBO	35
5.1.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA KABOZANTYNIBU (PRODUKT LECZNICZY COMETRIQ®) W LECZENIU POSTĘPUJĄCEGO, NIEOPERACYJNEGO, MIEJSCOWO ZAAWANSOWANEGO LUB PRZERZUTOWEGO RAKA RDZENIASTEGO TARCZYCY U DOROSŁYCH PACJENTÓW W PORÓWNANIU DO PLACEBO	46
5.2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ KABOZANTYNIBU (PRODUKT LECZNICZY COMETRIQ®) W LECZENIU POSTĘPUJĄCEGO, NIEOPERACYJNEGO, MIEJSCOWO ZAAWANSOWANEGO LUB PRZERZUTOWEGO RAKA RDZENIASTEGO TARCZYCY U DOROSŁYCH PACJENTÓW W PORÓWNANIU WANDETANIBU - PORÓWNANIE POŚREDNIE.....	69
5.2.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ WANDETANIBU W LECZENIU NIEOPERACYJNEGO, MIEJSCOWO ZAAWANSOWANEGO LUB PRZERZUTOWEGO RAKA RDZENIASTEGO TARCZYCY U DOROSŁYCH PACJENTÓW W PORÓWNANIU DO PLACEBO.....	76
5.2.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA WANDETANIBU W LECZENIU NIEOPERACYJNEGO, MIEJSCOWO ZAAWANSOWANEGO LUB PRZERZUTOWEGO RAKA RDZENIASTEGO TARCZYCY U DOROSŁYCH PACJENTÓW W PORÓWNANIU DO PLACEBO.....	86
5.2.3. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ KABOZANTYNIBU (PRODUKT LECZNICZY COMETRIQ®) W LECZENIU POSTĘPUJĄCEGO, NIEOPERACYJNEGO, MIEJSCOWO ZAAWANSOWANEGO LUB PRZERZUTOWEGO RAKA RDZENIASTEGO TARCZYCY U DOROSŁYCH PACJENTÓW W PORÓWNANIU DO WANDETANIBU – PORÓWNANIE POŚREDNIE	90

5.2.4. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA KABOZANTYNIBU (PRODUKT LECZNICZY COMETRIQ®) W LECZENIU POSTĘPUJĄCEGO, NIEOPERACYJNEGO, MIEJSCOWO ZAAWANSOWANEGO LUB PRZERZUTOWEGO RAKA RDZENIASTEGO TARCZYCY U DOROSŁYCH PACJENTÓW W PORÓWNIANIU DO WANDETANIBU – PORÓWNIANIE POŚREDNIE	94
6. BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI	97
6.1. WSTĘP DO OMÓWIENIA BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI	97
6.2. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI	98
7. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA	98
7.1. DANE Z CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO I RAPORTÓW O DZIAŁANIACH NIEPOŻĄDANYCH.....	99
7.2. INNE ŹRÓDŁA DANYCH DOTYCZĄCE BEZPIECZEŃSTWA STOSOWANIA KABOZANTYNIBU	108
7.3. PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA	111
8. OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE	112
8.1. WSTĘP DO OMÓWIENIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH	112
8.2. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH.....	113
9. DYSKUSJA.....	114
10. OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ	124
11. WNIOSKI KOŃCOWE	127
12. BIBLIOGRAFIA	130
13. SPIS TABEL, SCHEMATÓW, WYKRESÓW	137
14. ANEKS	140
14.1. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH.....	140
14.2. TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ	149
14.3. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO	150
14.4. CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. <i>CRITICAL APPRAISAL</i>) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH.....	151
14.5. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ PRZYDATNYCH DO PRZEPROWADZENIA PORÓWNIANIA POŚREDNIEGO	157
14.6. BADANIA NIEOPUBLIKOWANE.....	158
14.7. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI	163
14.8. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH.....	167
14.9. OCENA WŁĄCZONYCH BADAŃ KLINICZNYCH (RCT) W SKALI JADAD	172
14.10. WYKRESY UZUPEŁNIAJĄCE ANALIZĘ KLINICZNĄ (WYKRESY DOTYCZĄCE PORÓWNAŃ POŚREDNICH)	173
14.11. OCENA WŁĄCZONYCH BADAŃ KLINICZNYCH (NON-RCT) W SKALI NOS	189
14.12. OPIS SKALI/ KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADANIACH UWZGLĘDNIONYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ	189
14.13. ANALIZA WYNIKÓW W SKALI GRADE	190
14.14. TABELY POMOCNICZE.....	192

Cometriq® (kabozantynib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy. Analiza Kliniczna – przegląd systematyczny badań.



INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
ACS	ang. <i>American Cancer Society</i> ; Amerykańskie Towarzystwo ds. Walki z Rakiem
ACTH	Hormon adrenokortykotropowy
AHRO	ang. <i>Agency for Healthcare Research and Quality</i> ; Amerykańska Agencja Badawcza
AJCC	ang. <i>American Joint Committee on Cancer</i> ; Amerykańska Komisja ds. Nowotworów
ALP	Alkaliczna fosfataza
ALT (AIAT)	Aminotransferaza alaninowa
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ASCO	ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i> ; Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
AST (AspAT)	Aminotransferaza asparaginianowa
Bd.	Brak danych
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> ; Przedział ufności
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> ; Brytyjska instytucja zajmująca się Oceną Technologii Medycznych
CTCAE	ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ; Klasyfikacja nasilenia działań niepożądanych
CYP3A4	Cytochrom P450 3A4
EBM	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
ECOG	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> ; Skala służąca ocenie sprawności pacjentów
EKG	Elektrokardiogram
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja ds. Leków
EMTREE	ang. <i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
EPAR	ang. <i>European Public Assessment Report</i> ; Europejskie publiczne sprawozdanie oceniające
ESMO	ang. <i>European Society for Medical Oncology</i> ; Europejskie Towarzystwo Medycyny Onkologicznej
EXAM	Akronim badania dotyczącego zastosowania kabozantynibu względem placebo w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Agencja do Spraw Żywności i Leków
GRADE	ang. <i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> ; System oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń badań klinicznych
HC	ang. <i>Health Canada</i> ; Federalny Departament Zdrowia Kanady
HR	ang. <i>hazard ratio</i> ;

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
	Hazard względny
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
INAHTA	ang. <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i> ; Międzynarodowe Stowarzyszenie Agencji Oceny Technologii Medycznych
IQWiG	niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> ; Niemiecki Instytut Jakości i Efektywności w Ochronie Zdrowia
IRC	ang. <i>Independent Radiology Review Committee</i> ; Niezależny Komitet Radiologiczny
ITT	ang. <i>intention to treat</i> ; Analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem
LDH	Dehydrogenaza mleczanowa
MD	ang. <i>mean difference</i> ; Średnia różnica
MedDRA	ang. <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> ; Słownik terminów medycznych stosowanych podczas czynności rejestracyjnych
MEDLINE	ang. <i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
MEN 2A/2B	ang. <i>Multiple Endocrine Neoplasia Type 2</i> ; Zespoły mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 2
MeSH	ang. <i>Medical Subject Heading</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
MTC	ang. <i>Medullary Thyroid Cancer</i> ; Rak rdzeniasty tarczycy
N	Liczebność grupy badanej/kontrolnej w badaniu klinicznym
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił analizowany punkt końcowy
NA	ang. <i>not available</i> ; Nie oceniono
NCCN	ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i> ; Amerykańska organizacja zajmująca się tematyką onkologiczną (wydająca wytyczne praktyki klinicznej)
NCI	ang. <i>National Cancer Institute</i> ; Dział amerykańskiej rządowej agencji <i>National Institutes of Health</i> , zajmujący się tematyką onkologiczną
NCI CTCAE	ang. <i>National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ; Klasyfikacja opracowana przez NCI, na podstawie której dokonuje się oceny działań niepożądanych
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Narodowy Instytut Standardów Zdrowotnych i Klinicznych (Anglia)
NIHR	ang. <i>National Institute for Health and Research</i> ; Brytyjski Narodowy Instytut Badań i Zdrowia Publicznego
NNH	ang. <i>number needed to harm</i> ; Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej (technologii wnioskowanej) zamiast komparatora (technologii opcjonalnej – refundowanej lub nier refundowanej) spowoduje pojawienie się jednego dodatkowego niekorzystnego efektu w określonym czasie
NNT	ang. <i>number needed to treat</i> ; Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu jednego niekorzystnego wyniku klinicznego lub uzyskać efekt pozytywny, w określonym czasie
NOS	ang. <i>Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale</i> ; Skala oceny badań bez randomizacji z grupą kontrolną

Cometriq® (kabozantynib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy. Analiza Kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
OR	ang. <i>odds ratio</i> ; Iloraz szans
OS	ang. <i>overall survival</i> ; Przeżycie całkowite
p	Wartość p (współczynnik istotności statystycznej)
Peto OR	ang. <i>Peto odds ratio</i> ; Iloraz szans obliczany metodą Peto
PFS	ang. <i>progression free survival</i> ; Przeżycie wolne od progresji choroby
PICO	ang. <i>patient, intervention, comparator, outcome</i> ; Populacja, interwencja, komparatory, wyniki
PICOS	ang. <i>patient, intervention, comparator, outcome, study</i> ; Populacja, interwencja, komparatory, wyniki, badanie
PP	ang. <i>per protocol</i> ; Analiza według protokołu, analiza obejmująca tylko chorych, którzy zakończyli badanie według wcześniej ustalonego protokołu
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> ; Preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych
QT	Odstęp w zapisie elektrokardiograficznym
QTcF	Odstęp w zapisie elektrokardiograficznym z korektą Frederica
RAS	ang. <i>Rat Sarcoma Viral Oncogene</i> ; Onkogen, który koduje grupę białek o aktywności GTP-azowej
RB	ang. <i>relative benefit</i> ; Korzyść względna
RCT	ang. <i>Randomized Clinical Trial</i> ; Badanie z randomizacją
RECIST	ang. <i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i> ; Kryteria odpowiedzi na leczenie w przypadku guzów litych
RET	ang. <i>Rearranged During Transfection</i> ; Onkogen kodujący receptorową kinazę tyrozynową
RET918T	Mutacja punktowa M918T w onkogenie kodującym receptorową kinazę tyrozynową
RPLS	Zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii
RR	ang. <i>relative risk</i> ; Ryzyko względne
RRT	Rak rdzeniasty tarczycy
SBU	ang. <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i> ; Szwedzka Rada ds. Oceny Technologii Medycznych w Służbie Zdrowia
SBU	ang. <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i> ; Szwedzka Rada ds. Oceny Technologii Medycznych
SD	ang. <i>standard deviation</i> ; Odchylenie standardowe
SE	ang. <i>standard error</i> ; Błąd standardowy
SP	ang. <i>safety population</i> ; populacja bezpieczeństwa
TKIs	ang. <i>Tyrosine Kinase Inhibitors</i> ; Inhibitory kinaz tyrozynowych
TSH	ang. <i>Thyroid-Stimulating Hormone</i> ;

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
	Hormon tyreotropowy
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USA	ang. <i>United States of America</i> ; Stany Zjednoczone Ameryki
VEGF	ang. <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i> ; Czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia
WMD	ang. <i>Weighted Mean Difference</i> ; Średnia ważona różnica
XL184	Kabozantynib
ZETA	Akronim badania dotyczącego zastosowania wandetanibu względem placebo w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy

ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [79]
Porównanie	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
Refundowana technologia opcjonalna	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.2) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
Technologia opcjonalna	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY KLINICZNEJ

- I. Celem Analizy Klinicznej jest ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Cometriq® (kabozantynib, kapsułki twarde) w porównaniu do wybranych komparatorów: wandetanibu i placebo, w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy. **Dodatkowo uwzględniono wszystkie wyniki kliniczne dla subpopulacji pacjentów, u których stwierdzono mutację RET M918T.** Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz na podstawie wytycznych, dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [98], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* [99] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [100].
- II. W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano i uwzględniono 1 opublikowane, badanie z randomizacją dotyczące porównania kabozantynibu względem placebo w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy - badanie o akronimie EXAM [1]–[16]. Nie odnaleziono żadnych badań bezpośrednio porównujących kabozantynib względem wandetanibu, odszukano jednak 1 opublikowane, badanie z randomizacją dotyczące porównania wandetanibu względem placebo w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy - badanie o akronimie ZETA [17]–[23], przydatne do przeprowadzenia porównania pośredniego z wykorzystaniem placebo jako wspólnego komparatora. Do analizy włączono również 1 badanie o niższej wiarygodności (I fazy, bez grupy kontrolnej) Kurzrock i wsp. 2011 [24]–[31], 2 badania nieopublikowane, 12 publikacje włączonych do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa oraz 12 opracowań (badań) wtórnych.
- III. Analiza przeprowadzona na podstawie wyników badania o akronimie EXAM [1]–[16] wykazała istotne statystycznie ($p < 0,05$) wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby wskutek zastosowania kabozantynibu względem placebo. Obserwowano również istotnie statystycznie ($p < 0,05$) wyższy odsetek pacjentów raportujących obiektywną odpowiedź na leczenie oraz potwierdzoną częściową odpowiedź na leczenie, jak również zmniejszenie ryzyka progresji choroby w grupie leczonej kabozantynibem w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo. Pierwotna analiza dotycząca czasu przeżycia całkowitego nie wykazała istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) pomiędzy grupami, jednak należy podkreślić, że ostateczna, założona ocena przeżycia całkowitego planowana jest w momencie zgonu 217 pacjentów uczestniczących w badaniu, wyniki pierwotne dotyczą oceny przeżycia całkowitego przeprowadzonego po $N=96$ (44%) z 217 planowanych zgonów pozwalających na wiarygodną ocenę statystyczną analizowanego punktu końcowego. **Istotnie statystycznie ($p < 0,05$) wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie leczonej kabozantynibem w porównaniu do placebo obserwowano w subpopulacji pacjentów ze sporadyczną postacią raka rdzeniastego tarczycy i statusem mutacji M918T pozytywnym i nieznanym (u chorych z negatywnym statusem mutacji M918T nie obserwowano istotności statystycznej analizowanego punktu końcowego)** [1], [2]. Profil bezpieczeństwa analizowanej interwencji był akceptowalny, do działań niepożądanych występujących istotnie statystycznie ($p < 0,05$) częściej w grupie leczonej kabozantynibem względem placebo należały m. in. biegunka, erytrodystezja dłoniowo-podeszwowa, zmniejszenie masy ciała, zmęczenie, nadciśnienie oraz działania niepożądane ogółem w jakimkolwiek stopniu nasilenia, działania niepożądane wg klasyfikacji CTCAE ogółem w stopniu nasilenia 3 oraz 3–4, ciężkie (ang. *serious*) działania niepożądane w jakimkolwiek stopniu nasilenia.
- IV. Porównanie pośrednie wykazało porównywalną skuteczność kabozantynibu i wandetanibu w odniesieniu do czasu przeżycia wolnego od progresji choroby, jak również zdarzeń związanych z przeżyciem wolnym od progresji choroby ogółem oraz obiektywnej odpowiedzi na leczenie. Należy jednak podkreślić, że do badania o akronimie EXAM [1]–[16] dotyczącego zastosowania kabozantynibu włączono jedynie chorych z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy, a więc populację o gorszych rokowaniach, niż w badaniu

o akronimie ZETA [17]–[23] dotyczącym zastosowania wandetanibu, w którym choroba postępująca nie stanowiła kryterium włączenia do badania (u około 44% pacjentów brak progresji choroby w momencie włączenia do badania). W związku z powyższym wiarygodność wyników przeprowadzonego porównania pośredniego uznano za średnią (warto podkreślić, że wyniki uzyskane przez subpopulację pacjentów z progresją choroby w momencie włączenia do badania były spójne względem wyników uzyskanych przez populację ogólną w badaniu o akronimie ZETA [17]–[23] uwzględnioną w porównaniu pośrednim). Porównanie pośrednie profilu bezpieczeństwa kabozantynibu i wandetanibu wykazało podobną tolerancję obydwu leków, kabozantynib zwiększał jedynie istotnie statystycznie ($p < 0,05$) ryzyko wystąpienia wymiotów, bólu pleców oraz zmniejszenia masy ciała bez względu na stopień nasilenia względem wandetanibu.

- V. Wyniki badania o niższej wiarygodności Kurzrock i wsp. 2011 [24]–[31] wskazują, że w populacji dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy kabozantynib prowadził do uzyskania częściowej odpowiedzi na leczenie u 29% pacjentów, natomiast stabilizację choroby utrzymującą się ≥ 6 miesięcy obserwowano u 41% chorych, a zmniejszenie sumy rozmiarów guza w porównaniu z wartością początkową u 49% pacjentów. Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych występujących podczas stosowania kabozantynibu należały: biegunka, zmęczenie, zmniejszenie apetytu, nudności, erytrodystezja dłoniowo-podeszwowa, wymioty.
- VI. Publikacje uwzględnione w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa potwierdzają akceptowalny profil bezpieczeństwa stosowania kabozantynibu w leczeniu chorych z rakiem rdzeniastym tarczycy. Podczas terapii kabozantynibem najczęściej raportowane są następujące działania niepożądane: biegunka, erytrodystezja dłoniowo-podeszwowa, zmniejszenie masy ciała, zmniejszenie łaknienia, nudności, zmęczenie, zaburzenie smaku, zmiany koloru włosów, nadciśnienie, zapalenie jamy ustnej, zaparcia, wymioty, zapalenie błon śluzowych, osłabienie i dysfonia oraz zwiększenie aktywności ALT i AST (aminotransferazy alaninowej i asparaginianowej) oraz ALP (fosfatazy zasadowej), hipokalcemia, limfopenia, neutropenia, trombocytopenia, hipofosfatemia, hipoalbuminemia i hiperbilirubinemia.
- VII. Wnioski Autorów opracowań (badań) wtórnych potwierdzają, że stosowanie kabozantynibu jest skuteczną opcją terapeutyczną w analizowanym wskazaniu, dodatkowo podkreślają, że kabozantynib jest jak dotąd jedynym lekiem, który prowadzi do wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby w postępującym raku rdzeniastym tarczycy.
- VIII. **Podsumowując, na podstawie wyników przedstawionych w niniejszej analizie stwierdzono, że zastosowanie kabozantynibu w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy prowadzi do istotnego statystycznie i klinicznie wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby, w populacji pacjentów o ograniczonych możliwościach terapeutycznych i niekorzystnym rokowaniu.**

STRESZCZENIE

Cel analizy klinicznej:

ocena efektów klinicznych (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) stosowania produktu leczniczego Cometriq® (kabozantynib) w porównaniu do wybranych komparatorów: wandetanibu i placebo, w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy (zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem [32] oraz z propozycją programu lekowego [127]). Dodatkowo uwzględniono subpopulacje pacjentów, u których stwierdzono mutację RET M918T.

Metody:

- analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz na podstawie wytycznych, dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych [98], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* - „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0 z marca 2011 roku [99] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [100],
- analizę przeprowadzono w oparciu o badania z randomizacją oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa analizowanych opcji terapeutycznych oraz badanie o niższej wiarygodności,
- przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej (w tym *MEDLINE* – dostęp przez *PubMed*, *EMBASE*, *Cochrane*, *CRD* oraz inne),
- wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy została określona na podstawie skali *Jadad* (badania z randomizacją) [101], a siłę dowodów naukowych oceniono za pomocą skali *GRADE* [112]–[114],
- na wszystkich etapach selekcja odnalezionych publikacji była dokonywana przez co najmniej dwóch analityków, pracujących w sposób niezależny,
- przy opracowaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych: MS Excel 2007 oraz pakietu statystycznego *StatsDirect*®.

Badania włączone do analizy klinicznej:

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano i omówiono:

- 1 badanie z randomizacją, podwójnie zamaskowane bezpośrednio porównujące zastosowanie kabozantynibu (produkt leczniczy Cometriq®) względem placebo w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy - badanie o akronimie EXAM [1]–[16],
- 1 badanie z randomizacją, podwójnie zamaskowane bezpośrednio porównujące zastosowanie wandetanibu względem placebo w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy - badanie o akronimie ZETA [17]–[23],
- 1 badanie bez randomizacji, bez grupy kontrolnej I fazy dotyczące oceny efektywności klinicznej kabozantynibu w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy – badanie Kurzrock i wsp. 2011 [24]–[31],
- referencje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa: [32], [33], [34], [35], [36], [37], [38], [39], [40], [41], [42], [43].
- opracowania (badania) wtórne: przeglądy systematyczne [44], [45], [46], [47], [48], [49], [50], [51], [52], [53], [54], raport HTA [55],
- badania nieopublikowane [56], [57].

Wyniki:***Porównanie bezpośrednie – kabozantynib vs placebo***

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano 1 opublikowane, badanie z randomizacją (o akronimie EXAM [1]–[16]), na podstawie którego bezpośrednio porównano zastosowanie kabozantynibu względem placebo w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy. Mediana okresu obserwacji w badaniu o akronimie EXAM wynosiła 13,9 miesiąca [zakres: 3,6–32,5 miesiąca]. Zastosowana dawka i sposób podania leku kabozantynib (140 mg raz na dobę w postaci kapsułek) jest zgodna z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Cometriq® [32].

Przeprowadzona analiza w zakresie skuteczności klinicznej wykazała, że **podanie kabozantynibu w porównaniu do placebo prowadzi do istotnego statystycznie** ($p < 0,05$):

- wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (o 7,2 miesiąca) w populacji ogólnej oraz większości analizowanych subpopulacji pacjentów, m. in. chorych w wieku: ≤ 45 lat, >45 do ≤ 65 lat i >65 lat; w subpopulacji kobiet i mężczyzn; u chorych z wcześniejszą miejscową lub systemową terapią przeciwnowotworową stosowaną jako jedna lub więcej linii leczenia oraz wśród pacjentów nieotrzymujących wcześniej terapii przeciwnowotworowej; subpopulacji chorych leczonych wcześniej inhibitorami kinaz tyrozynowych; w grupie pacjentów z pozytywnym lub nieznanym statusem mutacji *RET* oraz mutacją *RET* występującą w rodzinnej i sporadycznej postaci raka rdzeniastego tarczycy, w grupie chorych ze sporadyczną postacią raka rdzeniastego tarczycy i pozytywnym oraz negatywnym statusem mutacji M918T, u pacjentów z przerzutami do kości,
- zwiększenia odsetka pacjentów wolnych od zdarzeń związanych z progresją choroby w okresie 3, 6, 9 i 12 miesięcy od rozpoczęcia leczenia,
- zmniejszenia ryzyka wystąpienia zdarzeń związanych z przeżyciem wolnym od progresji ogółem (zgon lub progresja choroby) oraz redukcji ryzyka progresji choroby,
- zwiększenia odsetka pacjentów raportujących obiektywną odpowiedź na leczenie, potwierdzoną częściową odpowiedź na leczenie, wykrywalne zmniejszenie rozmiarów docelowych zmian nowotworowych i stabilizację choroby/uzyskanie odpowiedzi na leczenie w 12, 24 i 48 tygodniu terapii,
- zmniejszenia ryzyka przerwania leczenia w momencie zakończenia obserwacji oraz konieczności zastosowania kolejnej terapii przeciwnowotworowej,
- zwiększenia prawdopodobieństwa kontynuacji terapii w momencie zakończenia obserwacji,
- zmniejszenia średniego procentowego poziomu kalcytoniny i antygenu rakowopłodowego w 12 tygodniu względem wartości początkowej.

Nie obserwowano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic pomiędzy zastosowaniem kabozantynibu względem placebo w odniesieniu do:

- czasu przeżycia całkowitego (należy podkreślić, że ostateczna, założona ocena przeżycia całkowitego planowana jest w momencie zgonu 217 pacjentów uczestniczących w badaniu, przedstawione pierwotne wyniki dotyczą oceny przeżycia całkowitego przeprowadzonego po $N=96$ (44%) z 217 planowanych zgonów, pozwalających na wiarygodną ocenę statystyczną analizowanego punktu końcowego),
- zdarzeń związanych z przeżyciem całkowitym definiowanych jako zgon,
- zdarzeń związanych z przeżyciem wolnym od progresji choroby (zgon),
- potwierdzonej całkowitej odpowiedzi na leczenie,
- stabilizacji choroby,
- początkowego poziomu kalcytoniny i antygenu rakowopłodowego.

Cometriq® (kabozantynib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy. Analiza Kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Podsumowanie wyników dotyczących przeżycia wolnego od progresji choroby w subpopulacji pacjentów z obecnością mutacji RETM918T

W subpopulacji pacjentów ze sporadyczną postacią raka rdzeniastego tarczycy i statusem mutacji M918T pozytywnym i nieznanym raportowano istotnie statystycznie ($p < 0,05$) wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie leczonej kabozantynibem w porównaniu do placebo [1], [2]. W grupie pacjentów z pozytywnym statusem mutacji RETM918T wartość czasu przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła HR=0,17 [15]. Nie wykazano istotnej statystycznie ($p > 0,05$) przewagi kabozantynibu nad placebo w odniesieniu do czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w subpopulacji pacjentów z negatywnym statusem mutacji M918T [1], [2]. Chorzy z mutacją RETM918T osiągnęli istotnie statystycznie dłuższe przeżycie wolne od progresji choroby podczas leczenia kabozantynibem (mediana 61 tygodni) niż chorzy z innymi typami mutacji RET (mediana 36 tygodni; $p = 0,009$) [14].

W zakresie profilu bezpieczeństwa, podanie kabozantynibu w porównaniu do placebo wiąże się z:

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem wystąpienia** działań niepożądanych według klasyfikacji CTCAE ogółem w stopniu nasilenia 1 i 2 oraz duszności w stopniu nasilenia ≥ 3 i zmniejszenia liczby płytek krwi w 3–4 stopniu nasilenia;
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym ryzykiem wystąpienia:**
 - działań niepożądanych ogółem w jakimkolwiek stopniu nasilenia, działań niepożądanych według klasyfikacji CTCAE ogółem w stopniu nasilenia 3 oraz 3–4, co najmniej jednego działania niepożądanego w stopniu nasilenia 3–4, działań niepożądanych potencjalnie związanych z zastosowanym leczeniem w jakimkolwiek stopniu nasilenia oraz w stopniu nasilenia 3–4, ciężkich (ang. *serious*) działań niepożądanych w jakimkolwiek stopniu nasilenia, ciężkich (ang. *serious*) działań niepożądanych potencjalnie związanych z zastosowanym leczeniem w jakimkolwiek stopniu nasilenia, działań niepożądanych w jakimkolwiek stopniu nasilenia prowadzących do trwałego przerwania leczenia,
 - następujących działań niepożądanych raportowanych u $\geq 10\%$ pacjentów leczonych kabozantynibem: w jakimkolwiek stopniu nasilenia oraz stopniu nasilenia ≥ 3 : biegunka, erytrodystezja dłoniowo-podeszwowa, zmniejszenie masy ciała, zmęczenie, nadciśnienie; w jakimkolwiek stopniu nasilenia: krwawienie, zmniejszenie apetytu, nudności, zaburzenia smaku, zmiana koloru włosów, zapalenie jamy ustnej, zaparcia, wymioty, zapalenie błon śluzowych, dysfonia, wysypka, suchość skóry, ból głowy, ból jamy ustnej i gardła, ból brzucha, łysienie, ból ustny, skurcze mięśni, niestrawność, rumień, zespół piekących ust; w jakimkolwiek stopniu nasilenia: zwiększenie aktywności AST i ALT, podniesienie poziomu dehydrogenazy mleczanowej (LDH) we krwi, podniesienie poziomu hormonu tyreotropowego (TSH) we krwi, hipokalcemia, hipokaliemia,
 - następujących działań niepożądanych potencjalnie związanych z zastosowanym leczeniem raportowanych u $\geq 10\%$ pacjentów leczonych kabozantynibem: w jakimkolwiek stopniu nasilenia oraz stopniu nasilenia ≥ 3 : co najmniej jedno działanie niepożądane, biegunka, erytrodystezja dłoniowo-podeszwowa, zmęczenie, nadciśnienie, hipokalcemia; w jakimkolwiek stopniu nasilenia: ból kończyn, zmniejszenie apetytu, zmniejszenie masy ciała, nudności, zaburzenia smaku, zmiana koloru włosów, zapalenie jamy ustnej, zapalenie błon śluzowych, zwiększenie aktywności AST i ALT, wymioty, wysypka, podniesienie poziomu dehydrogenazy mleczanowej (LDH) we krwi, suchość skóry, łysienie, ból brzucha, dysfonia, zaparcia, ból ustny, ból głowy, podniesienie poziomu hormonu tyreotropowego (TSH) we krwi, zespół piekących ust, ból jamy ustnej i gardła, w stopniu nasilenia ≥ 3 : osłabienie,
 - następujących działań niepożądanych związanych z zahamowaniem aktywności szlaku VEGF: w jakimkolwiek stopniu nasilenia oraz stopniu nasilenia ≥ 3 : nadciśnienie; w jakimkolwiek stopniu nasilenia: krwawienie, przetoka inna niż żołądkowo-jelitowa,
 - następujących laboratoryjnych działań niepożądanych występujących częściej w grupie pacjentów leczonych kabozantynibem: w jakimkolwiek stopniu nasilenia oraz stopniu nasilenia 3–4: hipokalcemia; w jakimkolwiek stopniu

- nasilenia: wzrost aktywności AST, ALT, ALP, hipofosfatemia, hiperbilirubinemia, hipomagnezemia, hipokaliemia, zmniejszenie liczby neutrofilii, zmniejszenie liczby płytek krwi,
- o następujących ciężkich (ang. *serious*) działań niepożądanych raportowanych u $\geq 1\%$ pacjentów leczonych kabozantynibem: co najmniej jedno działanie niepożądane, zaburzenia żołądkowo-jelitowe ogółem, zakażenia i zarażenia pasożytami ogółem, zaburzenia metabolizmu i odżywiania ogółem,
 - o następujących ciężkich (ang. *serious*) działań niepożądanych potencjalnie związanych z zastosowanym leczeniem raportowanych u $\geq 1\%$ pacjentów leczonych kabozantynibem: co najmniej jedno działanie niepożądane, zaburzenia żołądkowo-jelitowe ogółem, zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem, zaburzenia metabolizmu i odżywiania ogółem, zaburzenia naczyniowe ogółem,
 - o następujących działań niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, raportowanych u co najmniej 2 pacjentów leczonych kabozantynibem: co najmniej jedno działanie niepożądane, zaburzenia żołądkowo-jelitowe ogółem.

Porównanie pośrednie - kabozantynib vs wandetanib

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych nie zidentyfikowano badań klinicznych bezpośrednio porównujących zastosowanie kabozantynibu względem wandetanibu w analizowanym wskazaniu. Odszukano natomiast 1 opublikowane, badanie z randomizacją (o akronimie EXAM [1]–[16]) dotyczące porównania kabozantynibu względem placebo w analizowanym wskazaniu oraz 1 badanie z randomizacją, podwójnie zamaskowane bezpośrednio porównujące zastosowanie wandetanibu względem placebo w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy - badanie o akronimie ZETA [17]–[23], przydatne do przeprowadzenia porównania pośredniego z wykorzystaniem placebo jako wspólnego komparatora. Należy podkreślić, że populacja włączona do badań o akronimach EXAM [1]–[16] i ZETA [17]–[23] nie była identyczna – do badania o akronimie ZETA z wykorzystaniem wandetanibu włączono również chorych, u których choroba nie była postępująca w momencie rozpoczęcia badania (około 44% pacjentów), a więc populację o lepszych rokowaniach niż w przypadku chorych włączonych do badania o akronimie EXAM (dotyczącego zastosowania kabozantynibu). W związku z powyższym wiarygodność przeprowadzonego porównania należy traktować jako średnią (warto jednak podkreślić, że wyniki uzyskane przez subpopulację pacjentów z progresją choroby w momencie włączenia do badania były spójne względem wyników uzyskanych przez populację ogólną w badaniu o akronimie ZETA [17]–[23] uwzględnioną w porównaniu pośrednim w zakresie wykazania lub nie istotnych statystycznie różnic między grupą leczoną wandetanibem a grupą otrzymującą placebo).

Mediana okresu obserwacji w badaniu o akronimie EXAM wynosiła 13,9 miesiąca, w badaniu o akronimie ZETA 24 miesiące (ale obejmowała zarówno fazę podwójnie zamaskowaną, jak i otwartą), do porównania pośredniego z zakresu skuteczności klinicznej wykorzystano jedynie dane raportowane dla fazy podwójnie zamaskowanej. Zastosowane dawkowanie leków było zgodne z zaleceniami zawartymi w ChPL Cometriq® [32] (kabozantynib) oraz Caprelsa® [93] (wandetanib).

W badaniu o akronimie EXAM pacjenci z grupy placebo nie mogli przejść do grupy otrzymującej kabozantynib, natomiast w badaniu o akronimie ZETA wszyscy pacjenci, u których podczas fazy zamaskowanej wykazano progresję choroby, mogli przejść do otwartej fazy badania w której przyjmowali wandetanib. W związku z powyższym uznano, że uprawnione jest porównanie pośrednie punktów końcowych z zakresu skuteczności raportowanych dla fazy podwójnie zamaskowanej obydwu badań. Dodatkowo, analizę uzupełniono o wyniki porównań pośrednich dla parametrów typu ang. *time to event* – przeżycie wolne od progresji choroby oraz przeżycie całkowite raportowane dla fazy podwójnie zamaskowanej i otwartej łącznie w badaniu o akronimie ZETA względem fazy podwójnie zamaskowanej w badaniu o akronimie EXAM.

Przeprowadzona analiza w zakresie skuteczności klinicznej wykazała brak istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) pomiędzy zastosowaniem kabozantynibu i wandetanibu w odniesieniu do czasu przeżycia wolnego od progresji choroby, jak również zdarzeń związanych z przeżyciem wolnym od progresji choroby ogółem oraz obiektywnej odpowiedzi na leczenie w fazie

Cometriq® (kabozantynib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy. Analiza Kliniczna – przegląd systematyczny badań.



podwójnie zamaskowanej obydwu badań. Wykazano również brak istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) pomiędzy zastosowaniem kabozantynibu i wandetanibu w odniesieniu do czasu przeżycia wolnego od progresji choroby, jak również czasu przeżycia całkowitego, raportowanych podczas fazy podwójnie zamaskowanej badania o akronimie EXAM i fazy podwójnie zamaskowanej i otwartej łącznie badania o akronimie ZETA.

Oдноśnie oceny profilu bezpieczeństwa, podanie kabozantynibu w porównaniu do zastosowania wandetanibu wiąże się z:

- brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia następujących działań niepożądanych bez względu na stopień nasilenia: biegunka, wysypka, nudności, nadciśnienie, zmęczenie, ból głowy, zmniejszenie apetytu, osłabienie, suchość skóry, bezsenność, ból brzucha, kaszel oraz następujących działań niepożądanych w stopniu nasilenia ≥ 3 : biegunka, nadciśnienie, zmęczenie, zmniejszenie apetytu, wysypka, osłabienie, duszności, ból pleców, jak również przerwania leczenia w fazie randomizowanej z powodu działań niepożądanych, działań niepożądanych (ogółem) i ciężkich działań niepożądanych (ogółem),
- istotnym statystycznie ($p < 0,05$) zwiększeniem ryzyka wystąpienia wymiotów, bólu pleców oraz zmniejszenia masy ciała bez względu na stopień nasilenia.

Badania o niższej wiarygodności (badanie bez grupy kontrolnej, I fazy):

Wyniki badania o niższej wiarygodności Kurzrock i wsp. 2011 [24]–[31] potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo stosowania kabozantynibu w leczeniu pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy. W analizowanej populacji kabozantynib prowadził do uzyskania częściowej odpowiedzi na leczenie u 29% pacjentów, natomiast stabilizację choroby utrzymującą się ≥ 6 miesięcy obserwowano u 41% chorych, a zmniejszenie sumy rozmiarów guza w porównaniu z wartością początkową u 49% pacjentów. Trzy z 10 raportowanych częściowych odpowiedzi na leczenie obserwowano u pacjentów, u których wcześniejsze stosowanie inhibitorów kinaz tyrozynowych (m. in. wandetanibu) okazało się nieskuteczne. Pięciu z 37 początkowo włączonych do badania pacjentów z kontrolą choroby było nadal leczonych w okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 55 miesięcy.

Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa:

Publikacje uwzględnione w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa [32], [33], [34], [36], [37] wskazują na akceptowalny profil bezpieczeństwa stosowania kabozantynibu w populacji pacjentów z rakiem rdzeniastym tarczycy. Spośród najczęściej towarzyszących terapii kabozantynibem ciężkich działań niepożądanych wymienić należy: zapalenie płuc, zapalenie błon śluzowych, hipokalcemię, utrudnione połykanie, odwodnienie, zator tętnicy płucnej i nadciśnienie.

Opracowania (badania) wtórne:

Wnioski Autorów opracowań (badań) wtórnych potwierdzają, że stosowanie kabozantynibu w analizowanej populacji prowadzi do wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby. Kabozantynib może być również stosowany u pacjentów z rakiem rdzeniastym tarczycy, u których konwencjonalne terapie okazały się nieskuteczne lub mało efektywne, gdyż okazał się skuteczny w terapii pacjentów otrzymujących wcześniej inne leki podawane systemowo (w tym inhibitory kinaz tyrozynowych). Autorzy opracowań wtórnych zauważają, że profil bezpieczeństwa kabozantynibu różni się nieco od tego charakteryzującego inne leki z grupy inhibitorów kinaz tyrozynowych, np. podniesienie poziomu amylazy czy lipazy, jak również erytrodistezja dłoniowo-podeszwowa są rzadko obserwowane w przypadku stosowania wandetanibu.

Wnioski z Analizy Klinicznej:

Podsumowując, zastosowanie kabozantynibu w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy prowadzi do istotnego statystycznie i klinicznie wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (o 7,2 miesiąca) w porównaniu z placebo. Wyniki dotyczące przeżycia całkowitego oparte są na razie na pierwotnych, niepełnych danych i nie wykazały istotnych statystycznie różnic pomiędzy kabozantynibem i placebo. Profil bezpieczeństwa stosowanej interwencji jest akceptowalny, jednak z uwagi na częstą konieczność redukcji dawki

leku w badaniu z randomizacją i jednocześnie wykazanie jego skuteczności w niższych od zalecanych obecnie dawek, planowane jest zmniejszenie zalecanej początkowej dawki kabozantynibu w leczeniu pacjentów z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy, co prawdopodobnie pozwoli na zwiększenie bezpieczeństwa terapii przy zachowaniu skuteczności leczenia w analizowanej populacji. Przeprowadzone porównanie pośrednie wskazuje na porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo kabozantynibu względem wandetanibu, należy jednak podkreślić, że wiarygodność wyników przeprowadzonego porównania pośredniego jest średnia, z uwagi na fakt, że do badania z zastosowaniem kabozantynibu włączono chorych z postępującą chorobą, a więc pacjentów o gorszych rokowaniach, niż do badania oceniającego efektywność kliniczną wandetanibu (około 56% pacjentów z progresją choroby). **Kabozantynib jest jak dotąd jedynym lekiem, który prowadzi do wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby w postępującym raku rdzeniastym tarczycy i tym samym stanowi przełom w jego leczeniu.**

1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Cometriq® (kabozantynib, kapsułki twarde) w porównaniu do wybranych komparatorów: wandetanibu i placebo, w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy (zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem [32] oraz z propozycją programu lekowego [127]). Dodatkowo uwzględniono subpopulacje pacjentów, u których stwierdzono mutację RET M918T.

2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz w oparciu o „Wytyczne Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych” opublikowane na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) w kwietniu 2009 roku [98], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* – „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 5.1.0*” z marca 2011 roku [99] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 roku [100].

Schemat przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej analizowanego produktu leczniczego polega na:

- zdefiniowaniu elementów pytania klinicznego, zgodnie ze schematem PICO, odnoszącym się do populacji pacjentów (P), zastosowanej interwencji wnioskowanej (I), komparatorów/ technologii opcjonalnych, poszukiwanych punktów końcowych – wyników zdrowotnych (O),
- opracowaniu strategii wyszukiwania doniesień naukowych (korygowaną metodą iteracyjną) w bazach informacji medycznych w odniesieniu do: opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych, badań o niższej wiarygodności, z uwzględnieniem słów kluczowych według schematu PICOS (populacja (P), interwencja wnioskowana (I), komparatory/ technologie opcjonalne, wyniki zdrowotne (O), badania (S)),
- przeszukaniu najważniejszych baz danych medycznych oraz światowych rejestrów badań klinicznych w poszukiwaniu opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych oraz badań o niższej wiarygodności (dokonane niezależnie, przez co najmniej dwie osoby),
- przeprowadzeniu selekcji odnalezionych doniesień, w pierwszej kolejności na podstawie tytułów i streszczeń, eliminacji powtórzeń, wstępnej selekcji publikacji na podstawie abstraktów

oraz selekcji publikacji z wykorzystaniem pełnych tekstów (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby),

- ocenie wiarygodności badań włączonych do analizy (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby),
- ekstrakcji danych zawartych w doniesieniach naukowych,
- analizie i interpretacji wyników badań klinicznych włączonych do analizy,
- interpretacji wyników uzyskanych poprzez analizę porównawczą,
- dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa w oparciu o wyniki inne niż pochodzące z badań prowadzonych w warunkach klinicznych,
- przedstawieniu wyników z gradacją dowodów w skali GRADE,
- przedstawieniu dyskusji wraz z ograniczeniami wynikającymi z przeprowadzenia analizy,
- opracowaniu wniosków końcowych i streszczenia analizy (kluczowych informacji z analizy klinicznej oraz streszczenia).

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

Zgodnie z zaleceniami zawartymi w Wytocznych Oceny Technologii Medycznych [98] w pierwszej kolejności zidentyfikowano opracowania (badania) wtórne, tj. niezależne przeglądy systematyczne, metaanalizy, opracowania HTA czy analizy zbiorcze dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego.

Strategię wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie (J.K., A.M.). W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Headings*) oraz Emtree (ang. *Elsevier`s Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych (raportów HTA, metaanaliz, przeglądów systematycznych oraz analiz zbiorczych), dotyczących efektywności klinicznej ocenianych w opracowaniu schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych oraz baz danych organizacji zajmujących się oceną technologii medycznych (poniżej przedstawiono najważniejsze bazy danych, w których przeprowadzono wyszukiwanie):

- *Medline* – dostęp przez *PubMed*,

- *Embase®*,
- *Cochrane Library*,
- *Centre for Reviews and Dissemination (CRD)*,
- *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*,
- *International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)*,
- *European Medicines Agency (EMA)*,
- *Health Canada*.

Hasła, kwerendy, strategię wyszukiwania oraz wyniki zaprezentowano w Aneksie do niniejszego opracowania. W momencie odnalezienia wiarygodnych opracowań (badań) wtórnych, w których uwzględniono poszukiwaną populację, wnioskowaną interwencję oraz punkty końcowe, brano pod uwagę pierwotne badania kliniczne włączone do tych opracowań (badań) wtórnych. Wyszukiwanie opracowań (badań) wtórnych przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w innych bazach w dniach 07.01.–10.01.2014 roku (data ostatniego wyszukiwania: 10.01.2014), aktualizacja w dniu 05.05.2014 roku (S.Ł.), w dniu 17.10.2014 roku (P.M.) oraz w dniach 28-30.05.2015 (J.K.). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

Wnioski płynące z odnalezionych opracowań (badań) wtórnych przedstawiono w rozdziale poświęconym opracowaniom (badaniom) wtórnym oraz w Dyskusji. Opracowania (badania) wtórne w postaci: przeglądów systematycznych, metaanaliz, raportów HTA oraz analiz zbiorczych, przedstawiono w formie tabel, natomiast pozostałe opracowania i publikacje przeglądowe dotyczące rozpatrywanej interwencji wnioskowanej wykluczono z analizy.

2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH

W pierwszej kolejności do analizy włączano pierwotne badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanych, wiarygodnych opracowaniach (badaniach) wtórnych.

Następnie, punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano dodatkowe pierwotne badania kliniczne, nieujęte w opracowaniach (badaniach) wtórnych, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności.

W celu odnalezienia wszystkich pierwotnych badań klinicznych, dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego, skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano zarówno badań

opublikowanych, jak i badań nieopublikowanych, a także badań będących w toku. Przeszukiwanie medycznych baz danych objęło badania dotyczące efektywności eksperymentalnej oraz efektywności praktycznej.

Strategię wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie (J.K., A.M.). W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Heading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia najbardziej wiarygodnych doniesień naukowych, dotyczących efektywności klinicznej ocenianych schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych:

- *Medline* – dostęp przez *Pubmed*,
- *Embase*[®],
- *Cochrane Library*,

oraz medycznych serwisów internetowych (w celu odnalezienia doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych).

Sprawdzono również doniesienia w źródłach innych niż bazy informacji medycznej – rejestry badań klinicznych (lista w Aneksie do niniejszego opracowania), a także przeszukano piśmiennictwo zawarte w zidentyfikowanych pierwotnych doniesieniach naukowych w celu odnalezienia literatury odpowiadającej założeniom analizy.

W trakcie wyszukiwania konsultowano się z ekspertami klinicznymi oraz Zamawiającym opracowanie w celu odnalezienia dodatkowych, nieopublikowanych badań pierwotnych i opracowań (badań) wtórnych. Odnalezione pierwotne badania kliniczne oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

Hasła, kwerendy, strategie wyszukiwania oraz wyniki przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania. Wyszukiwanie pierwotnych badań klinicznych przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w innych bazach w dniach 07.01.–10.01.2014 roku (data ostatniego wyszukiwania: 10.01.2014), aktualizacja w dniu 05.05.2014 roku (S.Ł.), w dniu 17.10.2014 roku (P.M.) oraz w dniach 28-30.05.2015 (J.K.). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

Predefiniowane kryteria zawarte w protokole włączenia badań do analizy klinicznej (określone na podstawie schematu PICOS) zawierały następujące elementy:

- (P) populację pacjentów (ang. *population*): stanowią dorośli pacjenci z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy (zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem [32] oraz z propozycją programu lekowego [127]), dodatkowo uwzględniono subpopulacje pacjentów, u których stwierdzono mutację RET M918T.
- (I) interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*) – stanowi podanie produktu leczniczego Cometriq® (kabozantynib),
- (C) komparatory/ technologie opcjonalne (ang. *comparison*) – stanowi podanie wandetanibu lub placebo,
- (O) punkty końcowe – wyniki (ang. *outcomes*) – efekty terapeutyczne: skuteczność kliniczna (m.in. czas przeżycia wolny od progresji choroby, czas przeżycia całkowitego, czas trwania odpowiedzi na leczenie, czas trwania stabilizacji choroby, szacowany odsetek pacjentów wolnych od zdarzeń związanych z progresją choroby, ryzyko wystąpienia zdarzeń związanych z przeżyciem wolnym od progresji choroby, ryzyko wystąpienia zdarzeń związanych z przeżyciem całkowitym, obiektywna odpowiedź na leczenie oraz całkowita/częściowa odpowiedź na leczenie, stabilizacja choroby, progresja choroby, stabilizacja choroby lub uzyskanie odpowiedzi na leczenie w 12, 24 i 48 tygodniu terapii, wskaźnik kontroli choroby, wykrywalne zmniejszenie rozmiarów docelowych zmian nowotworowych, przerwanie/kontynuacja leczenia w momencie zakończenia okresu obserwacji, konieczność zastosowania kolejnej terapii przeciwnowotworowej, poziom markerów nowotworowych (kalcytoniny i antygenu rakowopłodowego), czas do pogorszenia odczucia bólu) oraz profil bezpieczeństwa (ryzyko wystąpienia: poszczególnych działań niepożądanych oraz działań niepożądanych ogółem (bez względu na związek z zastosowanym leczeniem oraz potencjalnie związanych z zastosowanym leczeniem), poszczególnych działań niepożądanych związanych z inhibicją ścieżki VEGF (ang. *Vascular Endothelial Growth Factor*, czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego), laboratoryjnych działań niepożądanych, poszczególnych ciężkich (ang. *serious*) działań niepożądanych oraz ciężkich działań niepożądanych ogółem (bez względu na związek z zastosowanym leczeniem oraz potencjalnie związanych z zastosowanym leczeniem), poszczególnych działań niepożądanych, działań niepożądanych ogółem prowadzących do przerwania leczenia, zgonu),
- (S) rodzaj badań klinicznych (ang. *study*) – badania z randomizacją i bez randomizacji dla oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanej terapii oraz badania o niższej wiarygodności (badania obserwacyjne czy opisy przypadków).

Kryteria przyjęte w celu wyszukania badań klinicznych do niniejszego opracowania:

- badania w języku: angielskim, francuskim, niemieckim oraz polskim,
- wyłącznie badania kliniczne z udziałem ludzi,
- badania, w których populację docelową stanowili dorośli pacjenci z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy,
- badania bezpośrednio porównujące skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Cometriq® (kabozantynib) względem wybranych komparatorów, a w przypadku braku porównania bezpośredniego badania przydatne do przeprowadzenia porównania pośredniego analizowanych schematów terapeutycznych,
- badania z randomizacją, a w przypadku braku takich badań dla danej populacji, również badania o niższej wiarygodności,
- ocena wiarygodności (poprawności metodologicznej) wyselekcjonowanych, badań z randomizacją wynosiła co najmniej 3 punkty w skali *Jadad*.

2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

Ze względu na fakt, iż dane dotyczące oceny bezpieczeństwa wymagają rozszerzenia w celu oceny różnorodnych działań niepożądanych, zarówno zidentyfikowanych w badaniach RCT, jak i innych, zdecydowano o przeprowadzeniu dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii wnioskowanej w zdefiniowanej w opracowaniu populacji chorych. Rozszerzenie oceny bezpieczeństwa jest szczególnie istotne w przypadku technologii innowacyjnych, leków o nowym mechanizmie działania lub występowaniu działań niepożądanych generujących wysokie koszty.

W celu zidentyfikowania rzadkich, ujawniających się w długich okresach obserwacji działań niepożądanych, uwzględniano dane pochodzące z długoterminowych badań obserwacyjnych, w przypadku braku takich badań korzystano z następujących źródeł informacji:

- EPAR (EMA, ang. *European Medicines Agency*), w szczególności Karta Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL),
- FDA (ang. *Food and Drug Administration*),
- URPL (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych),
- *Health Canada*,
- WHO (*World Health Organization*),
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*,
- *Thompson Micromedex*®.

Do oceny bezpieczeństwa włączono wyniki raportowane w doniesieniach naukowych, zarówno tych o wysokiej wiarygodności, jak i w przypadku badań obserwacyjnych czy opisach serii przypadków, dotyczących zastosowania analizowanego produktu leczniczego. W celu odnalezienia tych badań przeprowadzono szeroki przegląd medycznych baz danych oraz wymienionych powyżej źródeł dodatkowych.

2.6. SELEKCJA INFORMACJI

Poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczyły zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. *efficacy*), jak i efektywności praktycznej (ang. *effectiveness*). Wyszukiwanie i selekcja danych odbyła się w oparciu o szczegółowy protokół (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych), opracowany przed przystąpieniem do tego działania i zawierający określone kryteria włączania badań do analizy oraz kryteria ich wykluczania.

Selekcja źródeł informacji klinicznej została przeprowadzona dwuetapowo w oparciu o kryteria włączenia/ wyłączenia badań z analizy. W pierwszej kolejności analizowano tytuły oraz streszczenia badań, na podstawie których opracowano listę badań wstępnie spełniających kryteria włączenia do analizy. Następnym krokiem była selekcja na podstawie pełnych wersji artykułów z uwzględnieniem wszystkich kryteriów włączenia do analizy. Na tej podstawie ustalono ostateczną listę badań, które następnie poddano dokładnej ocenie pod kątem wiarygodności i opisywanych wyników. Selekcja badań przeprowadzona była przez dwóch analityków pracujących niezależnie (J.K., A.M.). W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu (z udziałem osoby trzeciej P.K.). Proces selekcji przeprowadzony zgodnie z zaleceniami PRISMA przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania.

Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji na etapie analizy pełnych tekstów publikacji był bardzo wysoki (około 98%).

Wyselekcjonowane badania kliniczne, spełniające kryteria włączenia, oceniono następnie pod kątem wiarygodności oraz ich przydatności do analizy.

2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH

Podczas przeglądu systematycznego uwzględniono wszystkie odnalezione badania, spełniające kryteria wyboru, ze szczególnym uwzględnieniem badań z randomizacją (RCT), bezpośrednio porównujących określone opcje terapeutyczne, przeprowadzone na dużych grupach pacjentów, z uwagi na fakt, iż są

one najbardziej wiarygodnym źródłem informacji na temat skuteczności klinicznej leków oraz bezpieczeństwa ich stosowania. W przypadku braku badań o najwyższej wiarygodności lub ich ograniczeń dotyczących wąsko zdefiniowanej populacji lub krótkiego horyzontu czasowego, w ramach analizy klinicznej zostaną wzięte pod uwagę również badania o niższej wiarygodności (badania obserwacyjne).

Odnalezione i włączone do analizy badania kliniczne oceniano pod kątem (por.: tabele opisu badań w Aneksie do niniejszego opracowania):

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu obserwacji,
- protokołu dawkowania porównywanych leków,
- parametrów klinicznych ocenianych w badaniu.

Zestawienie badań włączonych do analizy skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanych produktów leczniczych wykonano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii proponowanych przez AOTM [98].

Po przeszukaniu medycznych baz danych i odnalezieniu pełnych tekstów randomizowanych doniesień naukowych, przeprowadzono ocenę wiarygodności wybranych badań klinicznych, opartą na skali *Jadad* (punktacja od 0 do 5) [101], w której pod uwagę bierze się następujące kryteria:

- zastosowanie randomizacji,
- wykorzystanie właściwej metody randomizacji,
- zastosowanie zamaskowania,
- rodzaj zamaskowania (I, II, III rzędu),
- utratę pacjentów z grupy badanej i kontrolnej.

Szczegółowy opis skali *Jadad* przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania. Przyznanie ocenianemu badaniu sumarycznej liczby od 0 do 5 punktów, zależy od spełnienia wyżej wymienionych kryteriów. Przyjęto progową wartość wiarygodności badania klinicznego, które może być włączone do analizy, wynoszącą co najmniej 3 punkty w skali *Jadad*.

Skala *Jadad* umożliwi uwzględnienie w ramach oceny wiarygodności: sposobu przeprowadzenia randomizacji, zamaskowania i liczby pacjentów utraconych z obserwacji, a więc podstawowych kryteriów pozwalających na eliminację lub istotne zmniejszenie wpływu potencjalnych czynników zakłócających wyniki badania klinicznego (tj. wiek, płeć, zaawansowanie choroby, schorzenia

współistniejące, ocena kliniczna i zachowanie lekarza badającego) na obserwowany związek przyczynowo-skutkowy.

Ocenę siły dowodów klinicznych, w oparciu o wyniki badań włączonych do niniejszej analizy, przeprowadzono również za pomocą skali GRADE (por. Aneks do niniejszego opracowania) [112], [113], [114].

Wiarygodność zewnętrzną wyników, uzyskanych w ramach analizy klinicznej (czyli sposób, w jaki uzyskane wyniki można uogólnić na populację, której ma dotyczyć analiza badań), oceniono według następujących kryteriów:

- reprezentatywności populacji badanej w stosunku do populacji docelowej (w kontekście oceny demograficznej i klinicznej),
- identyczności technologii wnioskowanej podawanej w doświadczeniach do stosowanej w praktyce (dostępność samej technologii wnioskowanej, jak i dodatkowych usług medycznych, w warunkach polskiej praktyki medycznej),
- prawdopodobieństwa uzyskania oczekiwanego efektu leczenia w praktyce do efektu obserwowanego w próbach klinicznych (rola ang. „*compliance*”).

2.8. METODY EKSTRAKCJI DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ

Ekstrakcja danych z badania prowadzona była niezależnie przez dwóch analityków (J.K., A.M.) w oparciu o uprzednio przygotowane, jednolite arkusze ekstrakcji danych (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych).

Ekstrahując dane z badania, brano pod uwagę dwa rodzaje danych:

Dane jakościowe:

- kryteria włączenia/ wykluczenia pacjentów z badania,
- charakterystykę pacjentów w poszczególnych grupach,
- charakterystykę interwencji,
- definicję oraz metodę pomiaru poszczególnych punktów końcowych,
- okres obserwacji,
- podejście do testowanej hipotezy (badanie przewagi (ang. *superiority*) czy badanie niegorszy (ang. *non-inferiority*)).

Dane ilościowe:

- dla zmiennych dychotomicznych: liczbę osób, u których wystąpił badany punkt końcowy (n) oraz całkowitą liczebność grupy (N) lub w przypadku braku przedstawienia liczby zdarzeń w grupie określano ją na podstawie wskazanego w badaniu odsetka pacjentów, u których wystąpił,

- dla zmiennych ciągłych: średnią wraz z miarą jej rozrzutu w postaci odchylenia (SD) lub błędu standardowego (SE) lub medianę wraz z miarą jej rozrzutu (zakres) oraz dane dotyczące wielkości zmiany pomiędzy analizowanymi grupami,
- dla zmiennych typu czas do wystąpienia (ang. *time to event*): wartość hazardu względnego (HR) wraz z podaniem przedziału ufności (95% CI) lub informacje umożliwiające określenie hazardu względnego (oczekiwana liczba zdarzeń w grupach, obserwowana liczba zdarzeń w grupach i poziom istotności statystycznej różnicy między grupami lub obserwowana liczba zdarzeń w grupach, mediana czasu do zdarzenia i całkowita liczebność grupy).

Dodatkowo dla każdego z badań podano następujące informacje: liczbę ośrodków biorących udział w badaniu, listę sponsorów, informacje dotyczące metodyki badania, a także typ badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych.

2.9. SYNTEZA DANYCH

2.9.1. SYNTEZA JAKOŚCIOWA

Szczegółowe dane z badań klinicznych włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach oraz omówiono w tekście.

W przypadku dostępnych w badaniach informacji na temat zmiennych dychotomicznych, wyniki przedstawiono w formie: korzyści względnej (ang. *relative benefit*, RB) i 95% przedziału ufności (95% CI, ang. *confidence interval*) dla pozytywnych punktów końcowych oraz parametru bezwzględnego – NNT (ang. *number needed to treat*; liczba osób, które należy leczyć, aby u jednej uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie) lub NNH (ang. *number needed to harm*; liczba osób, których poddanie określonej technologii wnioskowanej przez określony czas wiąże się z brakiem wystąpienia jednego dodatkowego, korzystnego punktu końcowego) i 95% przedziału ufności oraz wartości *p*. Dla negatywnych punktów końcowych wyniki przedstawiono za pomocą ryzyka względnego (ang. *relative risk*, RR) i 95% przedziału ufności (95% CI, ang. *confidence interval*), parametru bezwzględnego – NNT (ang. *number needed to treat*; liczba osób, które należy leczyć, aby uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie obserwacji) lub NNH (ang. *number needed to harm*; liczba osób, u których podanie określonej technologii wnioskowanej wiąże się z wystąpieniem niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie obserwacji) i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości *p* [102].

W przypadku, gdy w jednej grupie terapeutycznej nie odnotowano wystąpienia danego dychotomicznego punktu końcowego, wyniki przedstawiono za pomocą ilorazu szans (ang. *odds ratio*, OR) obliczanego metodą Peto.

Wyniki dla zmiennych typu czas do wystąpienia (ang. *time to event*) przedstawiano w formie wartości hazardu względnego (ang. *hazard ratio*; HR) wraz z podaniem 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości *p*. Za poziom wyznaczający istotność statystyczną przyjęto $p < 0,05$ (wartość *p* dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami $< 0,05$).

Wyniki dla zmiennych ciągłych przedstawiano w formie mediany oraz zakresu obserwowanych wartości lub średniej i odchylenia standardowego, a porównania pomiędzy grupami dokonywano za pomocą wartości ważonej różnicy (ang. *weighted mean difference*, WMD) w przypadku porównania pośredniego/ metaanalizy wyników lub średniej różnicy (ang. *mean difference*, MD) dla pojedynczych badań, z 95% przedziałem ufności (95% CI) oraz wartości *p*.

We wszystkich przypadkach (jeżeli było to możliwe) wyniki przedstawiono z 95% przedziałami ufności (95% CI). Za poziom wyznaczający istotność statystyczną przyjęto $p < 0,05$ (wartość *p* dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami $< 0,05$).

Jeżeli było to możliwe, dokonywano obliczeń dotyczących wartości RB/RR/Peto OR/MD oraz wartości *p*; jeżeli nie można było obliczyć jednej lub więcej wartości, wtedy wyszukiwano odpowiednie wartości w artykułach referencyjnych. Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RB/RR/Peto OR) oraz w postaci parametrów bezwzględnych (NNT/NNH). Należy dodać, iż na podstawie parametru NNT/NNH wnioskowano o istotności klinicznej wyniku. Parametr NNT/NNH obliczano jedynie wówczas, gdy wartości *p* dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami była istotna statystycznie ($p < 0,05$).

W ramach opracowania przeprowadzono ocenę heterogeniczności klinicznej i metodologicznej badań włączonych do poszczególnych analiz. W pierwszym etapie oceniano badania pod względem zgodności w zakresie populacji, interwencji wnioskowanej oraz refundowanej technologii opcjonalnej, punktów końcowych i metodyki. W dalszej kolejności przeprowadzono analizę heterogeniczności statystycznej w oparciu o wyniki badań klinicznych. Przyjmowano, że badania włączone do analizy są homogenne, jeżeli w teście statystycznym dla heterogeniczności wartość *p* przy teście *Cochran Q* była większa lub równa 0,1 ($p \geq 0,1$). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności badań klinicznych na podstawie ich wyników (wartość $p < 0,1$), przeprowadzono kumulację wyników tych badań metodą *Random Effects*. W innych przypadkach przeprowadzono kumulację wyników metodą *Fixed Effects*.

2.9.2. PORÓWNANIE POŚREDNIE

W przypadku braku wiarygodnych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie bezpośredniego porównania (ang. *head-to-head*) posłużono się metodą porównania pośredniego (ang. *adjusted indirect comparison*) z wykorzystaniem tzw. wspólnego komparatora [103]–[109].

Pomimo doniesień na temat niskiej wiarygodności przeprowadzenia porównania pośredniego [105] większość opublikowanych doniesień naukowych świadczy, iż wyniki porównania pośredniego w zadowalający sposób odzwierciedlają wyniki otrzymane w ramach bezpośredniego porównania skuteczności klinicznych interwencji medycznych [106], [108], [109]. Metoda ta polega na porównaniu pośrednim efektywności klinicznej dwóch substancji aktywnych, które oceniono w odrębnych badaniach pierwotnych lub metaanalizach, w których wykorzystano taki sam komparator (substancję referencyjną) w grupach kontrolnych. W takiej sytuacji wspólny komparator stanowił rodzaj pomostu umożliwiającego odniesienie do siebie wyników badań klinicznych dotyczących pośrednio porównywanych substancji aktywnych.

By pośrednio porównać ze sobą efektywność kliniczną substancji badanych A i C odniesiono do siebie efekt kliniczny wspomnianych interwencji medycznych w grupach kontrolnych, będących referencją w stosunku do A i C (ta sama substancja B w dwóch różnych badaniach klinicznych), tak by następnie adekwatnie do tych wartości obliczyć wypadkowy efekt kliniczny w odniesieniu do grup badanych, otrzymujących substancję A i C.

Wykonując porównanie pośrednie opierano się na modelu Buchera. W modelu tym dla obliczenia porównania pośredniego dla leku A vs C przy posiadanych porównaniach bezpośrednich dla A vs B i C vs B.

W obliczeniach posłużono się następującymi przekształceniami:

$$E_{A/C} = E_{A/B} - E_{C/B}$$

$$var(E_{A/C}) = var(E_{A/B}) + var(E_{C/B})$$

gdzie:

$E_{A/C}$ - to wypadkowy efekt kliniczny zastosowania interwencji A w odniesieniu interwencji C,

$E_{A/B}$ - to wypadkowy efekt kliniczny zastosowania interwencji A w odniesieniu wspólnego komparatora (B),

$E_{C/B}$ - to wypadkowy efekt kliniczny zastosowania interwencji C w odniesieniu wspólnego komparatora (B),

$var(E_{i/j})$ - to wariancja wypadkowej efekty klinicznej porównywanych interwencji i oraz j .

Przy określeniu wyników porównania pośredniego zmiennych dychotomicznych lub zmiennych typu czas do zdarzenia przy określeniu wypadkowych efektów klinicznych (RB/RR, OR lub HR) uwzględniono transformację logarymiczną, tj. uwzględniono zlogarytmowane wartości parametrów efektywności ($E_{i,j}$ z powyższego wzoru).

Ekstrakcji danych oraz ich syntezy jakościowej dokonano przy uwzględnieniu powszechnie akceptowanych metod ekstrakcji i analizy statystycznej.

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2007,
- StatsDirect®.

3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO

Szczegółowe omówienie analizowanego problemu decyzyjnego (leczenie dorosłych pacjentów z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy, pod względem informacji z zakresu: etiologii, klasyfikacji, czynników ryzyka, diagnostyki, epidemiologii, wytycznych praktyki klinicznej, opisu wyboru komparatorów oraz aspektów kosztowo-refundacyjnych dotyczących interwencji wnioskowanej i alternatywnych sposobów postępowania (komparatorów)) znajduje się w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa [97].

Poniżej przedstawiono zdefiniowanie problemu decyzyjnego uwzględnionego w ramach niniejszego opracowania na podstawie elementów schematu PICO.

(P) Populację pacjentów (ang. *population*) w stanie klinicznym wskazanym we wniosku stanowią dorośli pacjenci z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy (zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem [32] oraz z propozycją programu lekowego [127]). Dodatkowo uwzględniono subpopulację pacjentów, u których stwierdzono mutację RET M918T.

(I) Interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*) stanowi podanie produktu leczniczego Cometriq® (kabozantynib).

(C) Komparatory (ang. *comparisons*) – technologie opcjonalne stanowią: wandetanib i placebo.

(O) Punkty końcowe – wyniki (ang. *outcomes*) – istotne z klinicznego punktu widzenia:

- w zakresie skuteczności klinicznej:
 - czas przeżycia wolny od progresji choroby,
 - czas przeżycia całkowitego,
 - czas trwania odpowiedzi na leczenie,
 - czas trwania stabilizacji choroby,
 - szacowany odsetek pacjentów wolnych od zdarzeń związanych z progresją choroby,
 - ryzyko wystąpienia zdarzeń związanych z przeżyciem wolnym od progresji choroby,
 - ryzyko wystąpienia zdarzeń związanych z przeżyciem całkowitym,
 - obiektywna odpowiedź na leczenie oraz całkowita/częściowa odpowiedź na leczenie, stabilizacja choroby, progresja choroby,
 - stabilizacja choroby lub uzyskanie odpowiedzi na leczenie w 12, 24 i 48 tygodniu terapii,
 - wskaźnik kontroli choroby,
 - wykrywalne zmniejszenie rozmiarów docelowych zmian nowotworowych,
 - przerwanie/kontynuacja leczenia w momencie zakończenia okresu obserwacji,
 - konieczność zastosowania kolejnej terapii przeciwnowotworowej,
 - poziom markerów nowotworowych (kalcytoniny i antygenu rakowopłodowego),
 - czas do pogorszenia odczucia bólu,
- w zakresie profilu bezpieczeństwa – ryzyko wystąpienia:
 - poszczególnych działań niepożądanych oraz działań niepożądanych ogółem (bez względu na związek z zastosowanym leczeniem oraz potencjalnie związanych z zastosowanym leczeniem),
 - poszczególnych działań niepożądanych związanych z inhibicją ścieżki VEGF (ang. *Vascular Endothelial Growth Factor*, czynnik wzrostu śródbłónka naczyniowego),
 - laboratoryjnych działań niepożądanych,
 - poszczególnych ciężkich (ang. *serious*) działań niepożądanych oraz ciężkich działań niepożądanych ogółem (bez względu na związek z zastosowanym leczeniem oraz potencjalnie związanych z zastosowanym leczeniem),
 - poszczególnych działań niepożądanych oraz działań niepożądanych ogółem prowadzących do przerwania leczenia,
 - zgonu.

Oceniono, że przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

4.1. WSTĘP

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, ocenione wstępnie pod kątem wiarygodności.

Na wszystkich etapach selekcja i ekstrakcja danych była dokonywana niezależnie przez dwóch analityków (J.K., A.M.). W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano na drodze konsensusu, przy udziale osoby P.K.

4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

W tabeli poniżej przedstawiono poszczególne rodzaje publikacji włączonych do niniejszego opracowania. Z kolei w Aneksie do niniejszego opracowania przedstawiono diagramy szczegółowo opisujące proces wyszukiwania i selekcji opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych (diagramy PRISMA).

Tabela 1. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach Analizy Klinicznej [badania pierwotne, badania o niższej wiarygodności, opracowania (badania) wtórne, dodatkowe publikacje oceniające bezpieczeństwo], dotyczących stosowania kabozantynibu (produkt leczniczy Cometriq®) w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy.

Populacja	Badanie	Porównanie	Rodzaj porównania	Wspólny komparator	Referencja
Pierwotne, badania z randomizacją o najwyższej wiarygodności					
Dorośli pacjenci z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy	badanie o akronimie EXAM	kabozantynib vs placebo	bezpośrednie	-	[1]–[16]
Dorośli pacjenci z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy	badanie o akronimie ZETA	wandetanib vs placebo	bezpośrednie	-	[17]–[23]
Populacja		Porównanie	Rodzaj porównania	Wspólny komparator	Referencja
Dorośli pacjenci z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy		kabozantynib vs wandetanib	pośrednie	placebo	[1]–[16] vs [17]–[23]
Populacja	Rodzaj badania/ publikacji		Porównanie	Referencja	
Badania o niższej wiarygodności					
Dorośli pacjenci z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy	Bez grupy kontrolnej – prospektywne, I fazy		kabozantynib	[24]–[31]	
Badania nieopublikowane (ze stron rejestrów badań klinicznych)					
Dorośli pacjenci z zaawansowanym rakiem rdzeniastym tarczycy	Badania nierekrutujące jeszcze uczestników		kabozantynib	[56], [57]	
Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa					
Dorośli pacjenci z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy/innymi rodzajami raka	EMA (ChPL, EPAR, FDA)		kabozantynib	[32], [33], [34], [35], [36], [37]	
	Raporty FDA, Raporty <i>Health Canada</i> , Raporty <i>Thompson Micromedex®</i> , <i>Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb</i> , URPL			Brak	
	Inne dowody naukowe			[38], [39], [40], [41], [42], [43]	
Opracowania (badania) wtórne					
Pacjenci z rakiem rdzeniastym tarczycy	Przeglądy systematyczne		Kabozantynib, inne inhibitory kinazy tyrozynowych	[44], [45], [46], [47], [48], [49], [50], [51], [52], [53], [54]	
	Raporty HTA			[55]	

5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ KABOZANTYNIBU (PRODUKT LECZNICZY COMETRIQ®) W LECZENIU POSTĘPUJĄCEGO, NIEOPERACYJNEGO, MIEJSCOWO ZAAWANSOWANEGO LUB PRZERZUTOWEGO RAKA RDZENIASTEGO TARCZYCY U DOROSŁYCH PACJENTÓW

5.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ KABOZANTYNIBU (PRODUKT LECZNICZY COMETRIQ®) W LECZENIU POSTĘPUJĄCEGO, NIEOPERACYJNEGO, MIEJSCOWO ZAAWANSOWANEGO LUB PRZERZUTOWEGO RAKA RDZENIASTEGO TARCZYCY U DOROSŁYCH PACJENTÓW W PORÓWNANIU DO PLACEBO

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano jedno, wiarygodne, opublikowane, badanie z randomizacją III fazy dotyczące oceny efektywności klinicznej kabozantynibu (produkt leczniczy Cometriq®) w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy w porównaniu do placebo – badanie o akronimie EXAM, opisane w 16 referencjach pierwotnych [1]–[16] (1 publikacja pełnotekstowa [1], 5 raportów/protokołów z badania dostarczonych przez Zamawiającego [2]–[6], 1 raport FDA [7], 2 prezentacje multimedialne dostarczone przez Zamawiającego [8], [9], 6 abstraktów konferencyjnych [10]–[15] oraz dane z rejestru badań klinicznych [16]).

Mając na uwadze fakt, że wartość dowodowa danych z abstraktów konferencyjnych, rejestrów badań klinicznych czy prezentacji multimedialnych jest z definicji niższa i nie należy ich traktować na równi z danymi uzyskanymi z publikacji pełnotekstowych, w niniejszym opracowaniu oparto się przede wszystkim na wynikach pochodzących z publikacji pełnotekstowej opisującej pierwotne wyniki badania o akronimie EXAM [1], uzupełniając je o dane nieuwzględnione w tej publikacji, a przedstawione w raporcie z badania dostarczonym przez Zamawiającego [2], raporcie FDA [7] oraz abstraktach konferencyjnych [12], [13], [14], [15]. Wyniki opisane w pozostałych raportach i prezentacjach z badania dostarczonych przez Zamawiającego [3]–[9] oraz abstraktach konferencyjnych [10], [11], pokrywały się z wynikami zaprezentowanymi w referencji pełnotekstowej [1] oraz raporcie z badania dostarczonego przez Zamawiającego [2].

Mediana okresu obserwacji w badaniu o akronimie EXAM wynosiła 13,9 miesiąca [zakres: 3,6–32,5 miesiąca] [1], [2].

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę punktów końcowych ocenianych w badaniu o akronimie EXAM.

5.1. Analiza efektywności klinicznej kabozantynibu (produkt leczniczy Cometriq®) w leczeniu postępującego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy u dorosłych pacjentów w porównaniu do placebo



Tabela 2. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniu EXAM [1]–[16].

Punkt końcowy
Skuteczność kliniczna
<p>Czas przeżycia wolny od progresji choroby definiowany jako czas od daty randomizacji do najwcześniejszej udokumentowanej progresji choroby według klasyfikacji RECIST (ang. <i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i>; kryteria odpowiedzi na leczenie w przypadku guzów litych) lub zgonu z jakichkolwiek przyczyn.</p> <p>Wystąpienie progresji choroby oceniane było przez Niezależny Komitet Radiologiczny (ang. <i>Independent Radiology Review Committee</i>, IRC) oraz przez badaczy; ocenę, zgodnie z kryteriami RECIST, przeprowadzano co 12 tygodni od daty randomizacji u wszystkich pacjentów włączonych do badania (populacja ITT).</p> <p>W odniesieniu do czasu przeżycia wolnego od progresji choroby przeprowadzono również odrębną analizę wrażliwości w oparciu o rozpoznanie progresji w badaniu radiologicznym przez IRC, niezależnie od daty jej udokumentowania w pierwotnej analizie. Trzeciej, niezależnej oceny czasu przeżycia wolnego od progresji dokonywali badacze w oparciu o rozpoznanie progresji choroby w badaniu radiologicznym. Ponadto, w dodatkowej analizie przeżycia wolnego od progresji choroby przeprowadzonej przez badaczy, poza progresją choroby udokumentowaną radiologicznie, brano także pod uwagę wystąpienie klinicznego pogorszenia oraz konieczność rozpoczęcia innej systemowej terapii nowotworu.</p>
<p>Czas przeżycia całkowitego definiowany jako czas od daty randomizacji do zgonu z jakichkolwiek przyczyn.</p>
<p>Czas trwania odpowiedzi na leczenie definiowany jako czas od udokumentowania, zgodnie z przyjętymi kryteriami, obiektywnej odpowiedzi guza na leczenie (całkowitej lub częściowej), potwierdzonej w czasie następnej wizyty mającej miejsce ≥ 28 dni później, do momentu udokumentowania wznowy lub progresywnego stadium choroby na podstawie kryteriów RECIST lub do momentu zgonu z jakichkolwiek przyczyn.</p>
<p>Czas trwania stabilizacji choroby (nie podano definicji).</p>
<p>Szacowany odsetek pacjentów wolnych od zdarzeń związanych z progresją choroby oceniany przez Niezależny Komitet Radiologiczny (IRC) lub badacza.</p>
<p>Ryzyko wystąpienia zdarzeń związanych z przeżyciem wolnym od progresji choroby (zgon, progresja choroby lub ogółem zgon i progresja choroby) oceniane przez Niezależny Komitet Radiologiczny (IRC) lub badacza.</p>
<p>Ryzyko wystąpienia zdarzeń związanych z przeżyciem całkowitym (zgon).</p>
<p>Obiektywna odpowiedź na leczenie definiowana jako odsetek pacjentów z mierzalną chorobą w momencie rozpoczęcia badania, u których w momencie zakończenia zbierania danych raportowano całkowitą odpowiedź na leczenie lub częściową odpowiedź na leczenie, ocenioną przez Niezależny Komitet Radiologiczny (IRC) lub badacza na podstawie kryteriów RECIST, potwierdzoną w czasie następnej wizyty mającej miejsce ≥ 28 dni później.</p> <p>W ramach obiektywnej odpowiedzi na leczenie oceniano również: potwierdzoną całkowitą/częściową odpowiedź na leczenie, stabilizację choroby, progresję choroby.</p>
<p>Wskaźnik stabilizacji choroby definiowany jako odsetek pacjentów z mierzalną chorobą, u których raportowano potwierdzoną całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie lub stabilizację choroby po 24 tygodniach leczenia bez wystąpienia progresji choroby lub konieczności zastosowania kolejnej terapii.</p>
<p>Stabilizacja choroby lub uzyskanie odpowiedzi na leczenie w 12, 24 i 48 tygodniu terapii.</p>
<p>Wykrywalne zmniejszenie rozmiarów docelowych zmian nowotworowych (nie podano definicji).</p>
<p>Przerwanie/kontynuacja leczenia w momencie zakończenia okresu obserwacji.</p>
<p>Konieczność zastosowania kolejnej terapii przeciwnowotworowej.</p>
<p>Poziom markerów nowotworowych (kalcytoniny i antygenu rakowopłodowego) oceniany w próbkach osocza pobieranych na początku badania i co 12 kolejnych tygodni i analizowany przez centralne laboratorium biochemiczne; poziom markerów raportowano jako wartości średnie z podaniem odchylenia standardowego (SD).</p>
<p>Profil bezpieczeństwa (oceniany zgodnie z klasyfikacją <i>MedDRA</i>); nasilenie działań niepożądanych oceniano zgodnie z klasyfikacją <i>National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 3.0</i> (NCI CTCAE v3.0); poważne działania niepożądane były definiowane zgodnie z <i>International Conference on Harmonisation Guidelines for Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting, Topic E2A</i>.</p>
<p>Działania niepożądane bez względu na związek z zastosowanym leczeniem (ogółem i poszczególne).</p>
<p>Działania niepożądane potencjalnie związane z zastosowanym leczeniem (ogółem i poszczególne).</p>
<p>Działania niepożądane związane z zahamowaniem aktywności szlaku VEGF.</p>
<p>Laboratoryjne działania niepożądane.</p>

Cometriq® (kabozantynib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy. Analiza Kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy
Ciężkie (ang. <i>serious</i>) działania niepożądane bez względu na związek z zastosowanym leczeniem (ogółem i poszczególne).
Ciężkie (ang. <i>serious</i>) działania niepożądane potencjalnie związane z zastosowanym leczeniem (ogółem i poszczególne).
Działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia (ogółem i poszczególne).
Zgon.

W badaniu o akronimie EXAM wyniki z zakresu skuteczności klinicznej przedstawiono dla populacji ITT (ang. *intention to treat*) obejmującej wszystkich zrandomizowanych do badania pacjentów. Populacja ITT obejmowała 219 pacjentów w grupie kabozantynibu (grupa badana) oraz 111 pacjentów w grupie placebo (grupa kontrolna). W zakresie profilu bezpieczeństwa wyniki przedstawiono dla populacji bezpieczeństwa SP (ang. *safety population*) definiowanej jako wszyscy chorzy, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku (N=214 w grupie kabozantynibu i N=109 w grupie placebo) [1]. W materiałach dostarczonych przez Zamawiającego podano również wyniki dla populacji PP (ang. *per protocol*) definiowanej jako wszyscy pacjenci z populacji bezpieczeństwa, u których przeprowadzono ocenę stopnia zaawansowania nowotworu w momencie rozpoczęcia badania oraz co najmniej jedną ocenę po rozpoczęciu leczenia, i u których nie doszło do poważnych zaburzeń protokołu leczenia (N=198 w grupie kabozantynibu i N=102 w grupie placebo) [2], [3]. Głównym punktem końcowym badania założonym przez Autorów była ocena czasu przeżycia wolnego od progresji choroby.

Pacjenci z grupy placebo nie mogli przejść do grupy otrzymującej kabozantynib.

Zastosowana dawka i sposób podania leku kabozantynib (140 mg raz na dobę w postaci kapsułek) była zgodna z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Cometriq® [32]. Mediana zastosowanej dawki kabozantynibu wyniosła 100,0 mg, średnia i SD 106,1 (34,82), a zakres 75–175 mg. W referencjach [1], [2] przedstawiono wyniki dla okresu obserwacji, którego mediana wyniosła 13,9 miesiąca [zakres: 3,6–32,5 miesiąca]. Arytmetyczna mediana ekspozycji wyniosła 204 dni [zakres ćwiartkowy: 99–392 dni] wobec pacjentów leczonych kabozantynibem oraz 105 [zakres ćwiartkowy: 83–170 dni] wobec pacjentów przyjmujących placebo.

5.1.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ KABOZANTYNIBU (PRODUKT LECZNICZY COMETRIQ®) W LECZENIU POSTĘPUJĄCEGO, NIEOPERACYJNEGO, MIEJSCOWO ZAAWANSOWANEGO LUB PRZERZUTOWEGO RAKA RDZENIASTEJ TARCZYCY U DOROSŁYCH PACJENTÓW W PORÓWNANIU DO PLACEBO

Dane dotyczące skuteczności klinicznej przedstawiono przede wszystkim na podstawie: publikacji pełnotekstowej do badania o akronimie EXAM [1] oraz raportu z badania dostarczonego przez Zamawiającego [2], dla okresu ekspozycji, którego mediana wyniosła 13,9 miesiąca [zakres: 3,6–32,5 miesiąca].

Tabela 3. Skuteczność kliniczna (punkty końcowe typu ang. *Time to Event*) kabozantynibu względem placebo w leczeniu postępującego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy u dorosłych pacjentów; badanie o akronimie EXAM; populacja ITT[^].

Punkt końcowy		Ref.	Grupa badana kabozantynib mediana [95% CI] N=219	Grupa kontrolna placebo mediana [95% CI] N=111	HR [95% CI]#	Wartość p#
Czas przeżycia wolny do progresji choroby ^{^^}	ocena IRC (miesiące)	[1], [7]	11,2 [8,4; 13,7]	4,0 [3,0; 5,4]	0,28 [0,19; 0,40]	<0,001
	ocena IRC (tygodnie)	[2]	48,6 [40,14; 59,71]	17,4 [12,86; 23,57]	0,28 [0,19; 0,40]	<0,0001##
	ocena IRC (miesiące) &	[1]	11,1	5,4	0,29 [0,20; 0,42]	<0,001
	ocena badacza (miesiące)	[1]	13,8	3,1	0,29 [0,21; 0,42]	<0,001
	ocena badacza (tygodnie)	[2]	59,9 [47,71; 71,00]	13,3 [12,43; 23,43]	0,29 [0,21; 0,42]	<0,0001##
	ocena badacza (miesiące) &&	[1]	11,2	3,0	0,32 [0,23; 0,43]	<0,0001
Czas wolny do progresji choroby w populacji PP (tygodnie)		[2]	48,6	16,6	0,27 [0,19; 0,39]	<0,0001
Czas przeżycia całkowitego	ocena IRC	[1], [2]	21,1 [16,59; 28,52]	NA [17,41; NA]	0,98 [0,63; 1,52]	>0,05*
Czas trwania odpowiedzi na leczenie (miesiące)	ocena IRC		14,6 [11,1; 17,5] N=208	NA N=104	NA	NA
Czas trwania stabilizacji choroby (miesiące)	ocena IRC	[2]	10,8 [8,3; 11,2] N=208	5,7 [5,6; 8,4] N=104	Bd.**	Bd.**

Grupa badana: dawka leku kabozantynib wynosiła 140 mg raz na dobę. Okres obserwacji: mediana 13,9 miesiąca [zakres: 3,6–32,5 miesiąca] [1], [2]. [^]w tabeli podano też wynik czasu wolnego od progresji choroby dla populacji PP. ^{^^}ocenę przeżycia wolnego od progresji choroby przeprowadzono po wystąpieniu 138 zdarzeń związanych z progresją choroby. IRC - ang. *Independent Radiology Review Committee* (Niezależny Radiologiczny Komitet). #wartości podane w publikacjach referencyjnych. ##analiza przeprowadzona z uwzględnieniem czynników stratyfikacyjnych obejmujących wiek w momencie randomizacji (≤ 65 , >65 lat), i wcześniejsze stosowanie inhibitorów kinaz tyrozynowych. &analiza oparta na dacie radiologicznej progresji ustalonej przez IRC w zaplanowanym okresie oceny guza, niezależnie od daty jej udokumentowania w pierwotnej analizie. &&analiza przeprowadzana przez badacza i oparta na radiologicznej progresji, pogorszeniu klinicznemu objawów i rozpoczęciu systemowej terapii przeciwnowotworowej. *oszacowano przez Autorów Analizy klinicznej na podstawie przedziału ufności.**brak możliwości obliczenia wartości parametru HR i p ze względu na brak wystarczających danych. NA - *Not Available* (nie oceniono). Bd. – brak danych.

Tabela 4. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe dotyczące analizy przeżycia wolnego od progresji choroby oraz przeżycia całkowitego) kabozantynibu względem placebo w leczeniu postępującego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy u dorosłych pacjentów; badanie o akronimie EXAM; populacja ITT.

Punkt końcowy		Ref.	Grupa badana kabozantynib n (%) N=219	Grupa kontrolna placebo n (%) N=111	RR/RB [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Szacowany odsetek pacjentów wolnych od zdarzeń związanych z progresją choroby; ocena IRC**	po 3 miesiącach	[1]	121 (55,3)	35 (31,5)	RB=1,75 [1,32; 2,39]	<0,05	5 [3; 9]
	po 6 miesiącach		78 (35,6)	11 (9,9)	RB=3,59 [2,05; 6,49]	<0,05	4 [3; 6]
	po 9 miesiącach		55 (25,1)	6 (5,4)	RB=4,65 [2,15; 10,34]	<0,05	6 [4; 9]
	po 12 miesiącach		31 (14,2)	3 (2,7)	RB=5,24 [1,77; 15,95]	<0,05	9 [6; 19]
Szacowany odsetek pacjentów wolnych od zdarzeń związanych z progresją choroby; ocena badacza	po 3 miesiącach	[2]	177 (80,8)	58 (51,8)	RB=1,55 [1,30; 1,89]	<0,05	4 [3; 6]
	po 6 miesiącach		152 (69,5)	32 (28,9)	RB=2,41 [1,80; 3,31]	<0,05	3 [2; 4]
	po 9 miesiącach		134 (61,1)	23 (20,4)	RB=2,95 [2,06; 4,36]	<0,05	3 [3; 4]
	po 12 miesiącach		117 (53,5)	8 (6,9)	RB=7,41 [3,88; 14,60]	<0,05	3 [2; 3]
Zdarzenia związane z przeżyciem wolnym od progresji choroby; ocena IRC	ogółem	[1], [2]	79 (36,1)	60 (54,1)	RR=0,67 [0,52; 0,86]	<0,05	6 [4; 16]
	zgon		21 (9,6)	10 (9,0)	RR=1,06 [0,53; 2,17]	>0,05	-
	progresja choroby		58 (26,5)	50 (45,0)	RR=0,59 [0,44; 0,80]	<0,05	6 [4; 16]
Zdarzenia związane z przeżyciem wolnym od progresji choroby; ocena badacza	ogółem	[2]	70 (32,0)	66 (59,5)	RR=0,54 [0,42; 0,69]	<0,05	4 [3; 7]
	zgon		18 (8,2)	8 (7,2)	RR=1,14 [0,53; 2,51]	>0,05	-
	progresja choroby		52 (23,7)	58 (52,3)	RR=0,45 [0,34; 0,61]	<0,05	4 [3; 6]
Zdarzenia związane z przeżyciem całkowitym; ocena IRC	zgon		66 (30,1)	30 (27,0)	RR=1,12 [0,78; 1,62]	>0,05	-

Grupa badana: dawka leku kabozantynib wynosiła 140 mg raz na dobę. Okres obserwacji: mediana 13,9 miesiąca [zakres: 3,6–32,5 miesiąca] [1], [2]. *wartości obliczone przez Autorów Analizy Klinicznej. IRC - ang. *Independent Radiology Review Committee* (Niezależny Radiologiczny Komitet). **ocena pacjentów ang. "at risk".

W populacji dorosłych pacjentów z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy Autorzy publikacji referencyjnych wykazali istotnie statystycznie ($p < 0,05$) **wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby o 7,2 miesiąca** wskutek zastosowania kabozantynibu względem placebo (zarówno w ocenie

przeprowadzonej przez Niezależny Radiologiczny Komitet (IRC), jak i w ocenie badacza, oraz w populacji ITT i PP). **Szacowany odsetek pacjentów wolnych od zdarzeń związanych z progresją choroby w okresie 3, 6, 9 i 12 miesięcy od rozpoczęcia leczenia również był istotnie statystycznie ($p < 0,05$) wyższy w grupie przyjmującej kabozantynib w porównaniu do placebo** (zarówno w ocenie przeprowadzonej przez Niezależny Radiologiczny Komitet (IRC), jak i w ocenie badacza). **Obserwowano istotne statystycznie ($p < 0,05$) zmniejszenie ryzyka wystąpienia zdarzeń związanych z przeżyciem wolnym od progresji ogółem oraz progresji choroby w grupie pacjentów leczonych kabozantyniem w porównaniu do placebo** (zarówno w ocenie przeprowadzonej przez Niezależny Radiologiczny Komitet (IRC), jak i w ocenie badacza) [1], [2].

Przeprowadzone analizy nie wykazały istotnych statystycznie ($p < 0,05$) różnic pomiędzy zastosowaniem kabozantynibu i placebo w odniesieniu do: czasu przeżycia całkowitego, zdarzeń związanych z przeżyciem całkowitym (zgon) oraz zdarzeń związanych z przeżyciem wolnym od progresji choroby (zgon). **Należy podkreślić, że ostateczna, założona ocena przeżycia całkowitego planowana jest w momencie zgonu 217 pacjentów uczestniczących w badaniu;** wyniki przedstawione w tabeli dotyczą oceny przeżycia całkowitego przeprowadzonego po $N=96$ (44%) z 217 planowanych zgonów pozwalających na wiarygodną ocenę statystyczną analizowanego punktu końcowego [1], [2]. Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie nie została oszacowana w grupie placebo, w której nie osiągnięto obiektywnych odpowiedzi na leczenie, natomiast w populacji pacjentów leczonych kabozantynibem wyniosła 14,6 miesiąca. Mediana czasu trwania stabilizacji choroby była dłuższa o 5,1 miesiąca w grupie kabozantynibu niż w grupie placebo, jednak brak wystarczających danych nie pozwolił na ocenę istotności statystycznej powyższej różnicy [1], [2].

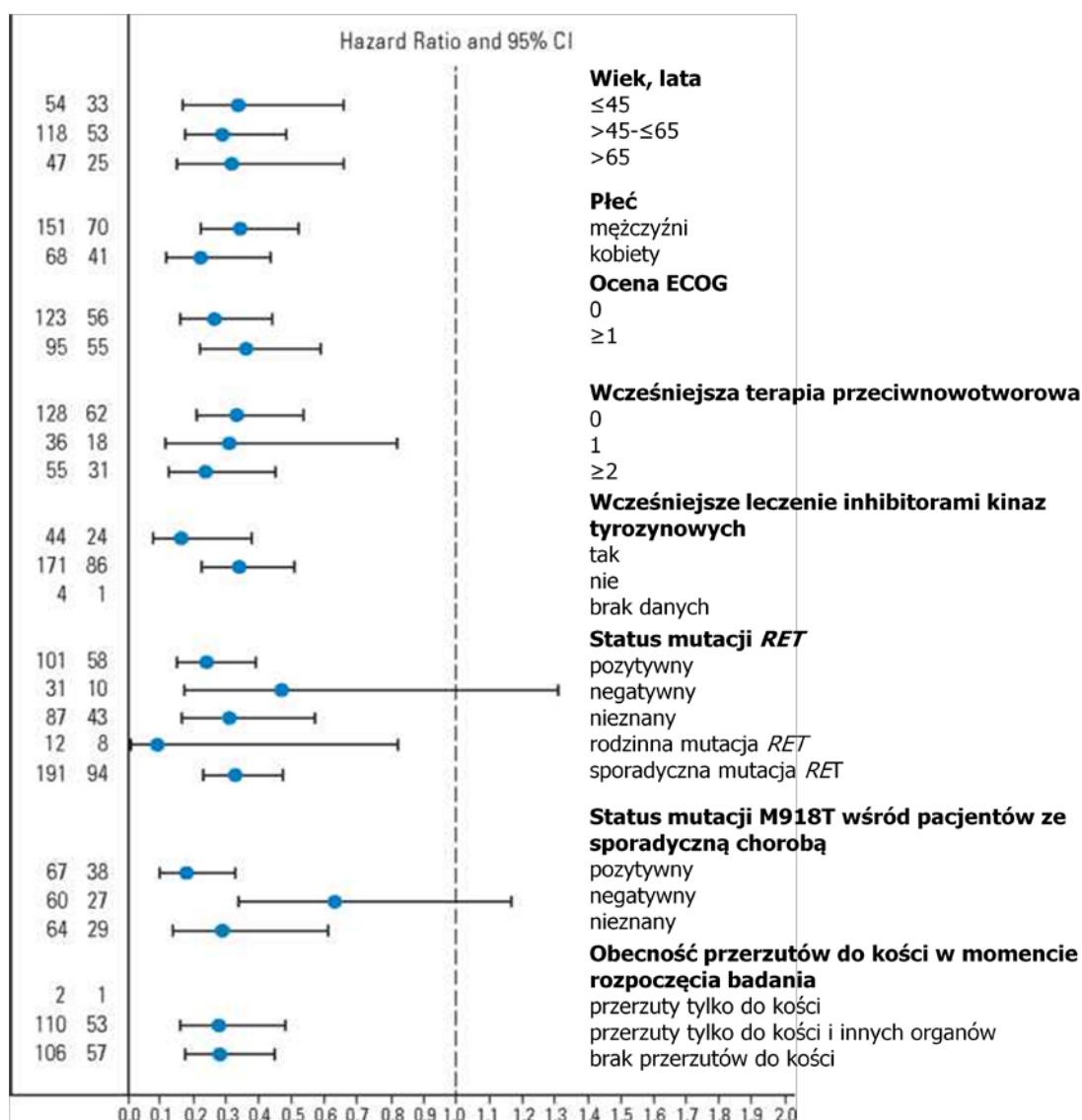
Obliczone parametry NNT wskazują, że w okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 13,9 miesiąca, w populacji dorosłych pacjentów z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy zastosowanie kabozantynibu zamiast placebo u:

- 3 pacjentów wiąże się z uniknięciem zdarzeń związanych z progresją choroby ocenianych przez badacza po 6, 9 i 12 miesiącach terapii u jednego pacjenta,
- 4 pacjentów wiąże się z uniknięciem: zdarzeń związanych z progresją choroby ocenianych przez IRC po 6 miesiącach terapii oraz badacza po 3 miesiącach terapii, zdarzeń związanych z progresją choroby (ogółem oraz progresji choroby) w ocenie badacza, u jednego pacjenta,
- 5 pacjentów wiąże się z uniknięciem zdarzeń związanych z progresją choroby ocenianych przez IRC po 3 miesiącach terapii u jednego pacjenta,

- 6 pacjentów wiąże się z uniknięciem: zdarzeń związanych z progresją choroby ocenianych przez IRC po 9 miesiącach terapii, zdarzeń związanych z progresją choroby (ogółem oraz progresji choroby) ocenianych przez IRC, u jednego pacjenta,
- 9 pacjentów wiąże się z uniknięciem zdarzeń związanych z progresją choroby ocenianych przez IRC po 12 miesiącach terapii u jednego pacjenta.

Autorzy badania podali, że **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie leczonej kabozantynibem w porównaniu do placebo wykazano w następujących subpopulacjach pacjentów:** w wieku: ≤ 45 lat, > 45 do ≤ 65 lat i > 65 lat; w subpopulacji kobiet i mężczyzn; u chorych rasy białej, pochodzących z Europy i Północnej Ameryki; w subpopulacjach z oceną sprawności równą 0 i ≥ 1 ; wcześniejszą lokalną lub systemową terapią przeciwnowotworową stosowaną jako jedna lub więcej linii leczenia oraz wśród pacjentów nieotrzymujących wcześniej terapii przeciwnowotworowej; subpopulacji chorych leczonych wcześniej inhibitorami kinaz tyrozynowych; subpopulacji pacjentów leczonych wcześniej lub nieleczonych radioterapią, w grupie pacjentów ze statusem mutacji *RET* pozytywnym ($HR=0,24$), nieznanym ($HR=0,30$) oraz mutacją *RET* występującą w postaci rodzinnej i sporadycznej raka rdzeniastego tarczycy; w grupie chorych ze sporadyczną postacią raka rdzeniastego tarczycy i statusem mutacji M918T pozytywnym i nieznanym oraz subpopulacji chorych, u których w badaniu początkowym przeprowadzonym przez Niezależny Komitet Radiologiczny: rozpoznano przerzuty tylko do kości lub do kości i innych narządów lub u których nie wykazano przerzutów do kości – patrz Schemat 1 [1], [2]. Wartości czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie pacjentów z rodzinną i sporadyczną postacią raka rdzeniastego tarczycy wynosiły odpowiednio: $HR=0,08$ oraz $HR=0,32$. W subpopulacji pacjentów z pozytywnym statusem mutacji *RET*M918T wartość czasu przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła $HR=0,17$, natomiast w subpopulacji chorych leczonych wcześniej inhibitorami kinaz tyrozynowych analizowana wartość wyniosła $HR=0,16$ [15].

Nie wykazano istotnej statystycznie ($p > 0,05$) przewagi kabozantynibu nad placebo w odniesieniu do czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w subpopulacji pacjentów: rasy innej niż biała, pochodzących z innego rejonu niż Europa/Północna Ameryka, z negatywnym statusem mutacji *RET* oraz z negatywnym statusem mutacji M918T (u pacjentów ze sporadyczną postacią raka rdzeniastego tarczycy) – patrz Schemat 1 [1], [2].



Schemat 1. Analiza czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w subpopulacjach pacjentów wyodrębnionych w badaniu o akronimie EXAM (kabozantynib względem placebo w leczeniu postępującego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy u dorosłych pacjentów) [1].

Podczas leczenia kabozantynibem pacjenci z mutacją *RET* uzyskiwali istotnie statystycznie dłuższe przeżycie wolne od progresji choroby (mediana 60 tygodni) niż chorzy z negatywnym statusem mutacji *RET* (mediana 25 tygodni; $p=0,0001$). Podobnie, pacjenci z mutacją *RET*M918T osiągnęli istotnie statystycznie dłuższe przeżycie wolne od progresji choroby podczas leczenia kabozantynibem (mediana 61 tygodni) niż chorzy z innymi typami mutacji *RET* (mediana 36 tygodni; $p=0,009$). Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby była porównywalna w populacji chorych z rodzinnym jak i sporadycznym rakiem rdzeniastym tarczycy. Pacjenci z mutacją *RAS* charakteryzowali się zbliżoną

medianą przeżycia wolnego od progresji choroby (47 tygodni) jak pacjenci z mutacją *RET* (60 tygodni) [14].

Wykazano, że największe korzyści z zastosowania kabozantynibu obserwowano w subpopulacjach pacjentów z pozytywnym statusem mutacji *RET* (HR=0,23), z mutacją *RET*918T (HR=0,15) oraz mutacją *RAS* (HR=0,15), natomiast chorzy z negatywnym statusem mutacji *RET* jak i *RAS* odnosili najmniejsze korzyści z zastosowanego leczenia [13].

Analiza czasu przeżycia wolnego od progresji choroby nie wykazała wpływu zastosowanej dawki kabozantynibu na oceniany punkt końcowy (przeżycie wolne od progresji choroby). Obserwowano natomiast istotną statystycznie zależność pomiędzy wyższą dawką kabozantynibu, a czasem do konieczności modyfikacji dawki leku, wskazując tym samym, że niższe dawki kabozantynibu (nie podano ich wartości) charakteryzuje nie tylko lepsza tolerancja leku, ale również wysoka skuteczność [12].

Podsumowanie wyników dotyczących przeżycia wolnego od progresji choroby w subpopulacji pacjentów z obecnością mutacji *RET*M918T

W subpopulacji pacjentów ze sporadyczną postacią raka rdzeniastego tarczycy i statusem mutacji M918T pozytywnym i nieznany raportowano istotne statystycznie ($p < 0,05$) wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie leczonej kabozantynibem w porównaniu do placebo [1], [2]. W grupie pacjentów z pozytywnym statusem mutacji *RET*M918T wartość czasu przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła HR=0,17 [15]. Nie wykazano istotnej statystycznie ($p > 0,05$) przewagi kabozantynibu nad placebo w odniesieniu do czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w subpopulacji pacjentów z negatywnym statusem mutacji M918T [1], [2]. Chorzy z mutacją *RET*M918T osiągnęli istotnie statystycznie dłuższe przeżycie wolne od progresji choroby podczas leczenia kabozantynibem (mediana 61 tygodni) niż chorzy z innymi typami mutacji *RET* (mediana 36 tygodni; $p = 0,009$) [14].

5.1. Analiza efektywności klinicznej kabozantynibu (produkt leczniczy Cometriq®) w leczeniu postępującego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy u dorosłych pacjentów w porównaniu do placebo



Tabela 5. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) kabozantynibu względem placebo w leczeniu postępującego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy u dorosłych pacjentów; badanie o akronimie EXAM; populacja ITT.

Punkt końcowy		Ref.	Grupa badana kabozantynib n/N (%)	Grupa kontrolna placebo n/N (%)	RR/RB/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Obiektywna odpowiedź na leczenie**	ocena IRC	[1], [2]	58/208 (27,9)	0/104 (0)	Peto OR = 6,28 [3,43; 11,48]	<0,05 <0,001#	4 [3; 5]
	ocena badacza	[2]	53/211 (25,1)	0/107 (0)	Peto OR = 6,07 [33,25; 11,31]	<0,05 <0,0001#	4 [4; 6]
Potwierdzona całkowita odpowiedź na leczenie**	ocena IRC	[1], [2]	0/208 (0)	0/104 (0)	-	-	-
	ocena badacza	[2]	1/211 (0,5)	0/107 (0)	Peto OR = 4,51 [0,07; 285,76]	>0,05	-
Potwierdzona częściowa odpowiedź na leczenie**	ocena IRC	[1], [2]	58/208 (27,9)	0/104 (0)	Peto OR = 6,28 [3,43; 11,48]	<0,05	4 [3; 5]
	ocena badacza	[2]	52/211 (24,6)	0/107 (0)	Peto OR = 6,03 [3,22; 11,29]	<0,05	5 [4; 6]
Stabilizacja choroby**	ocena IRC	[1], [2]	100/208 (48,1)	52/104 (50,0)	RB = 0,96 [0,76; 1,23]	>0,05	-
	ocena badacza	[2]	101/211 (47,9)	44/107 (41,1)	RB = 1,16 [0,90; 1,54]	>0,05	-
Progresja choroby**	ocena IRC	[1], [2]	18/208 (8,7)	35/104 (33,7)	RR = 0,26 [0,15; 0,43]	<0,05	5 [3; 7]
	ocena badacza	[2]	24/211 (11,4)	43/107 (40,2)	RR = 0,28 [0,18; 0,44]	<0,05	4 [3; 6]
Brak możliwości oceny**	ocena IRC	[1], [2]	5/208 (2,4)	1/104 (1,0)	RR = 2,50 [0,40; 16,07]	>0,05	-
	ocena badacza	[2]	4/211 (1,9)	2/107 (1,9)	RR = 1,01 [0,22; 4,70]	>0,05	-
Brak danych**	ocena IRC	[1], [2]	27/208 (13,0)	16/104 (15,4)	RR = 0,84 [0,48; 1,49]	>0,05	-
	ocena badacza	[2]	29/211 (13,7)	18/107 (16,8)	RR = 0,82 [0,48; 1,40]	>0,05	-
Wskaźnik stabilizacji choroby (obiektywna odpowiedź na leczenie+stabilizacja choroby) ***	ocena IRC	[1], [2]	115/208 (55,3)	14/104 (13,5)	RB = 4,11 [2,55; 6,84]	<0,05 <0,0001#	3 [2; 4]
	ocena badacza	[2]	116/211 (55,0)	19/107 (17,8)	RB = 3,10 [2,06; 4,79]	<0,05 <0,0001#	3 [3; 4]
Stabilizacja choroby lub uzyskanie odpowiedzi na leczenie w 12 tygodniu		[1]	120/208 (57,7)	39/104 (37,5)	RB=1,54 [1,19; 2,05]	<0,05	5 [4; 12]
Stabilizacja choroby lub uzyskanie odpowiedzi na leczenie w 24 tygodniu		[1]	91/208 (43,8)	11/104 (10,6)	RB=4,14 [2,38; 7,42]	<0,05	4 [3; 5]
Stabilizacja choroby lub uzyskanie odpowiedzi na leczenie w 48 tygodniu		[1]	36/208 (17,3)	3/104 (2,9)	RB=6,00 [2,04; 18,15]	<0,05	7 [5; 13]
Wykrywalne zmniejszenie rozmiarów docelowych zmian nowotworowych		[1]	170/180 (94)	24/89 (27)	RB = 3,50 [2,55; 5,02]	<0,05	2 [2; 2]
Przerwanie leczenia w momencie zakończenia okresu obserwacji		[2]	121/219 (55,3)	96/111 (86,5)	RR =0,64 [0,55; 0,74]	<0,05	4 [3; 5]

Cometriq® (kabozantynib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy. Analiza Kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy		Ref.	Grupa badana kabozantynib n/N (%)	Grupa kontrolna placebo n/N (%)	RR/RB/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Kontynuacja leczenia w momencie zakończenia okresu obserwacji			98/219 (44,7)	15/111 (13,5)	RB = 3,31 [2,07; 5,46]	<0,05	4 [3; 5]
Konieczność zastosowania kolejnej terapii przeciwnowotworowej	ogółem		40/219 (18,3)	48/111 (43,2)	RR = 0,42 [0,30; 0,60]	<0,05	4 [3; 7]
	systemowej		24/219 (11,0)	38/111 (34,2)	RR = 0,32 [0,20; 0,50]	<0,05	5 [3; 8]
	lokalnej		18/219 (8,2)	18/111 (16,2)	RR = 0,51 [0,28; 0,93]	<0,05	13 [7; 122]

Grupa badana: dawka leku kabozantynib wynosiła 140 mg raz na dobę. Okres obserwacji: mediana 13,9 miesiąca [zakres: 3,6–32,5 miesiąca] [1], [2]. *wartości obliczone przez Autorów Analizy Klinicznej. #wartości podane w publikacjach referencyjnych. IRC - ang. *Independent Radiology Review Committee* (Niezależny Radiologiczny Komitet). **oceny dotyczącej odpowiedzi na leczenie dokonano tylko w populacji pacjentów z chorobą mierzalną w momencie rozpoczęcia badania. ***odsetek pacjentów z mierzalną chorobą, u których raportowano potwierdzoną całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie lub stabilizację choroby po 24 tygodniach leczenia bez wystąpienia progresji choroby lub konieczności zastosowania kolejnej terapii.

Zarówno w ocenie Niezależnego Komitetu Radiologicznego, jak i w ocenie badaczy, **wykazano istotnie statystycznie ($p < 0,05$) wyższy odsetek pacjentów raportujących obiektywną odpowiedź na leczenie oraz potwierdzoną częściową odpowiedź na leczenie w grupie leczonej kabozantynibem w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo** (u których nie wykazano żadnego przypadku wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie lub potwierdzonej częściowej odpowiedzi na leczenie). **Zastosowanie kabozantynibu prowadziło również do istotnego statystycznie ($p < 0,05$) zmniejszenia ryzyka progresji choroby oraz zwiększenia odsetka pacjentów, u których raportowano wskaźnik stabilizacji choroby** (zarówno w ocenie Niezależnego Komitetu Radiologicznego, jak i w ocenie badaczy) **oraz wykrywalne zmniejszenie rozmiarów docelowych zmian nowotworowych i stabilizację choroby/uzyskanie odpowiedzi na leczenie w 12, 24 i 48 tygodniu terapii w porównaniu z placebo**. Istotnie statystycznie ($p < 0,05$) **niższy odsetek pacjentów leczonych kabozantynibem przerwał leczenie w momencie zakończenia obserwacji oraz wymagał konieczności zastosowania kolejnej terapii przeciwnowotworowej (ogółem, systemowej lub lokalnej) w porównaniu z placebo**, podczas gdy **zastosowanie kabozantynibu prowadziło do istotnie statystycznie ($p < 0,05$) wyższego prawdopodobieństwa kontynuacji terapii w momencie zakończenia obserwacji względem placebo** [1], [2].

Nie wykazano istotnych statystycznie ($p < 0,05$) różnic pomiędzy zastosowaniem kabozantynibu i placebo w odniesieniu do: potwierdzonej całkowitej odpowiedzi na leczenie w ocenie badacza, stabilizacji choroby (zarówno w ocenie Niezależnego Komitetu Radiologicznego, jak i w ocenie badaczy), jak również w odniesieniu do braku możliwości oceny w zakresie odpowiedzi na leczenie (również ze względu na brak danych). W żadnej z analizowanych grup nie obserwowano wystąpienia

potwierdzonej całkowitej odpowiedzi na leczenie w ocenie Niezależnego Komitetu Radiologicznego [1], [2].

Autorzy doniesienia konferencyjnego podali, że wartość obiektywnej odpowiedzi na leczenie mieściła się w zakresie 25%-32% w subpopulacjach pacjentów z różnym statusem mutacji *RET* oraz 21% w subpopulacji chorych z przerzutami do kości jak również w subpopulacji pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami kinaz tyrozynowych [15].

Obliczone parametry NNT wskazują, że w okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 13,9 miesiąca, w populacji dorosłych pacjentów z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy zastosowanie kabozantynibu zamiast placebo u:

- 2 pacjentów wiąże się z uzyskaniem wykrywalnego zmniejszenia rozmiarów docelowych zmian nowotworowych u jednego pacjenta,
- 3 pacjentów wiąże się z uzyskaniem wskaźnika stabilizacji choroby u jednego pacjenta,
- 4 pacjentów wiąże się z: uzyskaniem obiektywnej odpowiedzi na leczenie, potwierdzonej częściowej odpowiedzi na leczenie w ocenie ICR, stabilizacji choroby lub uzyskaniem odpowiedzi na leczenie w 24 tygodniu terapii, kontynuacją leczenia w momencie zakończenia okresu obserwacji, u jednego pacjenta,
- 4 pacjentów wiąże się z uniknięciem: progresji choroby w ocenie badacza, przerwania leczenia w momencie zakończenia okresu obserwacji, konieczności zastosowania kolejnej terapii przeciwnowotworowej (ogółem), u jednego pacjenta,
- 5 pacjentów wiąże się z uzyskaniem: potwierdzonej częściowej odpowiedzi na leczenie w ocenie badacza, stabilizacji choroby lub uzyskaniem odpowiedzi na leczenie w 12 tygodniu terapii, u jednego pacjenta,
- 5 pacjentów wiąże się z uniknięciem: progresji choroby w ocenie IRC, konieczności zastosowania kolejnej terapii przeciwnowotworowej (systemowej), u jednego pacjenta,
- 7 pacjentów wiąże się z uzyskaniem stabilizacji choroby lub uzyskaniem odpowiedzi na leczenie w 48 tygodniu terapii u jednego pacjenta,
- 13 pacjentów wiąże się z uniknięciem konieczności zastosowania kolejnej terapii przeciwnowotworowej (lokalnej) u jednego pacjenta.

Tabela 6. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) kabozantynibu względem placebo w leczeniu postępującego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy u dorosłych pacjentów; badanie o akronimie EXAM; populacja ogólna.

Punkt końcowy		Ref.	Grupa badana kabozantynib średnia±SD	Grupa kontrolna placebo średnia±SD	MD [95% CI]*	Wartość p*
Kalcytonina (pmol/l)	wartość początkowa	[1],	6370±11332 N=140	8846±15722 N=61	-2476 [-6329,32; 1377,32]	>0,05 0,27#
Antygen rakowopłodowy (µg/l)		[2]	736±3555 N=170	1108±5168 N=71	-372 [-1505,78; 761,78]	>0,05 0,58#
Kalcytonina (pmol/l)	po 12 tygodniach	[2]	2432±4084 N=140	11454±18379 N=61	-9022 [-12225,37; -5818,63]	<0,05
Antygen rakowopłodowy (µg/l)			426±1688 N=170	1753±7292 N=71	-1327 [-2488,5; -165,50]	<0,05
Średnia zmiana poziomu kalcytoniny w 12 tygodniu względem wartości początkowej (%)		[1],	-45,2±60,71 N=140	57,3±115,4 N=61	-102,5 [-126,91; -78,09]	<0,05 <0,001#
Średnia zmiana poziomu antygeny rakowopłodowy w 12 tygodniu względem wartości początkowej (%)		[2]	-23,7±58,21 N=170	88,7±182,0 N=71	-112,4 [-142,86; -81,94]	<0,05 <0,001#

Grupa badana: dawka leku kabozantynib wynosiła 140 mg raz na dobę. Okres obserwacji: mediana 13,9 miesiąca [zakres: 3,6–32,5 miesiąca] [1], [2]. *wartości obliczone przez Autorów Analizy Klinicznej. #wartości podane w publikacjach referencyjnych.

Początkowy poziom kalcytoniny i antygeny rakowopłodowy nie różnił się istotnie statystycznie ($p>0,05$) pomiędzy grupami. **Po 12 tygodniach terapii obserwowano istotną statystycznie ($p<0,05$) różnicę na korzyść kabozantynibu względem placebo w odniesieniu do poziomu zarówno kalcytoniny, jak i antygeny rakowopłodowy (w grupie leczonej kabozantynibem wartości obydwu markerów nowotworowych spadły, podczas gdy w grupie kontrolnej wzrosły). Wykazano również istotną statystycznie ($p<0,05$) przewagę kabozantynibu nad placebo w odniesieniu do średniej procentowej zmiany poziomu kalcytoniny i antygeny rakowopłodowy w 12 tygodniu względem wartości początkowej [1], [2].**

Obserwowano liniową zależność pomiędzy zmianami poziomu kalcytoniny i antygeny rakowopłodowy od wartości początkowej do 12 tygodnia, a zmianami rozmiarów docelowych zmian nowotworowych [1].

5.1. Analiza efektywności klinicznej kabozantynibu (produkt leczniczy Cometriq®) w leczeniu postępującego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy u dorosłych pacjentów w porównaniu do placebo



5.1.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA KABOZANTYNIBU (PRODUKT LECZNICZY COMETRIQ®) W LECZENIU POSTĘPUJĄCEGO, NIEOPERACYJNEGO, MIEJSCOWO ZAAWANSOWANEGO LUB PRZERZUTOWEGO RAKA RDZENIASTEGO TARCZYCY U DOROSŁYCH PACJENTÓW W PORÓWNANIU DO PLACEBO

Dane dotyczące profilu bezpieczeństwa przedstawiono na podstawie: publikacji pełnotekstowej do badania o akronimie EXAM [1] oraz raportu z badania dostarczonego przez Zamawiającego [2], dla okresu ekspozycji, którego mediana wyniosła 13,9 miesiąca [zakres: 3,6-32,5 miesiąca].

Tabela 7. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) kabozantynibu względem placebo w leczeniu postępującego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy u dorosłych pacjentów; badanie o akronimie EXAM.

Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Ref.	Grupa badana kabozantynib n (%) N=214	Grupa kontrolna placebo n (%) N=109	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/ NNH [95% CI]*	
Działania niepożądane ogółem	każdy	[2]	214 (100)	103 (94,5)	1,06 [1,02; 1,13]	<0,05	18 [8; 39]	
Działania niepożądane wg klasyfikacji CTCAE ogółem	1		6 (2,8)	24 (22,0)	0,13 [0,05; 0,29]	<0,05	NNT=6 [4; 9]	
	2		43 (20,1)	35 (32,1)	0,63 [0,43; 0,92]	<0,05	NNT=9 [4; 49]	
	3		117 (54,7)	25 (22,9)	2,38 [1,68; 3,47]	<0,05	4 [3; 5]	
	4		31 (14,5)	11 (10,1)	1,44 [0,77; 2,74]	>0,05	-	
	3-4		163 (76,2)	41 (37,6)	2,02 [1,60; 2,64]	<0,05	3 [2; 3]	
	5		17 (7,9)	8 (7,3)	1,08 [0,50; 2,40]	>0,05	-	
Co najmniej jedno działanie niepożądane	3-4		148 (69,2)	36 (33,0)	2,09 [1,61; 2,81]	<0,05	2 [2; 4]	
Działania niepożądane potencjalnie związane z zastosowanym leczeniem	każdy		211 (98,6)	81 (74,3)	1,33 [1,21; 1,51]	<0,05	4 [2; 5]	
	3-4		145 (67,8)	22 (20,2)	3,36 [2,33; 4,99]	<0,05	2 [1; 2]	
Ciężkie (ang. <i>serious</i>) działania niepożądane	każdy		90 (42,1)	25 (22,9)	1,83 [1,28; 2,70]	<0,05	5 [3; 12]	
Ciężkie (ang. <i>serious</i>) działania niepożądane potencjalnie związane z zastosowanym leczeniem	każdy		71 (33,2)	7 (6,4)	5,17 [2,55; 10,79]	<0,05	3 [2; 5]	
Działania niepożądane prowadzące do trwałego przerwania leczenia	każdy		35 (16,4)**	9 (8,3)	1,98 [1,01; 3,95]	<0,05	12 [6; 511]	
Działania niepożądane prowadzące do zgonu	każdy		17 (7,9)	8 (7,3)	1,08 [0,50; 2,40]	>0,05	-	
Zgony podczas trwania badania			65 (30,4)	30 (27,5)	1,10 [0,77; 1,60]	>0,05	-	
Zgony ≤ 30 dni od otrzymania ostatniej dawki preparatu	ogółem		22 (10,3)	8 (7,3)	1,40 [0,66; 3,01]	>0,05	-	
	z powodu progresji choroby		10 (4,7)	5 (4,6)	1,02 [0,38; 2,80]	>0,05	-	
	z przyczyn innych	ogółem	12 (5,6)	3 (2,8)	2,04 [0,64; 6,64]	>0,05	-	

5.1. Analiza efektywności klinicznej kabozantynibu (produkt leczniczy Cometriq®) w leczeniu postępującego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy u dorosłych pacjentów w porównaniu do placebo



Punkt końcowy		Stopień nasilenia		Ref.	Grupa badana kabozantynib n (%) N=214	Grupa kontrolna placebo n (%) N=109	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/ NNH [95% CI]*
	niż progresja choroby	niezwiązane z zastosowanym leczeniem			3 (1,4)	2 (1,8)	0,76 [0,16; 3,79]	>0,05	-
		potencjalnie związane z zastosowanym leczeniem			9 (4,2)	1 (0,9)***	4,58 [0,77; 27,86]	>0,05	-
Zgony > 30 dni od otrzymania ostatniej dawki preparatu	ogółem				43 (20,1)	22 (20,2)	1,00 [0,64; 1,58]	>0,05	-
	z powodu progresji choroby				40 (18,7)	19 (17,4)	1,07 [0,66; 1,77]	>0,05	-
	z przyczyn innych niż progresja choroby				3 (1,4)****	3 (2,8)*****	0,51 [0,12; 2,18]	>0,05	-
Działania niepożądane raportowane u ≥10% pacjentów leczonych kabozantynibem									
Biegunka	każdy				135 (63,1)	36 (33,0)	1,91 [1,46; 2,57]	<0,05	3 [2; 5]
	≥3				34 (15,9)	2 (1,8)	8,66 [2,39; 32,37]	<0,05	7 [5; 12]
Erytrodystezja dłoniowo-podeszwowa	każdy				107 (50,0)	2 (1,8)	27,25 [7,71; 99,61]	<0,05	2 [1; 2]
	≥3				27 (12,6)	0 (0)	Peto OR=5,17 [2,25; 11,87]	<0,05	7 [5; 11]
Zmniejszenie masy ciała	każdy				102 (47,7)	11 (10,1)	4,72 [2,72; 8,45]	<0,05	2 [2; 3]
	≥3				10 (4,7)	0 (0)	Peto OR=4,72 [1,25; 17,85]	<0,05	21 [11; 82]
Zmniejszenie apetytu	każdy			[1], [2]	98 (45,8)	17 (15,6)	2,94 [1,89; 4,69]	<0,05	3 [2; 4]
	≥3				10 (4,7)	1 (0,9)	5,09 [0,86; 30,74]	>0,05	-
Nudności	każdy				92 (43,0)	23 (21,1)	2,04 [1,40; 3,05]	<0,05	4 [3; 8]
	≥3				3 (1,4)	0 (0)	Peto OR=4,57 [0,41; 50,37]	>0,05	-
Zmęczenie	każdy				87 (40,7)	31 (28,4)	1,43 [1,03; 2,02]	<0,05	8 [4; 89]
	≥3				20 (9,3)	3 (2,8)	3,40 [1,12; 10,60]	<0,05	15 [8; 122]
Zaburzenia smaku	każdy				73 (34,1)	6 (5,5)	6,20 [2,90; 13,66]	<0,05	3 [2; 4]

Cometriq® (kabozantynib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy. Analiza Kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Ref.	Grupa badana kabozantynib n (%) N=214	Grupa kontrolna placebo n (%) N=109	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/ NNH [95% CI]*
	≥3		1 (0,5)	0 (0)	Peto OR=4,52 [0,07; 285,55]	>0,05	-
Zmiana koloru włosów	każdy		72 (33,6)	1 (0,9)	36,67 [6,66; 208,85]	<0,05	3 [2; 3]
	≥3		1 (0,5)	0 (0)	Peto OR=4,52 [0,07; 285,55]	>0,05	-
Nadciśnienie	każdy		70 (32,7)	5 (4,6)	7,13 [3,11; 16,88]	<0,05	3 [2; 4]
	≥3		18 (8,4)	1 (0,9)	9,17 [1,61; 53,72]	<0,05	13 [8; 35]
Zapalenie jamy ustnej	każdy		62 (29,0)	3 (2,8)	10,53 [3,65; 31,33]	<0,05	3 [3; 5]
	≥3		4 (1,9)	0 (0)	Peto OR=4,59 [0,57; 36,81]	>0,05	-
Zaparcia	każdy		57 (26,6)	6 (5,5)	4,84 [2,24; 10,75]	<0,05	4 [3; 7]
	≥3		0 (0)	0 (0)	-	-	-
Krwawienie	każdy		54 (25,2)	17 (15,6)	1,62 [1,004; 2,67]	<0,05	11 [6; 1316]
	≥3		7 (3,3)	1 (0,9)	3,57 [0,59; 22,12]	>0,05	-
Wymioty	każdy		52 (24,3)	2 (1,8)	13,24 [3,70; 48,95]	<0,05	4 [3; 6]
	≥3		5 (2,3)	1 (0,9)	2,55 [0,40; 16,37]	>0,05	-
Zapalenie błon śluzowych	każdy		50 (23,4)	4 (3,7)	6,37 [2,50; 16,70]	<0,05	5 [3; 7]
	≥3		7 (3,3)	0 (0)	Peto OR=4,66 [0,96; 22,63]	>0,05	-
Osłabienie	każdy		45 (21,0)	16 (14,7)	1,43 [0,86; 2,42]	>0,05	-
	≥3		12 (5,6)	2 (1,8)	3,06 [0,79; 12,10]	>0,05	-
	5	[2]	0 (0)	1 (0,9)	Peto OR=0,05 [0,001; 3,26]	>0,05	-
Dysfonia	każdy		43 (20,1)	10 (9,2)	2,19 [1,17; 4,18]	<0,05	9 [5; 38]
	≥3		0 (0)	0 (0)	-	-	-
Wysypka	każdy	[1], [2]	41 (19,2)	11 (10,1)	1,90 [1,04; 3,54]	<0,05	11 [6; 157]
	≥3		2 (0,9)	0 (0)	Peto OR=4,55 [0,24; 85,59]	>0,05	-
Suchość skóry	każdy		41 (19,2)	3 (2,8)	6,96 [2,38; 20,96]	<0,05	6 [4; 10]

5.1. Analiza efektywności klinicznej kabozantynibu (produkt leczniczy Cometriq®) w leczeniu postępującego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy u dorosłych pacjentów w porównaniu do placebo



Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Ref.	Grupa badana kabozantynib n (%) N=214	Grupa kontrolna placebo n (%) N=109	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/ NNH [95% CI]*
	≥3		0 (0)	0 (0)	-	-	-
Ból głowy	każdy		39 (18,2)	9 (8,3)	2,21 [1,14; 4,37]	<0,05	10 [5; 51]
	≥3		1 (0,5)	0 (0)	Peto OR=4,52 [0,07; 285,55]	>0,05	-
Ból jamy ustnej i gardła	każdy		38 (17,8)	5 (4,6)	3,87 [1,64; 9,38]	<0,05	7 [5; 16]
	≥3		1 (0,5)	0 (0)	Peto OR=4,52 [0,07; 285,55]	>0,05	-
Ból brzucha	każdy		36 (16,8)	7 (6,4)	2,62 [1,25; 5,64]	<0,05	9 [5; 34]
	≥3		6 (2,8)	1 (0,9)	3,06 [0,49; 19,24]	>0,05	-
Łysienie	każdy		35 (16,4)	2 (1,8)	8,91 [2,46; 33,29]	<0,05	6 [4; 11]
	≥3		0 (0)	0 (0)	-	-	-
Ból kończyn	każdy		33 (15,4)	12 (11,0)	1,40 [0,77; 2,60]	>0,05	-
	≥3		3 (1,4)	1 (0,9)	1,53 [0,22; 10,62]	>0,05	-
Ból pleców	każdy		32 (15,0)	12 (11,0)	1,36 [0,74; 2,53]	>0,05	-
	≥3		5 (2,3)	1 (0,9)	2,55 [0,40; 16,37]	>0,05	-
Duszności	każdy		29 (13,6)	19 (17,4)	0,78 [0,46; 1,32]	>0,05	-
	≥3		5 (2,3)	11 (10,1)	0,23 [0,09; 0,62]	<0,05	NNT = 13 [7; 39]
Ból stawów	każdy		29 (13,6)	8 (7,3)	1,85 [0,90; 3,87]	>0,05	-
	≥3		2 (0,9)	0 (0)	Peto OR=4,55 [0,24; 85,59]	>0,05	-
Zawroty głowy	każdy		29 (13,6)	8 (7,3)	1,85 [0,90; 3,87]	>0,05	-
	≥3		1 (0,5)	0 (0)	Peto OR=4,52 [0,07; 285,55]	>0,05	-
Ból ustny	każdy		29 (13,6)	1 (0,9)	14,77 [2,63; 85,32]	<0,05	7 [5; 13]
	≥3		1 (0,5)	0 (0)	Peto OR=4,52 [0,07; 285,55]	>0,05	-

Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Ref.	Grupa badana kabozantynib n (%) N=214	Grupa kontrolna placebo n (%) N=109	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/ NNH [95% CI]*
Suchość w ustach	każdy		28 (13,1)	9 (8,3)	1,58 [0,80; 3,22]	>0,05	-
	≥3		0 (0)	0 (0)	-	-	-
Utrudnione przełykanie	każdy	[2]	27 (12,6)	7 (6,4)	1,96 [0,91; 4,32]	>0,05	-
	≥3		9 (4,2)	1 (0,9)	4,58 [0,77; 27,86]	>0,05	-
	5		0 (0)	1 (0,9)	Peto OR=0,05 [0,001; 3,26]	>0,05	-
Kaszel	każdy	[1], [2]	26 (12,1)	14 (12,8)	0,95 [0,52; 1,73]	>0,05	-
	≥3		1 (0,5)	0 (0)	Peto OR=4,52 [0,07; 285,55]	>0,05	-
Skurcze mięśni	każdy	[1], [2]	26 (12,1)	5 (4,6)	2,65 [1,10; 6,56]	<0,05	13 [7; 111]
	≥3		1 (0,5)	0 (0)	Peto OR=4,52 [0,07; 285,55]	>0,05	-
Niestrawność	każdy	[1], [2]	24 (11,2)	0 (0)	Peto OR=5,08 [2,11; 12,23]	<0,05	8 [6; 13]
	≥3		0 (0)	0 (0)	-	-	-
Bezsenna	każdy	[1], [2]	23 (10,7)	7 (6,4)	1,67 [0,77; 3,73]	>0,05	-
	≥3		0 (0)	0 (0)	-	-	-
Rumień	każdy	[1], [2]	23 (10,7)	2 (1,8)	5,86 [1,59; 22,23]	<0,05	11 [7; 28]
	≥3		2 (0,9)	0 (0)	Peto OR=4,55 [0,24; 85,59]	>0,05	-
Zespół piekących ust	każdy	[1], [2]	22 (10,3)	0 (0)	Peto OR=5,03 [2,01; 12,54]	<0,05	9 [6; 14]
	≥3		3 (1,4)	0 (0)	Peto OR=4,57 [0,41; 50,37]	>0,05	-
Zwiększenie aktywności ALT (aminotransferazy alaninowej)	każdy	[2]	46 (21,5)	6 (5,5)	3,90 [1,79; 8,76]	<0,05	7 [5; 12]
Zwiększenie aktywności AST (aminotransferazy asparaginianowej)			46 (21,5)	6 (5,5)	3,90 [1,79; 8,76]	<0,05	7 [5; 12]
Podniesienie poziomu dehydrogenazy mleczanowej (LDH) we krwi			40 (18,7)	3 (2,8)	6,79 [2,32; 20,47]	<0,05	7 [5; 11]

5.1. Analiza efektywności klinicznej kabozantynibu (produkt leczniczy Cometriq®) w leczeniu postępującego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy u dorosłych pacjentów w porównaniu do placebo



Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Ref.	Grupa badana kabozantynib n (%) N=214	Grupa kontrolna placebo n (%) N=109	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/ NNH [95% CI]*
Podniesienie poziomu hormonu tyreotropowego (TSH) we krwi			28 (13,1)	3 (2,8)	4,75 [1,60; 14,54]	<0,05	10 [7; 24]
Podniesienie poziomu lipazy			24 (11,2)	13 (11,9)	0,94 [0,51; 1,77]	>0,05	-
Hipokalcemia			45 (21,0)	5 (4,6)	4,58 [1,96; 11,02]	<0,05	7 [5; 11]
Hipokaliemia			23 (10,7)	4 (3,7)	2,93 [1,10; 7,99]	<0,05	15 [8; 121]
Działania niepożądane potencjalnie związane z zastosowanym leczeniem raportowane u ≥10% pacjentów leczonych kabozantynibem							
Co najmniej jedno działanie niepożądane	każdy	[2]	211 (98,6)	81 (74,3)	1,33 [1,21; 1,51]	<0,05	4 [2; 5]
	3-4		137 (64,0)	21 (19,3)	3,32 [2,28; 5,00]	<0,05	2 [1; 2]
	5		9 (4,2)	2 (1,8)	2,29 [0,57; 9,33]	>0,05	-
Biegunka	każdy		124 (57,9)	22 (20,2)	2,87 [1,98; 4,29]	<0,05	2 [2; 3]
	≥3		30 (14,0)	2 (1,8)	7,64 [2,09; 28,68]	<0,05	8 [5; 15]
Erytrodystezja dłoniowo-podeszwowa	każdy		106 (49,5)	2 (1,8)	27,00 [7,64; 98,69]	<0,05	2 [1; 2]
	≥3		27 (12,6)	0 (0)	Peto OR=5,17 [2,25; 11,87]	<0,05	7 [5; 11]
Zmniejszenie apetytu	każdy		87 (40,7)	13 (11,9)	3,41 [2,04; 5,85]	<0,05	3 [2; 5]
	≥3		7 (3,3)	0 (0)	Peto OR=4,66 [0,96; 22,63]	>0,05	-
Zmniejszenie masy ciała	każdy		86 (40,2)	7 (6,4)	6,26 [3,11; 12,99]	<0,05	2 [2; 3]
	≥3	7 (3,3)	0 (0)	Peto OR=4,66 [0,96; 22,63]	>0,05	-	
Nudności	każdy	84 (39,3)	17 (15,6)	2,52 [1,61; 4,05]	<0,05	4 [3; 7]	
	≥3	3 (1,4)	0 (0)	Peto OR=4,57 [0,41; 50,37]	>0,05	-	
Zmęczenie	każdy	82 (38,3)	26 (23,9)	1,61 [1,12; 2,36]	<0,05	6 [4; 27]	
	≥3	19 (8,9)	2 (1,8)	4,84 [1,30; 18,55]	<0,05	14 [8; 57]	
Zaburzenia smaku	każdy	73 (34,1)	6 (5,5)	6,20 [2,90; 13,66]	<0,05	3 [2; 4]	
	≥3	1 (0,5)	0 (0)	Peto OR=4,52 [0,07; 285,55]	>0,05	-	

Cometriq® (kabozantynib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy. Analiza Kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Ref.	Grupa badana kabozantynib n (%) N=214	Grupa kontrolna placebo n (%) N=109	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/ NNH [95% CI]*
Zmiana koloru włosów	każdy		70 (32,7)	1 (0,9)	35,65 [6,47; 203,10]	<0,05	3 [2; 3]
	≥3		1 (0,5)	0 (0)	Peto OR=4,52 [0,07; 285,55]	>0,05	-
Zapalenie jamy ustnej	każdy		60 (28,0)	2 (1,8)	15,28 [4,28; 56,31]	<0,05	3 [3; 5]
	≥3		4 (1,9)	0 (0)	Peto OR=4,59 [0,57; 36,81]	>0,05	-
Nadciśnienie	każdy		56 (26,2)	4 (3,7)	7,13 [2,81; 18,64]	<0,05	4 [3; 6]
	≥3		17 (7,9)	0 (0)	Peto OR=4,90 [1,75; 13,73]	<0,05	12 [8; 22]
Zapalenie błon śluzowych	każdy		48 (22,4)	4 (3,7)	6,11 [2,40; 16,06]	<0,05	5 [3; 8]
	≥3		7 (3,3)	0 (0)	Peto OR=4,66 [0,96; 22,63]	>0,05	-
Zwiększenie aktywności AST	każdy		44 (20,6)	4 (3,7)	5,60 [2,19; 14,77]	<0,05	5 [4; 10]
	≥3		3 (1,4)	0 (0)	Peto OR=4,57 [0,41; 50,37]	>0,05	-
Zwiększenie aktywności ALT	każdy		44 (20,6)	3 (2,8)	7,47 [2,56; 22,44]	<0,05	5 [4; 8]
	≥3		7 (3,3)	2 (1,8)	1,78 [0,43; 7,49]	>0,05	-
Wymioty	każdy		43 (20,1)	1 (0,9)	21,90 [3,94; 125,54]	<0,05	5 [3; 7]
	≥3		5 (2,3)	0 (0)	Peto OR=4,61 [0,71; 29,78]	>0,05	-
Wysypka	każdy		40 (18,7)	5 (4,6)	4,07 [1,73; 9,84]	<0,05	7 [4; 14]
	≥3		2 (0,9)	0 (0)	Peto OR=4,55 [0,24; 85,59]	>0,05	-
Podniesienie poziomu dehydrogenazy mleczanowej (LDH) we krwi	każdy		40 (18,7)	2 (1,8)	10,19 [2,82; 37,89]	<0,05	5 [4; 9]
	≥3		4 (1,9)	1 (0,9)	2,04 [0,31; 13,49]	>0,05	-
Suchość skóry	każdy		38 (17,8)	2 (1,8)	9,68 [2,68; 36,05]	<0,05	6 [4; 10]
	≥3		0 (0)	0 (0)	-	-	-
Osłabienie	każdy		37 (17,3)	10 (9,2)	1,88 [0,999; 3,64]	>0,05	-
	≥3		9 (4,2)	0 (0)	Peto OR=4,70 [1,16; 19,05]	<0,05	23 [12; 134]
Łysienie	każdy		34 (15,9)	1 (0,9)	17,32 [3,10; 99,68]	<0,05	6 [4; 10]

5.1. Analiza efektywności klinicznej kabozantynibu (produkt leczniczy Cometriq®) w leczeniu postępującego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy u dorosłych pacjentów w porównaniu do placebo



Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Ref.	Grupa badana kabozantynib n (%) N=214	Grupa kontrolna placebo n (%) N=109	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/ NNH [95% CI]*
	≥3		0 (0)	0 (0)	-	-	-
Ból brzucha	każdy		30 (14,0)	4 (3,7)	3,82 [1,46; 10,25]	<0,05	9 [6; 25]
	≥3		3 (1,4)	0 (0)	Peto OR=4,57 [0,41; 50,37]	>0,05	-
Dysfonia	każdy		30 (14,0)	3 (2,8)	5,09 [1,72; 15,53]	<0,05	8 [5; 19]
	≥3		0 (0)	0 (0)	-	-	-
Zaparcia	każdy		29 (13,6)	2 (1,8)	7,39 [2,02; 27,76]	<0,05	8 [5; 16]
	≥3		0 (0)	0 (0)	-	-	-
Hipokalcemia	każdy		29 (13,6)	4 (3,7)	3,69 [1,41; 9,92]	<0,05	10 [6; 29]
	≥3		11 (5,1)	0 (0)	Peto OR=4,75 [1,33; 16,90]	<0,05	19 [11; 59]
Ból ustny	każdy		27 (12,6)	1 (0,9)	13,75 [2,45; 79,57]	<0,05	8 [5; 15]
	≥3		1 (0,5)	0 (0)	Peto OR=4,52 [0,07; 285,55]	>0,05	-
Ból głowy	każdy		27 (12,6)	4 (3,7)	3,44 [1,31; 9,28]	<0,05	11 [6; 39]
	≥3		1 (0,5)	0 (0)	Peto OR=4,52 [0,07; 285,55]	>0,05	-
Ból kończyn	każdy		24 (11,2)	5 (4,6)	2,44 [1,004; 6,09]	<0,05	16 [9; 3467]
	≥3		1 (0,5)	0 (0)	Peto OR=4,52 [0,07; 285,55]	>0,05	-
Suchość w ustach	każdy		23 (10,7)	7 (6,4)	1,67 [0,77; 3,73]	>0,05	-
	≥3		0 (0)	0 (0)	-	-	-
Podniesienie poziomu hormonu tyreotropowego (TSH) we krwi	każdy		23 (10,7)	1 (0,9)	11,71 [2,07; 68,08]	<0,05	10 [6; 20]
	≥3		0 (0)	0 (0)	-	-	-
Zespół piekących ust	każdy		22 (10,3)	0 (0)	Peto OR=5,03 [2,01; 12,54]	<0,05	9 [6; 14]

Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Ref.	Grupa badana kabozantynib n (%) N=214	Grupa kontrolna placebo n (%) N=109	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/ NNH [95% CI]*
Ból jamy ustnej i gardła	≥3		3 (1,4)	0 (0)	Peto OR=4,57 [0,41; 50,37]	>0,05	-
	każdy		22 (10,3)	2 (1,8)	5,60 [1,51; 21,31]	<0,05	11 [7; 33]
	≥3		1 (0,5)	0 (0)	Peto OR=4,52 [0,07; 285,55]	>0,05	-
Działania niepożądane związane z zahamowaniem aktywności szlaku VEGF							
Nadciśnienie	każdy	[1], [2]	70 (32,7)	5 (4,6)	7,13 [3,11; 16,88]	<0,05	3 [2; 4]
	≥3		18 (8,4)	1 (0,9)	9,16 [1,61; 53,72]	<0,05	13 [8; 35]
Krwawienie	każdy		54 (25,2)	17 (15,6)	1,62 [1,004; 2,67]	<0,05	11 [6; 1316]
	≥3		7 (3,3)	1 (0,9)	3,57 [0,59; 22,12]	>0,05	-
Zakrzepica żylna	każdy		12 (5,6)	3 (2,8)	2,04 [0,64; 6,64]	>0,05	-
	≥3		8 (3,7)	2 (1,8)	2,04 [0,50; 8,41]	>0,05	-
Perforacje żołądkowo-jelitowe	każdy		7 (3,3)	0 (0)	Peto OR=4,66 [0,96; 22,63]	>0,05	-
	≥3		7 (3,3)	0 (0)	Peto OR=4,66 [0,96; 22,63]	>0,05	-
Przetoka żołądkowo-jelitowa	każdy		2 (0,9)	0 (0)	Peto OR=4,55 [0,24; 85,59]	>0,05	-
	≥3		1 (0,5)	0 (0)	Peto OR=4,52 [0,07; 285,55]	>0,05	-
Wrzód w obrębie brzucha lub miednicy	każdy		5 (2,3)	0 (0)	Peto OR=4,61 [0,71; 29,78]	>0,05	-
	≥3		2 (0,9)	0 (0)	Peto OR=4,55 [0,24; 85,59]	>0,05	-
Przetoka inna niż żołądkowo-jelitowa	każdy		8 (3,7)	0 (0)	Peto OR=4,68 [1,06; 20,59]	<0,05	26 [13; 356]
	≥3		4 (1,9)	0 (0)	Peto OR=4,59 [0,57; 36,81]	>0,05	-
Zakrzepica tętnicza	każdy		5 (2,3)	0 (0)	Peto OR=4,61 [0,71; 29,78]	>0,05	-
	≥3		2 (0,9)	0 (0)	Peto OR=4,55 [0,24; 85,59]	>0,05	-
Białkomocz	każdy	4 (1,9)	0 (0)	Peto OR=4,59 [0,57; 36,81]	>0,05	-	
	≥3	2 (0,9)	0 (0)	Peto OR=4,55 [0,24; 85,59]	>0,05	-	

5.1. Analiza efektywności klinicznej kabozantynibu (produkt leczniczy Cometriq®) w leczeniu postępującego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy u dorosłych pacjentów w porównaniu do placebo



Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Ref.	Grupa badana kabozantynib n (%) N=214	Grupa kontrolna placebo n (%) N=109	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/ NNH [95% CI]*	
Komplikacje gojenia się ran	każdy		4 (1,9)	1 (0,9)	2,04 [0,31; 13,49]	>0,05	-	
	≥3		2 (0,9)	0 (0)	Peto OR=4,55 [0,24; 85,59]	>0,05	-	
Martwica kości szczęki	każdy		3 (1,4)	0 (0)	Peto OR=4,57 [0,41; 50,37]	>0,05	-	
	≥3		1 (0,5)	0 (0)	Peto OR=4,52 [0,07; 285,55]	>0,05	-	
Zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii	każdy		1 (0,5)	0 (0)	Peto OR=4,52 [0,07; 285,55]	>0,05	-	
	≥3		1 (0,5)	0 (0)	Peto OR=4,52 [0,07; 285,55]	>0,05	-	
Laboratoryjne działania niepożądane występujące częściej w grupie pacjentów leczonych kabozantynibem (różnica pomiędzy grupami ≥5% dla każdego stopnia oraz ≥2% dla stopni 3-4)								
Wzrost aktywności AST	każdy		[2]	184 (86)	38 (35)	2,47 [1,93; 3,25]	<0,05	1 [1; 2]
	3-4	6 (3)		2 (2)	1,53 [0,36; 6,56]	>0,05	-	
Wzrost aktywności ALT	każdy	184 (86)		45 (41)	2,08 [1,68; 2,66]	<0,05	2 [1; 2]	
	3-4	13 (6)		2 (2)	3,31 [0,86; 13,02]	>0,05	-	
Wzrost aktywności ALP (alkalicznej fosfatazy)	każdy	111 (52)		38 (35)	1,49 [1,13; 2,00]	<0,05	5 [3; 18]	
	3-4	6 (3)		3 (3)	1,02 [0,29; 3,67]	>0,05	-	
Hipokalcemia	każdy	111 (52)		29 (27)	1,95 [1,41; 2,76]	<0,05	3 [2; 7]	
	3-4	26 (12)		3 (3)	4,41 [1,48; 13,56]	<0,05	10 [6; 29]	
Hipofosfatemia	każdy	60 (28)		11 (10)	2,78 [1,56; 5,07]	<0,05	5 [3; 11]	
	3-4	6 (3)		1 (1)	3,06 [0,49; 19,24]	>0,05	-	
Hiperbilirubinemia	każdy	54 (25)		15 (14)	1,83 [1,11; 3,11]	<0,05	8 [5; 46]	
	3-4	4 (2)		5 (5)	0,41 [0,12; 1,38]	>0,05	-	
Hipomagnezemia	każdy	41 (19)		4 (4)	5,22 [2,03; 13,80]	<0,05	6 [4; 11]	
	3-4	2 (1)		0 (0)	Peto OR=4,55 [0,24; 85,59]	>0,05	-	

Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Ref.	Grupa badana kabozantynib n (%) N=214	Grupa kontrolna placebo n (%) N=109	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/ NNH [95% CI]*	
Hipokaliemia	każdy		39 (18)	10 (9)	1,99 [1,06; 3,82]	<0,05	11 [6; 118]	
	3-4		9 (4)	3 (3)	1,53 [0,46; 5,16]	>0,05	-	
Hiponatremia	każdy		21 (10)	5 (5)	2,14 [0,87; 5,39]	>0,05	-	
	3-4		4 (2)	0 (0)	Peto OR=4,59 [0,57; 36,81]	>0,05	-	
Zmniejszenie liczby limfocytów	każdy		113 (53)	56 (51)	1,03 [0,83; 1,30]	>0,05	-	
	3-4		34 (16)	12 (11)	1,44 [0,80; 2,67]	>0,05	-	
Zmniejszenie liczby neutrofilii	każdy		75 (35)	16 (15)	2,39 [1,49; 3,92]	<0,05	4 [3; 9]	
	3-4		6 (3)	2 (2)	1,53 [0,36; 6,56]	>0,05	-	
Zmniejszenie liczby płytek krwi	każdy		75 (35)	4 (4)	9,55 [3,80; 24,77]	<0,05	3 [2; 4]	
	3-4		0 (0)	3 (3)	Peto OR=0,05 [0,005; 0,56]	<0,05	NNT = 37 [13; 107]	
Ciężkie (ang. <i>serious</i>) działania niepożądane raportowane u ≥1% pacjentów leczonych kabozantynibem								
Co najmniej jedno działanie niepożądane			90 (42,1)	25 (22,9)	1,83 [1,28; 2,70]	<0,05	5 [3; 12]	
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	ogółem	30 (14,0)	4 (3,7)	3,82 [1,46; 10,25]	<0,05	9 [6; 25]		
	utrudnione przełykanie	5 (2,3)	2 (1,8)	1,27 [0,29; 5,64]	>0,05	-		
	wymioty	4 (1,9)	1 (0,9)	2,04 [0,31; 13,49]	>0,05	-		
	biegunka	3 (1,4)	1 (0,9)	1,53 [0,22; 10,62]	>0,05	-		
	ból brzucha	3 (1,4)	0 (0)	Peto OR=4,57 [0,41; 50,37]	>0,05	-		
	zapalenie trzustki	3 (1,4)	0 (0)	Peto OR=4,57 [0,41; 50,37]	>0,05	-		
Zakażenia i zarażenia pasożytami	ogółem	29 (13,6)	6 (5,5)	2,46 [1,10; 5,67]	<0,05	12 [7; 99]		
	zapalenie płuc	7 (3,3)	3 (2,8)	1,19 [0,34; 4,17]	>0,05	-		
	ropień płuc	3 (1,4)	0 (0)	Peto OR=4,57 [0,41; 50,37]	>0,05	-		
	sepsa	3 (1,4)	0 (0)	Peto OR=4,57 [0,41; 50,37]	>0,05	-		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	ogółem	24 (11,2)	7 (6,4)	1,74 [0,80; 3,88]	>0,05	-		
	zator płucny	5 (2,3)	0 (0)	Peto OR=4,61 [0,71; 29,78]	>0,05	-		
	nabyta przetoka	3 (1,4)	0 (0)	Peto OR=4,57 [0,41; 50,37]	>0,05	-		

5.1. Analiza efektywności klinicznej kabozantynibu (produkt leczniczy Cometriq®) w leczeniu postępującego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy u dorosłych pacjentów w porównaniu do placebo



Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Ref.	Grupa badana kabozantynib n (%) N=214	Grupa kontrolna placebo n (%) N=109	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/ NNH [95% CI]*
	tchawiczo-przelykowa						
	zachyłstowe zapalenie płuc		4 (1,9)	1 (0,9)	2,04 [0,31; 13,49]	>0,05	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	ogółem		22 (10,3)	6 (5,5)	1,87 [0,81; 4,39]	>0,05	-
	zapalenie błon śluzowych		6 (2,8)	0 (0)	Peto OR=4,63 [0,84; 25,50]	>0,05	-
	zmęczenie		4 (1,9)	1 (0,9)	2,04 [0,31; 13,49]	>0,05	-
	uszkodzenie wielonarządowe		3 (1,4)	0 (0)	Peto OR=4,57 [0,41; 50,37]	>0,05	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	ogółem		16 (7,5)	1 (0,9)	8,15 [1,42; 47,97]	<0,05	15 [9; 51]
	hipokalcemia		6 (2,8)	0 (0)	Peto OR=4,63 [0,84; 25,50]	>0,05	-
	odwodnienie		5 (2,3)	1 (0,9)	2,55 [0,40; 16,37]	>0,05	-
	hipokaliemia		3 (1,4)	0 (0)	Peto OR=4,57 [0,41; 50,37]	>0,05	-
Zaburzenia naczyniowe	ogółem		11 (5,1)	1 (0,9)	5,60 [0,96; 33,61]	>0,05	-
	nadciśnienie		5 (2,3)	0 (0)	Peto OR=4,61 [0,71; 29,78]	>0,05	-
	niedociśnienie		3 (1,4)	0 (0)	Peto OR=4,57 [0,41; 50,37]	>0,05	-
Badania laboratoryjne	ogółem		9 (4,2)	2 (1,8)	2,29 [0,57; 9,33]	>0,05	-
	podniesienie poziomu lipazy		3 (1,4)	1 (0,9)	1,53 [0,22; 10,62]	>0,05	-
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	ogółem		5 (2,3)	1 (0,9)	2,55 [0,40; 16,37]	>0,05	-
	zmniejszenie liczby płytek krwi		3 (1,4)	0 (0)	Peto OR=4,57 [0,41; 50,37]	>0,05	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	ogółem		4 (1,9)	0 (0)	Peto OR=4,59 [0,57; 36,81]	>0,05	-
	erytrodystezja dłoniowo-podeszwowa		3 (1,4)	0 (0)	Peto OR=4,57 [0,41; 50,37]	>0,05	-
Ciężkie (ang. <i>serious</i>), potencjalnie związane z zastosowanym leczeniem działania niepożądane raportowane u ≥1% pacjentów leczonych kabozantynibem							
Co najmniej jedno działanie niepożądane		[2]	71 (33,2)	7 (6,4)	5,17 [2,55; 10,79]	<0,05	3 [2; 5]

Cometriq® (kabozantynib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy. Analiza Kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Ref.	Grupa badana kabozantynib n (%) N=214	Grupa kontrolna placebo n (%) N=109	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/ NNH [95% CI]*
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	ogółem		19 (8,9)	1 (0,9)	9,68 [1,70; 56,59]	<0,05	12 [7; 30]
	biegunka		3 (1,4)	1 (0,9)	1,53 [0,22; 10,62]	>0,05	-
	wymioty		3 (1,4)	0 (0)	Peto OR=4,57 [0,41; 50,37]	>0,05	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	ogółem		17 (7,9)	1 (0,9)	8,66 [1,51; 50,85]	<0,05	14 [8; 42]
	zator płucny		5 (2,3)	0 (0)	Peto OR=4,61 [0,71; 29,78]	>0,05	-
	nabyta przetoka tchawiczo-przełykowa		3 (1,4)	0 (0)	Peto OR=4,57 [0,41; 50,37]	>0,05	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	ogółem		13 (6,1)	2 (1,8)	3,31 [0,86; 13,02]	>0,05	-
	zapalenie błon śluzowych		6 (2,8)	0 (0)	Peto OR=4,63 [0,84; 25,50]	>0,05	-
	zmęczenie		3 (1,4)	0 (0)	Peto OR=4,57 [0,41; 50,37]	>0,05	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	ogółem		12 (5,6)	1 (0,9)	6,11 [1,05; 36,48]	<0,05	21 [11; 458]
	hipokalcemia		5 (2,3)	0 (0)	Peto OR=4,61 [0,71; 29,78]	>0,05	-
	odwodnienie		4 (1,9)	1 (0,9)	2,04 [0,31; 13,49]	>0,05	-
Zaburzenia naczyniowe	ogółem		9 (4,2)	0 (0)	Peto OR=4,70 [1,16; 19,05]	<0,05	23 [12; 134]
	nadciśnienie		5 (2,3)	0 (0)	Peto OR=4,61 [0,71; 29,78]	>0,05	-
Badania laboratoryjne	ogółem		7 (3,3)	2 (1,8)	1,78 [0,43; 7,49]	>0,05	-
	podniesienie poziomu lipazy		3 (1,4)	1 (0,9)	1,53 [0,22; 10,62]	>0,05	-
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	ogółem		5 (2,3)	1 (0,9)	2,55 [0,40; 16,37]	>0,05	-
	zmniejszenie liczby płytek krwi		3 (1,4)	0 (0)	Peto OR=4,57 [0,41; 50,37]	>0,05	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	ogółem		4 (1,9)	0 (0)	Peto OR=4,59 [0,57; 36,81]	>0,05	-
	erytrodystezja dłoniowo-podeszwowa		3 (1,4)	0 (0)	Peto OR=4,57 [0,41; 50,37]	>0,05	-
Poszczególne działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, raportowane u co najmniej 2 pacjentów leczonych kabozantynibem							

Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Ref.	Grupa badana kabozantynib n (%) N=214	Grupa kontrolna placebo n (%) N=109	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/ NNH [95% CI]*
Co najmniej jedno działanie niepożądane			35 (16,4)	9 (8,3)	1,98 [1,01; 3,95]	<0,05	12 [6; 511]
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	ogółem		8 (3,7)	0 (0)	Peto OR=4,68 [1,06; 20,59]	<0,05	26 [13; 356]
	biegunka		0 (0)	0 (0)	-	-	-
	nudności		2 (0,9)	0 (0)	Peto OR=4,55 [0,24; 85,59]	>0,05	-
	wymioty		2 (0,9)	0 (0)	Peto OR=4,55 [0,24; 85,59]	>0,05	-
	zapalenie trzustki		2 (0,9)	0 (0)	Peto OR=4,55 [0,24; 85,59]	>0,05	-
Badania laboratoryjne	ogółem		7 (3,3)	5 (4,6)	0,71 [0,25; 2,09]	>0,05	-
	podniesienie poziomu lipazy		3 (1,4)	3 (2,8)	0,51 [0,12; 2,18]	>0,05	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	ogółem	[2]	5 (2,3)	1 (0,9)	2,55 [0,40; 16,37]	>0,05	-
	hipokalcemia		3 (1,4)	0 (0)	Peto OR=4,57 [0,41; 50,37]	>0,05	-
	zmniejszenie apetytu		2 (0,9)	0 (0)	Peto OR=4,55 [0,24; 85,59]	>0,05	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	ogółem		3 (1,4)	0 (0)	Peto OR=4,57 [0,41; 50,37]	>0,05	-
	erytrodystezja dłoniowo-podeszwowa		3 (1,4)	0 (0)	Peto OR=4,57 [0,41; 50,37]	>0,05	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	ogółem		2 (0,9)	1 (0,9)	1,02 [0,14; 7,74]	>0,05	-
	przetoka tchawicy		2 (0,9)	0 (0)	Peto OR=4,55 [0,24; 85,59]	>0,05	-
Zaburzenia naczyniowe	ogółem		2 (0,9)	0 (0)	Peto OR=4,55 [0,24; 85,59]	>0,05	-
	nadciśnienie		2 (0,9)	0 (0)	Peto OR=4,55 [0,24; 85,59]	>0,05	-

Grupa badana: dawka leku kabozantynib wynosiła 140 mg raz na dobę. Okres obserwacji: mediana 13,9 miesiąca [zakres: 3,6–32,5 miesiąca] [1], [2]. *wartości obliczone przez Autorów Analizy Klinicznej. **obejmuje 2 pacjentów z działaniami niepożądanymi, które wystąpiły po ponad 30 dniach od podania ostatniej dawki leku. ***dodatkowo u jednego pacjenta z grupy placebo, u którego jako przyczynę zgonu uznano progresję choroby, badacz raportował działanie niepożądane 5 stopnia jakim była niewydolność sercowo-płucna. ****przyczyną zgonu był prawdopodobny zator płucny u jednego pacjenta, u dwóch innych przyczyna była nieznana, nie wiązano tych zgonów z zastosowanym leczeniem. *****przyczyną zgonu było zapalenie płuc u jednego pacjenta, u dwóch innych przyczyna była nieznana, nie wiązano tych zgonów z zastosowanym leczeniem.

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie kabozantynibu w porównaniu do placebo wiąże się z:

- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **mniejszym ryzykiem wystąpienia** działań niepożądanych wg klasyfikacji CTCAE ogółem w stopniu nasilenia 1 i 2 oraz duszności w stopniu nasilenia ≥ 3 i zmniejszenia liczby płytek krwi w stopniu nasilenia 3–4;
- **brakiem istotnych statystycznie** ($p > 0,05$) **różnic** w zakresie wystąpienia:
 - działań niepożądanych wg klasyfikacji CTCAE ogółem w 4 i 5 stopniu nasilenia, działań niepożądanych prowadzących do zgonu w jakimkolwiek stopniu nasilenia; zgonów podczas trwania badania, zgonów ≤ 30 dni i > 30 dni od otrzymania ostatniej dawki preparatu;
 - następujących działań niepożądanych raportowanych u $\geq 10\%$ pacjentów leczonych kabozantynibem: w jakimkolwiek stopniu nasilenia oraz stopniu nasilenia ≥ 3 : osłabienie, ból kończyn, ból pleców, ból stawów, zawroty głowy, suchość w ustach, utrudnione przełykanie, kaszel, bezsenność; w stopniu nasilenia ≥ 3 : krwawienie, zmniejszenie apetytu, nudności, zaburzenia smaku, zmiana koloru włosów, zapalenie jamy ustnej, zaparcia, wymioty, zapalenie błon śluzowych, dysfonia, wysypka, suchość skóry, ból głowy, ból jamy ustnej i gardła, ból brzucha, łysienie, ból ustny, skurcze mięśni, niestrawność, rumień, zespół piekących ust; w jakimkolwiek stopniu nasilenia: podniesienie poziomu lipazy;
 - następujących działań niepożądanych potencjalnie związanych z zastosowanym leczeniem raportowanych u $\geq 10\%$ pacjentów leczonych kabozantynibem: w jakimkolwiek stopniu nasilenia oraz stopniu nasilenia ≥ 3 : suchość w ustach, co najmniej jedno działanie niepożądane w 5 stopniu nasilenia; w stopniu nasilenia ≥ 3 : ból kończyn, zmniejszenie apetytu, zmniejszenie masy ciała, nudności, zaburzenia smaku, zmiana koloru włosów, zapalenie jamy ustnej, zapalenie błon śluzowych, zwiększenie aktywności AST i ALT, wymioty, wysypka, podniesienie poziomu dehydrogenazy mleczanowej (LDH) we krwi, suchość skóry, łysienie, ból brzucha, dysfonia, zaparcia, ból ustny, ból głowy, podniesienie poziomu hormonu tyreotropowego (TSH) we krwi, zespół piekących ust, ból jamy ustnej i gardła; w jakimkolwiek stopniu nasilenia: osłabienie;
 - następujących działań niepożądanych związanych z inhibicją ścieżki VEGF: w jakimkolwiek stopniu nasilenia oraz stopniu nasilenia ≥ 3 : zakrzepica żylna, perforacje żołądkowo-jelitowe, przetoka żołądkowo-jelitowa, wrzód w obrębie brzucha lub miednicy, zakrzepica tętnicza, białkomocz, komplikacje gojenia się ran, martwica kości szczęki, zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii; w stopniu nasilenia ≥ 3 : krwawienie, przetoka inna niż żołądkowo-jelitowa;
 - następujących laboratoryjnych działań niepożądanych występujących częściej w grupie pacjentów leczonych kabozantynibem: w jakimkolwiek stopniu nasilenia oraz stopniu nasilenia 3-4: hipokaliemia, hiponatremia, zmniejszenie liczby limfocytów; w stopniu nasilenia ≥ 3 : wzrost aktywności AST, ALT, ALP, hipofosfatemia, hiperbilirubinemia, hipomagnezemia, hipokaliemia, zmniejszenie liczby neutrofilii;

- o następujących ciężkich (ang. *serious*) działań niepożądanych raportowanych u $\geq 1\%$ pacjentów leczonych kabozantynibem: zaburzenia żołądkowo-jelitowe (utrudnione przełykanie, wymioty, biegunka, ból brzucha, zapalenie trzustki); zakażenia i zarażenia pasożytami (zapalenie płuc, ropień płuc, sepsa); zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (ogółem, zator płuczny, nabyta przetoka tchawiczo-przełykowa, zachłystowe zapalenie płuc); zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (ogółem, zapalenie błon śluzowych, zmęczenie, uszkodzenie wielonarządowe); zaburzenia metabolizmu i odżywiania (hipokalcemia, odwodnienie, hipokaliemia); zaburzenia naczyniowe (ogółem, nadciśnienie, niedociśnienie); badania laboratoryjne (ogółem, podniesienie poziomu lipazy); zaburzenia krwi i układu limfatycznego (ogółem, zmniejszenie liczby płytek krwi); zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (ogółem, erytrodysestezja dłoniowo-podeszwowa);
- o następujących ciężkich (ang. *serious*) działań niepożądanych potencjalnie związanych z zastosowanym leczeniem raportowanych u $\geq 1\%$ pacjentów leczonych kabozantynibem: zaburzenia żołądkowo-jelitowe (wymioty, biegunka); zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (zator płuczny, nabyta przetoka tchawiczo-przełykowa); zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (ogółem, zapalenie błon śluzowych, zmęczenie); zaburzenia metabolizmu i odżywiania (hipokalcemia, odwodnienie); zaburzenia naczyniowe (nadciśnienie); badania laboratoryjne (ogółem, podniesienie poziomu lipazy); zaburzenia krwi i układu limfatycznego (ogółem, zmniejszenie liczby płytek krwi); zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (ogółem, erytrodysestezja dłoniowo-podeszwowa);
- o następujących działań niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, raportowanych u co najmniej 2 pacjentów leczonych kabozantynibem: zaburzenia żołądkowo-jelitowe (wymioty, biegunka, nudności, zapalenie trzustki); badania laboratoryjne (ogółem, podniesienie poziomu lipazy); zaburzenia metabolizmu i odżywiania (ogółem, hipokalcemia, zmniejszenie apetytu); zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (ogółem, erytrodysestezja dłoniowo-podeszwowa); zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (ogółem, przetoka tchawicy); zaburzenia naczyniowe (ogółem, nadciśnienie);
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym ryzykiem wystąpienia:**
 - o działań niepożądanych ogółem w jakimkolwiek stopniu nasilenia, działań niepożądanych wg klasyfikacji CTCAE ogółem w stopniu nasilenia 3 oraz 3–4, co najmniej jednego działania niepożądanego w stopniu nasilenia 3–4, działań niepożądanych potencjalnie związanych z zastosowanym leczeniem w jakimkolwiek stopniu nasilenia oraz w stopniu nasilenia 3–4, ciężkich (ang. *serious*) działań niepożądanych w jakimkolwiek stopniu nasilenia, ciężkich (ang. *serious*) działań niepożądanych potencjalnie związanych z zastosowanym leczeniem w jakimkolwiek stopniu nasilenia, działań niepożądanych prowadzących do trwałego przerwania leczenia w jakimkolwiek stopniu nasilenia;

- następujących działań niepożądanych raportowanych u $\geq 10\%$ pacjentów leczonych kabozantynibem: w jakimkolwiek stopniu nasilenia oraz stopniu nasilenia ≥ 3 : biegunka, erytrodystezja dłoniowo-podeszwowa, zmniejszenie masy ciała, zmęczenie, nadciśnienie; w jakimkolwiek stopniu nasilenia: krwawienie, zmniejszenie apetytu, nudności, zaburzenia smaku, zmiana koloru włosów, zapalenie jamy ustnej, zaparcia, wymioty, zapalenie błon śluzowych, dysfonia, wysypka, suchość skóry, ból głowy, ból jamy ustnej i gardła, ból brzucha, łysienie, ból ustny, skurcze mięśni, niestrawność, rumień, zespół piekących ust; w jakimkolwiek stopniu nasilenia: zwiększenie aktywności AST i ALT, podniesienie poziomu dehydrogenazy mleczanowej (LDH) we krwi, podniesienie poziomu hormonu tyreotropowego (TSH) we krwi, hipokalcemia, hipokaliemia;
- następujących działań niepożądanych potencjalnie związanych z zastosowanym leczeniem raportowanych u $\geq 10\%$ pacjentów leczonych kabozantynibem: w jakimkolwiek stopniu nasilenia oraz stopniu nasilenia ≥ 3 : co najmniej jedno działanie niepożądane, biegunka, erytrodystezja dłoniowo-podeszwowa, zmęczenie, nadciśnienie, hipokalcemia; w jakimkolwiek stopniu nasilenia: ból kończyn, zmniejszenie apetytu, zmniejszenie masy ciała, nudności, zaburzenia smaku, zmiana koloru włosów, zapalenie jamy ustnej, zapalenie błon śluzowych, zwiększenie aktywności AST i ALT, wymioty, wysypka, podniesienie poziomu dehydrogenazy mleczanowej (LDH) we krwi, suchość skóry, łysienie, ból brzucha, dysfonia, zaparcia, ból ustny, ból głowy, podniesienie poziomu hormonu tyreotropowego (TSH) we krwi, zespół piekących ust, ból jamy ustnej i gardła, w stopniu nasilenia ≥ 3 : osłabienie;
- następujących działań niepożądanych związanych z inhibicją ścieżki VEGF: w jakimkolwiek stopniu nasilenia oraz stopniu nasilenia ≥ 3 : nadciśnienie; w jakimkolwiek stopniu nasilenia: krwawienie, przetoka inna niż żołądkowo-jelitowa;
- następujących laboratoryjnych działań niepożądanych występujących częściej w grupie pacjentów leczonych kabozantynibem: w jakimkolwiek stopniu nasilenia oraz stopniu nasilenia 3–4: hipokalcemia; w jakimkolwiek stopniu nasilenia: wzrost aktywności AST, ALT, ALP, hipofosfatemia, hiperbilirubinemia, hipomagnezemia, hipokaliemia, zmniejszenie liczby neutrofilii, zmniejszenie liczby płytek krwi;
- następujących ciężkich (ang. *serious*) działań niepożądanych raportowanych u $\geq 1\%$ pacjentów leczonych kabozantynibem: co najmniej jedno działanie niepożądane, zaburzenia żołądkowo-jelitowe ogółem, zakażenia i zarażenia pasożytami ogółem, zaburzenia metabolizmu i odżywiania ogółem;
- następujących ciężkich (ang. *serious*) działań niepożądanych potencjalnie związanych z zastosowanym leczeniem raportowanych u $\geq 1\%$ pacjentów leczonych kabozantynibem: co najmniej jedno działanie niepożądane, zaburzenia żołądkowo-jelitowe ogółem, zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem, zaburzenia metabolizmu i odżywiania ogółem, zaburzenia naczyniowe ogółem;

- o następujących działań niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, raportowanych u co najmniej 2 pacjentów leczonych kabozantynibem: co najmniej jedno działanie niepożądane, zaburzenia żołądkowo-jelitowe ogółem.

Obliczone parametry NNT wskazują, że w okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 13,9 miesiąca, w populacji dorosłych pacjentów z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy zastosowanie kabozantynibu zamiast placebo u:

- 6 pacjentów wiąże się z uniknięciem wystąpienia działań niepożądanych wg klasyfikacji CTCAE ogółem w stopniu nasilenia 1 u jednego pacjenta,
- 9 pacjentów wiąże się z uniknięciem wystąpienia działań niepożądanych wg klasyfikacji CTCAE ogółem w stopniu nasilenia 2 u jednego pacjenta,
- 13 pacjentów wiąże się z uniknięciem wystąpienia duszności w stopniu nasilenia ≥ 3 u jednego pacjenta,
- 37 pacjentów wiąże się z uniknięciem wystąpienia zmniejszenia liczby płytek krwi w stopniu nasilenia 3–4 u jednego pacjenta.

Obliczone parametry NNH wskazują, że w okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 13,9 miesiąca, w populacji dorosłych pacjentów z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy zastosowanie kabozantynibu zamiast placebo u:

- 1 pacjenta wiąże się z wystąpieniem następujących laboratoryjnych działań niepożądanych obecnych częściej w grupie pacjentów leczonych kabozantynibem: wzrost aktywności AST w jakimkolwiek stopniu nasilenia, u jednego pacjenta;
- 2 pacjentów wiąże się z wystąpieniem: co najmniej jednego działania niepożądanego w jakimkolwiek stopniu nasilenia, działań niepożądanych potencjalnie związanych z zastosowanym leczeniem w stopniu nasilenia 3–4, następujących działań niepożądanych raportowanych u $\geq 10\%$ pacjentów leczonych kabozantynibem: erytrodystezja dłoniowo-podeszwowa w jakimkolwiek stopniu nasilenia, zmniejszenie masy ciała w jakimkolwiek stopniu nasilenia; następujących działań niepożądanych potencjalnie związanych z zastosowanym leczeniem raportowanych u $\geq 10\%$ pacjentów leczonych kabozantynibem: co najmniej jedno działanie niepożądane w stopniu nasilenia 3–4, biegunka w jakimkolwiek stopniu nasilenia, erytrodystezja dłoniowo-podeszwowa w jakimkolwiek stopniu nasilenia, zmniejszenie masy ciała w jakimkolwiek stopniu nasilenia; następujących laboratoryjnych działań niepożądanych występujących częściej w grupie pacjentów leczonych kabozantynibem: wzrost aktywności ALT w jakimkolwiek stopniu nasilenia, u jednego pacjenta;

- 3 pacjentów wiąże się z wystąpieniem: działań niepożądanych wg klasyfikacji CTCAE ogółem w stopniu nasilenia 3–4, ciężkich działań niepożądanych potencjalnie związanych z zastosowanym leczeniem w jakimkolwiek stopniu nasilenia, następujących działań niepożądanych raportowanych u $\geq 10\%$ pacjentów leczonych kabozantynibem: biegunka w jakimkolwiek stopniu nasilenia, zmniejszenie apetytu w jakimkolwiek stopniu nasilenia, zaburzenia smaku w jakimkolwiek stopniu nasilenia, zmiana koloru włosów w jakimkolwiek stopniu nasilenia, nadciśnienie w jakimkolwiek stopniu nasilenia, zapalenie jamy ustnej w jakimkolwiek stopniu nasilenia; następujących działań niepożądanych potencjalnie związanych z zastosowanym leczeniem raportowanych u $\geq 10\%$ pacjentów leczonych kabozantynibem: zmniejszenie apetytu w jakimkolwiek stopniu nasilenia, zaburzenia smaku w jakimkolwiek stopniu nasilenia, zmiana koloru włosów w jakimkolwiek stopniu nasilenia, zapalenie jamy ustnej w jakimkolwiek stopniu nasilenia; następujących działań niepożądanych związanych z inhibicją ścieżki VEGF: nadciśnienie w jakimkolwiek stopniu nasilenia; następujących laboratoryjnych działań niepożądanych występujących częściej w grupie pacjentów leczonych kabozantynibem: hipokalcemia w jakimkolwiek stopniu nasilenia, zmniejszenie liczby płytek krwi w jakimkolwiek stopniu nasilenia; następujących ciężkich działań niepożądanych potencjalnie związanych z zastosowanym leczeniem: co najmniej jedno działanie niepożądane, u jednego pacjenta;
- 4 pacjentów wiąże się z wystąpieniem: działań niepożądanych wg klasyfikacji CTCAE ogółem w stopniu nasilenia 3, działań niepożądanych potencjalnie związanych z zastosowanym leczeniem w jakimkolwiek stopniu nasilenia, następujących działań niepożądanych raportowanych u $\geq 10\%$ pacjentów leczonych kabozantynibem: nudności w jakimkolwiek stopniu nasilenia, zaparcia w jakimkolwiek stopniu nasilenia, wymioty w jakimkolwiek stopniu nasilenia, następujących działań niepożądanych potencjalnie związanych z zastosowanym leczeniem raportowanych u $\geq 10\%$ pacjentów leczonych kabozantynibem: co najmniej jedno działanie niepożądane w jakimkolwiek stopniu nasilenia, nudności w jakimkolwiek stopniu nasilenia, nadciśnienie w jakimkolwiek stopniu nasilenia; następujących laboratoryjnych działań niepożądanych występujących częściej w grupie pacjentów leczonych kabozantynibem: zmniejszenie liczby neutrofilii w jakimkolwiek stopniu nasilenia, u jednego pacjenta;
- 5 pacjentów wiąże się z wystąpieniem: ciężkich działań niepożądanych w jakimkolwiek stopniu nasilenia, następujących działań niepożądanych raportowanych u $\geq 10\%$ pacjentów leczonych kabozantynibem: zapalenie błon śluzowych w jakimkolwiek stopniu nasilenia; następujących działań niepożądanych potencjalnie związanych z zastosowanym leczeniem raportowanych u $\geq 10\%$ pacjentów leczonych kabozantynibem: zapalenie błon śluzowych w jakimkolwiek stopniu nasilenia, zwiększenie aktywności AST i ALT w jakimkolwiek stopniu nasilenia, wymioty w jakimkolwiek stopniu nasilenia, podniesienie poziomu dehydrogenazy mleczanowej (LDH) we krwi w jakimkolwiek stopniu nasilenia; następujących laboratoryjnych działań niepożądanych występujących częściej w grupie pacjentów leczonych kabozantynibem: wzrost aktywności ALP

w jakimkolwiek stopniu nasilenia, hipofosfatemia w jakimkolwiek stopniu nasilenia; następujących ciężkich działań niepożądanych raportowanych u $\geq 1\%$ pacjentów leczonych kabozantynibem: co najmniej jedno działanie niepożądane, u jednego pacjenta;

- 6 pacjentów wiąże się z wystąpieniem: następujących działań niepożądanych raportowanych u $\geq 10\%$ pacjentów leczonych kabozantynibem: suchość skóry w jakimkolwiek stopniu nasilenia, łysienie w jakimkolwiek stopniu nasilenia; następujących działań niepożądanych potencjalnie związanych z zastosowanym leczeniem raportowanych u $\geq 10\%$ pacjentów leczonych kabozantynibem: zmęczenie w jakimkolwiek stopniu nasilenia, suchość skóry w jakimkolwiek stopniu nasilenia, łysienie w jakimkolwiek stopniu nasilenia; następujących laboratoryjnych działań niepożądanych występujących częściej w grupie pacjentów leczonych kabozantynibem: hipomagnezemia w jakimkolwiek stopniu nasilenia, u jednego pacjenta;
- 7 pacjentów wiąże się z wystąpieniem: następujących działań niepożądanych raportowanych u $\geq 10\%$ pacjentów leczonych kabozantynibem: biegunka w stopniu nasilenia ≥ 3 , erytrodystezja dłoniowo-podeszwowa w stopniu nasilenia ≥ 3 , ból jamy ustnej i gardła w jakimkolwiek stopniu nasilenia, ból ustny w jakimkolwiek stopniu nasilenia, zwiększenie aktywności AST i ALT, podniesienie poziomu dehydrogenazy mleczanowej (LDH) we krwi oraz hipokalcemia w jakimkolwiek stopniu nasilenia; następujących działań niepożądanych potencjalnie związanych z zastosowanym leczeniem raportowanych u $\geq 10\%$ pacjentów leczonych kabozantynibem: erytrodystezja dłoniowo-podeszwowa w stopniu nasilenia ≥ 3 , wysypka w jakimkolwiek stopniu nasilenia, u jednego pacjenta;
- 8 pacjentów wiąże się z wystąpieniem: następujących działań niepożądanych raportowanych u $\geq 10\%$ pacjentów leczonych kabozantynibem: zmęczenie w jakimkolwiek stopniu nasilenia, niestrawność w jakimkolwiek stopniu nasilenia; następujących działań niepożądanych potencjalnie związanych z zastosowanym leczeniem raportowanych u $\geq 10\%$ pacjentów leczonych kabozantynibem: biegunka w stopniu nasilenia ≥ 3 , dysfonia w jakimkolwiek stopniu nasilenia, zaparcia w jakimkolwiek stopniu nasilenia, ból ustny w jakimkolwiek stopniu nasilenia; następujących laboratoryjnych działań niepożądanych występujących częściej w grupie pacjentów leczonych kabozantynibem: hiperbilirubinemia w jakimkolwiek stopniu nasilenia, u jednego pacjenta;
- 9 pacjentów wiąże się z wystąpieniem: następujących działań niepożądanych raportowanych u $\geq 10\%$ pacjentów leczonych kabozantynibem: dysfonia w jakimkolwiek stopniu nasilenia, ból brzucha w jakimkolwiek stopniu nasilenia, zespół piekących ust w jakimkolwiek stopniu nasilenia; następujących działań niepożądanych potencjalnie związanych z zastosowanym leczeniem raportowanych u $\geq 10\%$ pacjentów leczonych kabozantynibem: ból brzucha w jakimkolwiek stopniu nasilenia, zespół piekących ust w jakimkolwiek stopniu nasilenia; następujących ciężkich działań

niepożądanych raportowanych u $\geq 1\%$ pacjentów leczonych kabozantynibem: zaburzenia żołądkowo-jelitowe ogółem, u jednego pacjenta;

- 10 pacjentów wiąże się z wystąpieniem: następujących działań niepożądanych raportowanych u $\geq 10\%$ pacjentów leczonych kabozantynibem: ból głowy w jakimkolwiek stopniu nasilenia, podniesienie poziomu hormonu tyreotropowego (TSH) we krwi w jakimkolwiek stopniu nasilenia; następujących działań niepożądanych potencjalnie związanych z zastosowanym leczeniem raportowanych u $\geq 10\%$ pacjentów leczonych kabozantynibem: hipokalcemia w jakimkolwiek stopniu nasilenia, podniesienie poziomu hormonu tyreotropowego (TSH) we krwi w jakimkolwiek stopniu nasilenia; następujących laboratoryjnych działań niepożądanych występujących częściej w grupie pacjentów leczonych kabozantynibem: hipokalcemia w stopniu nasilenia 3–4, u jednego pacjenta;
- 11 pacjentów wiąże się z wystąpieniem: następujących działań niepożądanych raportowanych u $\geq 10\%$ pacjentów leczonych kabozantynibem: krwawienie w jakimkolwiek stopniu nasilenia, wysypka w jakimkolwiek stopniu nasilenia, rumień w jakimkolwiek stopniu nasilenia; następujących działań niepożądanych potencjalnie związanych z zastosowanym leczeniem raportowanych u $\geq 10\%$ pacjentów leczonych kabozantynibem: ból głowy w jakimkolwiek stopniu nasilenia, ból jamy ustnej i gardła w jakimkolwiek stopniu nasilenia; następujących działań niepożądanych związanych z inhibicją ścieżki VEGF: krwawienie w jakimkolwiek stopniu nasilenia; następujących laboratoryjnych działań niepożądanych występujących częściej w grupie pacjentów leczonych kabozantynibem: hipokaliemia w jakimkolwiek stopniu nasilenia, u jednego pacjenta;
- 12 pacjentów wiąże się z wystąpieniem: działań niepożądanych prowadzących do trwałego przerwania leczenia w jakimkolwiek stopniu nasilenia, następujących działań niepożądanych potencjalnie związanych z zastosowanym leczeniem raportowanych u $\geq 10\%$ pacjentów leczonych kabozantynibem: nadciśnienie w stopniu nasilenia ≥ 3 ; następujących ciężkich działań niepożądanych raportowanych u $\geq 1\%$ pacjentów leczonych kabozantynibem: zakażenia i zarażenia pasożytami ogółem; następujących ciężkich działań niepożądanych potencjalnie związanych z zastosowanym leczeniem, raportowanych u $\geq 1\%$ pacjentów leczonych kabozantynibem: zaburzenia żołądkowo-jelitowe ogółem; następujących działań niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, raportowanych u co najmniej 2 pacjentów leczonych kabozantynibem: co najmniej jedno działanie niepożądane, u jednego pacjenta;
- 13 pacjentów wiąże się z wystąpieniem: następujących działań niepożądanych raportowanych u $\geq 10\%$ pacjentów leczonych kabozantynibem: nadciśnienie w stopniu nasilenia ≥ 3 , skurcze mięśni w jakimkolwiek stopniu nasilenia; następujących działań niepożądanych związanych z inhibicją ścieżki VEGF: nadciśnienie w stopniu nasilenia ≥ 3 , u jednego pacjenta;
- 14 pacjentów wiąże się z wystąpieniem: następujących działań niepożądanych potencjalnie związanych z zastosowanym leczeniem raportowanych u $\geq 10\%$ pacjentów leczonych kabozantynibem: zmęczenie w stopniu nasilenia ≥ 3 ; następujących ciężkich działań niepożądanych

potencjalnie związanych z zastosowanym leczeniem raportowanych u $\geq 1\%$ pacjentów leczonych kabozantynibem: zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem, u jednego pacjenta;

- 15 pacjentów wiąże się z wystąpieniem: następujących działań niepożądanych raportowanych u $\geq 10\%$ pacjentów leczonych kabozantynibem: zmęczenie w stopniu nasilenia ≥ 3 , hipokaliemia w jakimkolwiek stopniu nasilenia; następujących ciężkich działań niepożądanych raportowanych u $\geq 1\%$ pacjentów leczonych kabozantynibem: zaburzenia metabolizmu i odżywiania ogółem, u jednego pacjenta;
- 16 pacjentów wiąże się z wystąpieniem następujących działań niepożądanych potencjalnie związanych z zastosowanym leczeniem raportowanych u $\geq 10\%$ pacjentów leczonych kabozantynibem: ból kończyn w jakimkolwiek stopniu nasilenia, u jednego pacjenta;
- 18 pacjentów wiąże się z wystąpieniem działań niepożądanych ogółem w jakimkolwiek stopniu nasilenia u jednego pacjenta;
- 19 pacjentów wiąże się z wystąpieniem następujących działań niepożądanych potencjalnie związanych z zastosowanym leczeniem raportowanych u $\geq 10\%$ pacjentów leczonych kabozantynibem: hipokalcemia w stopniu nasilenia ≥ 3 , u jednego pacjenta;
- 21 pacjentów wiąże się z wystąpieniem: następujących działań niepożądanych raportowanych u $\geq 10\%$ pacjentów leczonych kabozantynibem: zmniejszenie masy ciała w stopniu nasilenia ≥ 3 ; następujących ciężkich działań niepożądanych, potencjalnie związanych z zastosowanym leczeniem, raportowanych u $\geq 1\%$ pacjentów leczonych kabozantynibem: zaburzenia metabolizmu i odżywiania ogółem, u jednego pacjenta;
- 23 pacjentów wiąże się z wystąpieniem: następujących działań niepożądanych potencjalnie związanych z zastosowanym leczeniem raportowanych u $\geq 10\%$ pacjentów leczonych kabozantynibem: osłabienie w stopniu nasilenia ≥ 3 ; następujących ciężkich działań niepożądanych, potencjalnie związanych z zastosowanym leczeniem, raportowanych u $\geq 1\%$ pacjentów leczonych kabozantynibem: zaburzenia naczyniowe ogółem, u jednego pacjenta;
- 26 pacjentów wiąże się z wystąpieniem: następujących działań niepożądanych związanych z inhibicją ścieżki VEGF: przetoka inna niż żołądkowo-jelitowa w jakimkolwiek stopniu nasilenia; poszczególnych działań niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, raportowanych u co najmniej 2 pacjentów leczonych kabozantynibem: zaburzenia żołądkowo-jelitowe ogółem, u jednego pacjenta.

5.2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ KABOZANTYNIBU (PRODUKT LECZNICZY COMETRIQ®) W LECZENIU POSTĘPUJĄCEGO, NIEOPERACYJNEGO, MIEJSCOWO ZAAWANSOWANEGO LUB PRZERZUTOWEGO RAKA RDZENIASTEGO TARCZYCY U DOROSŁYCH PACJENTÓW W PORÓWNANIU WANDETANIBU - PORÓWNANIE POŚREDNIE

W wyniku przeglądu medycznych baz danych nie zidentyfikowano badań klinicznych bezpośrednio porównujących zastosowanie kabozantynibu względem wandetanibu w analizowanym wskazaniu. Odszukano natomiast badanie z randomizacją III fazy dotyczące oceny efektywności klinicznej wandetanibu w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy w porównaniu do placebo – badanie o akronimie ZETA [17]–[23], opisane w poniższych rozdziałach, przydatne do przeprowadzenia porównania pośredniego względem kabozantynibu z wykorzystaniem placebo jako wspólnego komparatora.

Zestawienie charakterystyki badań przydatnych do przeprowadzenia porównania pośredniego kabozantynibu (badanie o akronimie EXAM) [1]–[16] względem wandetanibu (badanie o akronimie ZETA) [17]–[23] z wykorzystaniem placebo jako wspólnego komparatora przedstawiono w Aneksie w rozdziale 14.5. oraz w poniższej tabeli.

Tabela 8. Charakterystyka badań klinicznych oraz przedstawienie głównych wyników skuteczności przydatnych do porównania pośredniego kabozantynibu względem wandetanibu poprzez wspólny komparator (placebo) [1]–[16] vs [17]–[23].

	Badanie EXAM		Badanie ZETA	
	Kabozantynib	Placebo	Wandetanib	Placebo
Kryteria włączenia	-dorośli pacjenci, z histologicznie potwierdzonym rozpoznaniem raka rdzeniastego tarczycy, który był nieoperacyjny, miejscowo zaawansowany lub z przerzutami (choroba mierzalna lub niemierzalna według kryteriów RECIST ang. <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>), -radiograficznie potwierdzona progresja choroby według zmodyfikowanych kryteriów RECIST w badaniu przesiewowym, w porównaniu do wyniku uzyskanego w ciągu 14 poprzedzających miesięcy, - sprawność według klasyfikacji ECOG ≤ 2 , - prawidłowe funkcjonowanie organów oraz szpiku kostnego wyrażone wartościami: całkowita liczba neutrofilii $\geq 1500/\text{mm}^3$, płytki krwi $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$, poziom hemoglobiny $\geq 9\ \text{g/dl}$, poziom bilirubiny $\leq 1,5$ razy górna granica normy		-dorośli pacjenci, z rozpoznaniem raka rdzeniastego tarczycy (rodzinnego lub sporadycznego), który był mierzalny, nieoperacyjny, miejscowo zaawansowany lub z przerzutami (<u>progresja choroby nie była wymagana w momencie włączenia do badania</u>), -sprawność według klasyfikacji WHO = 0–2, -osoczowy poziom kalcytoniny $\geq 500\ \text{pg/ml}$, -zdolność do pożyczenia leku, - pisemna zgoda na udział w badaniu.	

	Badanie EXAM		Badanie ZETA	
	Kabozantynib	Placebo	Wandetanib	Placebo
	<p>(nie stosuje się do osób z zespołem Gilberta), osoczowy poziom kreatyniny $\leq 1,5$ mg/dl oraz poziom aminotransferazy alaninowej (ALT) i asparaginianowej (AST) $\leq 2,5$ razy górna granica normy,</p> <ul style="list-style-type: none"> - chorzy, u których ustąpiły istotne klinicznie działania niepożądane będące wynikiem stosowania innych leków przed włączeniem do badania, - osoby aktywne seksualnie muszą zgodzić się na stosowanie medycznie akceptowalnych metod antykoncepcji w czasie trwania badania i 3 miesiące po jego zakończeniu, - brak rozpoznania innego nowotworu (wyjątek stanowią: rak skóry niebędący czerniakiem, rak <i>in situ</i> macicy lub nowotwór zdiagnozowany w okresie ≥ 2 lat wcześniej) oraz brak dowodów złośliwości zmian (wyjątek stanowią: rak skóry niebędący czerniakiem oraz rak <i>in situ</i> macicy), - kobiety w wieku rozrodczym muszą mieć negatywny wynik testu ciążowego, - pisemna zgoda na udział w badaniu. 			
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> - chorzy, którzy otrzymali systemową terapię przeciwnowotworową w okresie 4 tygodni przed randomizacją (6 tygodni w przypadku leczenia z zastosowaniem nitrozomocznika i mitomycyny C), - przebyte naświetlanie $\geq 25\%$ szpiku kostnego, - przebyte leczenie innymi lekami będącymi w trakcie badań w ciągu 4 tygodni przed randomizacją, - wcześniejsze leczenie z zastosowaniem XL184 (kabozantynib), - wystąpienie przerzutów do mózgu lub ucisku na rdzeń kręgowy, wyjątek stanowi przebycie na ≥ 4 tygodnie przed randomizacją radioterapii oraz uzyskanie stabilizacji bez stosowania sterydów oraz leków przeciwdrgawkowych na ≥ 10 dni przed randomizacją, - występowanie w historii choroby krwawych wymiotów lub krwioplucia w objętości $> 2,5$ ml czerwonej krwi, - stosunek białka w moczu do kreatyniny ≥ 1, - występowanie poważnych chorób innych niż nowotwór (np. nadciśnienie pomimo prawidłowego leczenia), - niezagojone rany po wcześniejszych zabiegach chirurgicznych, 		<ul style="list-style-type: none"> - poważne zaburzenia pracy serca, zaburzenia hematopoetyczne, wątroby lub nerek, - chorzy, którzy otrzymali chemioterapię i/lub radioterapię (za wyjątkiem radioterapii paliatywnej) w okresie 4 tygodni przed randomizacją, - poważny zabieg chirurgiczny w okresie 4 tygodni przed randomizacją, - wystąpienie przerzutów do mózgu lub ucisku na rdzeń kręgowy, wyjątek stanowi przebycie na ≥ 4 tygodnie przed randomizacją terapii oraz uzyskanie stabilizacji bez stosowania sterydów na ≥ 10 dni przed randomizacją, - wcześniejsze leczenie wandetanibem. 	

	Badanie EXAM		Badanie ZETA	
	Kabozantynib	Placebo	Wandetanib	Placebo
	- arytmia sercowa, - ciąża lub karmienie piersią, - aktywna infekcja wymagająca leczenia systemowego, - niezdolność do zrozumienia i przestrzegania protokołu badania i wyrażenia świadomej zgody na udział w badaniu.			
Zamaskowanie	Podwójne do momentu zebrania danych w ramach planowanej analizy PFS.		Podwójne do momentu obiektywnej progresji.	
Zamaskowanie po wystąpieniu progresji	Tylko po zakończeniu planowanej analizy PFS.		Nie (możliwość zastosowania wandetanibu w grupie placebo).	
Pierwszorzędowy punkt końcowy badania – definicja	PFS zdefiniowany jako udokumentowana progresja (w ocenie niezależnego komitetu radiologów na podstawie kryteriów RECIST) lub zgon niezależnie od przyczyny, w zależności co wystąpi pierwsze.		PFS zdefiniowany jako obiektywna progresja (w ocenie niezależnego komitetu na podstawie kryteriów RECIST) lub zgon niezależnie od przyczyny, w zależności co wystąpi pierwsze.	
Pierwszorzędowy punkt końcowy badania – kryteria wykluczenia (ang. censoring) z analizy	Zgon po okresie 26 tygodni od ostatniej oceny zaawansowania choroby; brak progresji lub zgon w okresie 26 tygodni od randomizacji bez choćby jednej oceny zaawansowania choroby od oceny początkowej; brak oceny zaawansowania choroby przez ponad 26 tygodni; otrzymywanie kolejnej terapii przeciwnowotworowej przed wystąpieniem zdarzeń związanych z PFS; brak progresji lub zgon podczas okresu obserwacji.		Zgon po okresie 3 miesięcy od ostatniej oceny RECIST; brak progresji lub zgon (w okresie 3 miesięcy od ostatniej oceny RECIST), co obejmowało: utratę z okresu badania lub wycofanie zgody na udział w badaniu.	
Pierwszorzędowy punkt końcowy badania – dodatkowe kryteria odcięcia uwzględnione przez FDA (analiza post-hoc)	Brak modyfikacji analizy podstawowej przez FDA – przeprowadzono obliczenia dla analizy podstawowej z okresem obserwacji dłuższym o 70 dni.		Pacjenci, którzy otrzymali radioterapię podczas okresu badania (6 pacjentów); pacjenci bez mierzalnej choroby według oceny IRC na początku badania (32 pacjentów); PFS dla pacjentów ocenionych przez badacza, ale bez oceny progresji przeprowadzonej przez IRC (51 pacjentów).	
Model analizy PFS	Model Cox'a.		Test log-rank (model Cox'a uwzględniony w analizie wrażliwości i w analizie FDA).	
Metody analizy PFS – zgon przed progresją jako punkt odcięcia	Tak, jeżeli wystąpił w okresie co najmniej 26 tygodni od ostatniej oceny nowotworu wg kryteriów RECIST.		Tak, jeżeli wystąpił w okresie co najmniej 3 miesięcy od ostatniej oceny nowotworu wg kryteriów RECIST.	
„Cross-over”	Nie, ale możliwość zastosowania innych TKIs po progresji.		Tak; dodatkowo część pacjentów z obydwu grup przyjęła wandetanib przed potwierdzeniem progresji przez IRC (51 chorych: 23 w grupie wandetanibu i 28 w grupie placebo otrzymało wandetanib w fazie niezamaskowanej przed progresją choroby potwierdzoną przez IRC).	
Metody analizy OS	Ocena czasu od randomizacji do zgonu, niezależnie od przyczyny; odcięcie tylko pacjentów żyjących w momencie przeprowadzenia analizy.		Ocena czasu od randomizacji do zgonu, niezależnie od przyczyny; odcięcie tylko pacjentów żyjących w momencie przeprowadzenia analizy.	

5.2. Analiza efektywności klinicznej kabozantynibu (produkt leczniczy Cometriq®) w leczeniu postępującego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy u dorosłych pacjentów w porównaniu wandetanibu - porównanie pośrednie



		Badanie EXAM		Badanie ZETA	
		Kabozantynib	Placebo	Wandetanib	Placebo
Wyjściowa charakterystyka populacji					
MTC dziedziczny, n/N (%)		12/219 (5,5)	8/111 (7,2)	28/231 (12)	5/100 (5)
Wiek pacjentów; średnia (SD)		54,4 (13,3)	53,8 (13,39)	50,7 (14,14)	53,4 (12,02)
Odsetek pacjentów RET-pozytywnych, n/N (%)		101/219 (46,1)	58/111 (52,3)	137/231 (59,3)	50/100 (50)
ECOG, n/N (%)	0	123/219 (56,2)	56/111 (50,4)	154/231 (66,6)	58/100 (58)
	1	86/219 (39,3)	44/111 (39,6)	67/231 (29,0)	38/100 (38)
	2	9/219 (4,1)	11/111 (9,9)	10/231 (4,3)	4/100 (4)
Odsetek pacjentów z przerzutami do kości w momencie włączenia do badania, n/N (%)		112/219 (51,1)	56/111 (50,5)	78/231 (34)	40/100 (40)
Czas od diagnozy do randomizacji (lata)		Mediana 3,4 [zakres: 0,1; 33,7]	Mediana 7,4 [zakres: 0,2; 48,4]	Mediana 6,0 [zakres: 0; 31]	Mediana 6,0 [zakres: 0; 35]
Stopień zaawansowania nowotworu wg AJCC, n/N (%)	III	0/219 (0)	1/111 (0,9)	1/231 (0,4)	2/100 (2,0)
	IVa	4/219 (1,8)	1/111 (0,9)	8/231 (3,5)	0/100 (0)
	IVb	2/219 (0,9)	1/111 (0,9)	6/231 (2,6)	1/100 (1,0)
	IVc	210/219 (95,9)	105/111 (94,6)	216/231 (93,5)	97/100 (97,0)
	nieznany	3/219 (1,4)	3/111 (2,7)	0/231 (0)	0/100 (0)
Czas od ostatniej udokumentowanej progresji do włączenia do badania (miesiące)		Potwierdzona progresja w momencie włączenia	Potwierdzona progresja w momencie włączenia	Mediana 2,43 [zakres: 1; 107]	Mediana 1,96 [zakres: 0; 77]
Odsetek pacjentów z czasem od progresji >6 miesięcy, n/N (%)		0% zgodnie z kryteriami włączenia	0% zgodnie z kryteriami włączenia	70/231 (30,3)	26/98 (26,5)
Początkowa suma najdłuższych średnic guza w ocenie IRC (cm)		Mediana 10,6 [zakres: 1,1; 42,0]	Mediana 8,9 [zakres: 1,1; 33,0]	Mediana 12,1 [zakres: 2,0; 45,0]	Mediana 11,1 [zakres: 2,0; 47,1]
Wcześniejsza terapia systemowa wobec MTC, n/N (%)	cytotoksyczna	Bd.	Bd.	50/231 (21,6)	18/100 (18,0)
	celowana	Bd.	Bd.	22/231 (9,5)	11/100 (11,0)
	TKIs	44/219 (20,1)	24/111 (21,6)	Bd.	Bd.
	wandetanibem	25/219 (11,4)	9/111 (8,1)	Bd.	Bd.
	radioimmunologiczna	Bd.	Bd.	10/231 (4,3)	7/100 (7,0)
	radioizotopowa	Bd.	Bd.	25/231 (11,0)	9/100 (9,0)
	łącznie	81/219 (37,0)	47/111 (42,3)	107/231 (46,3)	45/100 (45,0)
Wcześniejsza terapia lokalna wobec MTC, n/N (%)	usunięcie tarczycy	201/219 (91,7)	104/111 (97,2)	207/231 (89,6)	92/100 (92,0)
	usunięcie węzłów chłonnych	Bd.	Bd.	171/231 (74,0)	80/100 (80)
	radioterapia	110/219 (50,2)	52/111 (46,8)	117/231 (50,6)	53/100 (53)
Odsetek pacjentów niepoddawanych wcześniej żadnemu leczeniu systemowemu wobec MTC, n/N (%)		78/219 (35,6)	36/111 (32,4)	141/231 (61,0%)	58/100 (58,0)
Wyniki badania					
Okres obserwacji badania		mediana 13,9 miesiąca [zakres: 3,6; 32,5 miesiąca]		mediana 24 miesiące	

Cometriq® (kabozantynib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy. Analiza Kliniczna – przegląd systematyczny badań.



		Badanie EXAM		Badanie ZETA	
		Kabozantynib	Placebo	Wandetanib	Placebo
Mediana PFS w miesiącach (analiza podstawowa)		11,2 [95% CI: 8,4; 13,7]	4,0 [95% CI: 3,0; 5,4]	NA	19,3
Estymator PFS w 6 miesiącu badania (analiza podstawowa)		~70%	~27%	~92%	~75%
Estymator PFS w 12 miesiącu badania (analiza podstawowa)		47%	7%	83%	63%
PFS; HR [95% CI]	Podstawowa analiza	HR=0,28 [0,19; 0,40]		HR=0,46 [0,31; 0,69]	
	Analiza FDA	HR=0,28 [0,19; 0,40]		HR=0,35 [0,24; 0,53]	
	Tylko okres podwójnie zamaskowany	Jak w analizie podstawowej		HR= 0,27 [0,18; 0,41]*	
Odsetek zgonów przed progresją wśród wszystkich zdarzeń uwzględnionych w PFS (podstawowa analiza) n/N (%)	Pacjenci odcięci	140/219 (63,9)	51/111 (46,0)	Bd.	Bd.
	PFS, ogółem	79/219 (36,1)	60/111 (54,1)	73/231 (31,6)	51/100 (51,1)
	Zgon	21/219 (9,6)	10/111 (9,0)	Bd.	Bd.
	Progresja choroby	58/219 (26,5)	50/111 (45,0)	Bd.	Bd.
Ryzyko progresji lub zgonu jeżeli wystąpił przed progresją w horyzoncie badania - analiza podstawowa, n/N (%)		79/219 (36,1)	60/111 (54,1)	73/231 (31,6)	51/100 (51,0)
Ryzyko progresji lub zgonu jeżeli wystąpił przed progresją w horyzoncie badania - analiza FDA, n/N (%)		92/219 (42,0)	67/111 (60,4)	59/231 (25,5)	41/ 100 (41,0)
Ryzyko dyskontynuacji z leczenia z innych powodów niż progresja lub zgon, n/N (%)		53/219 (24)	24/111 (22)	24/231 (10)	6/100 (6)
Odsetek pacjentów poddawanych kolejnym terapiom przeciwnowotworowym w okresie badania, n/N (%)					
Jakakolwiek terapia przeciwnowotworowa		72/219 (32,9)	58/111 (52,3)	Bd.	Bd.
Terapia lokalna		29/219 (13,2)	21/111 (18,9)	Bd.	Bd.
Radioterapia		Bd.	Bd.	6 pacjentów w obydwu grupach	6 pacjentów w obydwu grupach
Terapia ogólnoustrojowa		48/219 (21,9)	50/111 (45,0)	Bd.	Bd.
Wandetanib		21/219 (9,6)	18/111 (16,2)	44/231 (19,0)	58/100 (58,0)
Kabozantynib		NA	NA	Bd.	Bd.
Inne TKIs (ewerolimus, lek eksperymentalny PJC-004, syrolimus)		21/219 (9,6)	26/111 (23,4)	Bd.	Bd.
TKIs, ogólnie		42/219 (19,2)	44/111 (39,6)	≥44/231 (19,0)**	≥58/100 (58,0)**
Inne celowane terapie (interferon, PEG interferon alpha-2b, lek eksperymentalny OSI-027, pasireotide, terapia radiofarmaceutyczna)		6/219 (2,7)	6/111 (5,4)	Bd.	Bd.

	Badanie EXAM		Badanie ZETA	
	Kabozantynib	Placebo	Wandetanib	Placebo
Terapia cytotoksyczna	5/219 (2,3)	9/111 (8,1)	Bd.	Bd.
Inne niż powyżej / brak danych	3/219 (1,4)	8/111 (7,2)	Bd.	Bd.

*dla analizy wykluczającej fazę otwartą, dane dotyczące progresji były oceniane u pacjentów, którzy mieli dowody na progresję choroby ale nie osiągnęli jeszcze obiektywnej progresji według kryteriów RECIST w momencie włączenia do fazy otwartej. **brak danych na temat terapii przeciwnowotworowej innej niż wandetanib. AJCC - ang. *American Joint Committee on Cancer* - Amerykańska Komisja ds. Nowotworów; Bd. - brak danych; ECOG - ang. *Eastern Cooperative Oncology Group* - skala służąca ocenie sprawności pacjentów; FDA - ang. *Food and Drug Administration* - Agencja do Spraw Żywności i Leków; HR - względny hazard; IRC - ang. *Independent Radiology Review Committee* - Niezależny Komitet Radiologiczny; MTC - ang. *Medullary Thyroid Cancer* - rak rdzeniasty tarczycy; NA - nie dotyczy (nieosiągnięta mediana); OS - ang. *Overall Survival* - przeżycie całkowite; PFS - ang. *Progression Free Survival* - przeżycie wolne od progresji choroby; RECIST - ang. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* - kryteria odpowiedzi na leczenie w przypadku guzów litych; RET - ang. *Rearranged During Transfection* – onkogen kodujący receptorową kinazę tyrozynową; TKIs - ang. *Tyrosine Kinase Inhibitors* – inhibitory kinaz tyrozynowych; WHO - ang. *World Health Organization* - Światowa Organizacja Zdrowia.

Badanie o akronimie ZETA jest wiarygodnym, opublikowanym, badaniem z randomizacją III fazy dotyczącym oceny efektywności klinicznej wandetanibu w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy w porównaniu do placebo i opisane zostało w 7 referencjach pierwotnych [17]–[23] (2 publikacje pełnotekstowe [17], [22], 2 raporty FDA [18], [19], 1 abstrakt konferencyjny [20], dane z rejestru badań klinicznych [21] i raport IQWiG [23]).

Mając na uwadze fakt, że wartość dowodowa abstraktów konferencyjnych czy danych z rejestrów badań klinicznych jest z definicji niższa i nie należy ich traktować na równi z danymi uzyskanymi z publikacji pełnotekstowych, w niniejszym opracowaniu oparto się przede wszystkim na wynikach pochodzących z publikacji pełnotekstowej opisującej pierwotne wyniki badania o akronimie ZETA [17], uzupełniając je o dane nieuwzględnione w tej publikacji, a przedstawione w raporcie FDA [18], rejestrze badań klinicznych [21] i raporcie IQWiG [23]. Wyniki opisane w raporcie FDA [19] i abstrakcie konferencyjnym [20] pokrywały się z wynikami zaprezentowanymi w referencji pełnotekstowej [17] oraz rejestrze badań klinicznych [21]. Wyniki opisane w drugiej publikacji pełnotekstowej [22] dotyczyły subanalizy pacjentów z jednego tylko ośrodka biorącego udział w badaniu o akronimie ZETA i dotyczyły wpływu zastosowanej terapii na masę mięśniową oraz tkankę tłuszczową chorych i nie zostały uwzględnione w niniejszej analizie.

Mediana okresu obserwacji w badaniu o akronimie ZETA wynosiła 24 miesiące [17].

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę punktów końcowych ocenianych w badaniu o akronimie ZETA.

Cometriq® (kabozantynib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy. Analiza Kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Tabela 9. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniu o akronimie ZETA [17]–[23].

Punkt końcowy
Skuteczność kliniczna
<p>Czas przeżycia wolny od progresji choroby definiowany jako czas od daty randomizacji do wystąpienia progresji choroby udokumentowanej według kryteriów RECIST lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyn (zgon w okresie 3 miesięcy od ostatniej oceny RECIST). Wartości mediany czasu przeżycia wolnego od progresji choroby zostały oszacowane na podstawie modelu <i>Weibull'a</i>, ponieważ nie zostały osiągnięte w analizowanym okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 24 miesiące. Wystąpienie lub brak progresji oceniane było przez Niezależną Centralną Komisję Rewizyjną (ang. <i>Independent Central Review</i>) co 12 tygodni od daty randomizacji do wycofania przez pacjenta zgody na udział w badaniu, zarówno w fazie podwójnie zamaskowanej, jak i w otwartej fazie badania. W odniesieniu do czasu przeżycia wolnego od progresji choroby przeprowadzono również odrębną analizę wrażliwości metodą regresji <i>Coxa</i>, uwzględniającą czynniki dotyczące wyjściowej charakterystyki pacjentów, a także przeprowadzono dodatkowe analizy obejmujące: ocenę przeżycia wolnego od progresji choroby metodą <i>Whitehead's</i> (wpływ różnej częstości wykonywanych pomiarów w porównywanych grupach); analizę w populacji PP; analizę przy wykluczeniu danych z fazy otwartej badania, a także ocenę dokonywaną przez samych badaczy.</p>
<p>Czas przeżycia całkowitego definiowany jako czas od daty randomizacji do zgonu.</p>
<p>Czas trwania odpowiedzi na leczenie definiowany jako czas od pierwszej udokumentowanej odpowiedzi na leczenie (całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie) do momentu udokumentowanej progresji choroby lub zgonu (zgon w okresie 3 miesięcy od ostatniej oceny RECIST). Wartości mediany czasu trwania odpowiedzi na leczenie zostały oszacowane, ponieważ nie zostały osiągnięte w analizowanym okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 24 miesiące. Ocena przeprowadzana była przez Niezależną Centralną Komisję Rewizyjną co 12 tygodni od daty randomizacji do wycofania zgody z udziału w badaniu przez pacjenta. Ocena obejmowała zarówno fazę podwójnie zamaskowaną, jak i otwartą.</p>
<p>Odsetek pacjentów wolnych od zdarzeń związanych z progresją choroby oceniany przez Niezależną Centralną Komisję Rewizyjną.</p>
<p>Ryzyko wystąpienia zdarzeń związanych z przeżyciem wolnym od progresji choroby (ogółem zgon i progresja choroby) oceniane przez Niezależną Centralną Komisję Rewizyjną.</p>
<p>Ryzyko wystąpienia zdarzeń związanych z przeżyciem całkowitym (zgon).</p>
<p>Obiektywna odpowiedź na leczenie definiowana jako odsetek pacjentów, u których raportowano całkowitą odpowiedź na leczenie lub częściową odpowiedź na leczenie, ocenioną na podstawie kryteriów RECIST, potwierdzoną w następnym badaniu wykonywanym w ≥ 4 tygodnie od daty udokumentowania pierwszej odpowiedzi na leczenie. Ocena przeprowadzana była przez Niezależną Centralną Komisję Rewizyjną co 12 tygodni od daty randomizacji.</p>
<p>Wskaźnik kontroli choroby definiowany jako odsetek pacjentów, u których raportowano kontrolę choroby po 8 tygodniach od randomizacji. Kontrola choroby była definiowana jako całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie lub stabilizacja choroby trwająca ≥ 12 tygodni. Ocena przeprowadzana była przez Niezależną Centralną Komisję Rewizyjną co 12 tygodni od daty randomizacji do wycofania zgody na udział w badaniu przez pacjenta. Ocena obejmowała zarówno fazę podwójnie zamaskowaną, jak i otwartą.</p>
<p>Poziom kalcytoniny/antygeny rakowopłodowego – biochemiczna odpowiedź na leczenie definiowana jako odsetek pacjentów z całkowitą (normalizacja osoczowego poziomu kalcytoniny/antygeny rakowopłodowego) lub częściową ($\geq 50\%$ spadek poziomu kalcytoniny/antygeny rakowopłodowego względem wartości początkowej) biochemiczną odpowiedzią na leczenie, potwierdzoną w kolejnym badaniu wykonanym w okresie nie dłuższym niż 4 tygodnie od pierwszej analizy. Oceny dokonywano co 4 tygodnie do 12 tygodnia leczenia, następnie co 12 tygodni.</p>
<p>Czas do pogorszenia odczucia bólu – oceniany jako maksymalne nasilenie bólu według Krótkiego Inwentarza Bólu (ang. <i>Brief Pain Inventory Form</i>) i konieczność przyjmowania opioidowych leków przeciwbólowych. Ocenę przeprowadzano na tydzień przed włączeniem do badania, a następnie co tydzień podczas randomizowanej fazy badania do momentu wycofania z badania.</p>
<p>Kontynuacja leczenia w momencie zakończenia okresu obserwacji.</p>
<p>Profil bezpieczeństwa oceniano zgodnie z klasyfikacją <i>National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 3.0</i> (NCI CTCAE v3.0).</p>
<p>Działania niepożądane z uwzględnieniem stopnia nasilenia (ogółem i poszczególne).</p>
<p>Przerwanie leczenia w fazie randomizowanej z powodu działań niepożądanych.</p>

W badaniu o akronimie ZETA wyniki z zakresu skuteczności klinicznej przedstawiono dla populacji ITT (ang. *intention to treat*) obejmującej wszystkich zrandomizowanych do badania pacjentów. Populacja ITT obejmowała 231 pacjentów w grupie wandetanibu (grupa badana) oraz 100 pacjentów w grupie placebo (grupa kontrolna). Ocenę głównego punktu końcowego (czas przeżycia wolny od progresji choroby) przeprowadzono również w populacji PP (ang. *per protocol*) definiowanej jako wszyscy zrandomizowani do badania pacjenci, u których nie raportowano poważnych zaburzeń protokołu leczenia (N=215 w grupie badanej i N=91 w grupie kontrolnej). W zakresie profilu bezpieczeństwa wyniki przedstawiono dla populacji bezpieczeństwa SP (ang. *safety population*) definiowanej jako wszyscy chorzy, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku (N=231 w grupie wandetanibu i N=99 w grupie placebo) [17], [21]. Głównym punktem końcowym badania założonym przez Autorów była ocena czasu przeżycia wolnego od progresji choroby.

W badaniu o akronimie ZETA uczestniczyli pacjenci z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy, u ponad połowy (56%) stwierdzono progresję choroby przed włączeniem do badania (w grupie badanej leczonej wandetanibem N=126 i w grupie kontrolnej otrzymującej placebo N=60) [23].

Wszyscy pacjenci, u których podczas fazy zamaskowanej badacz rozpoznał progresję choroby mogli przejść do otwartej fazy badania, w której przyjmowali wandetanib. Spośród 123 pacjentów u których wykazano progresję choroby, 93 chorych (41 z 67 w grupie leczonej wandetanibem (61%) oraz 52 z 56 w grupie przyjmującej placebo (93%)) przeszło do fazy otwartej, podczas której przyjmowało wandetanib.

Zastosowana dawka i sposób podania leku wandetanib (początkowa dawka 300 mg, doustnie raz na dobę) była zgodna z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Caprelsa® [93]. W referencjach [17], [18], [21], [23] przedstawiono wyniki dla okresu obserwacji, którego mediana wyniosła 24 miesiące. Mediana czasu trwania leczenia podczas randomizowanej fazy badania wyniosła 90,1 tygodni w grupie wandetanibu oraz 39,9 tygodni w grupie placebo.

5.2.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ WANDETANIBU W LECZENIU NIEOPERACYJNEGO, MIEJSCOWO ZAAWANSOWANEGO LUB PRZERZUTOWEGO RAKA RDZENIASTEGO TARCZYCY U DOROSŁYCH PACJENTÓW W PORÓWNANIU DO PLACEBO

Dane dotyczące skuteczności klinicznej przedstawiono na podstawie: publikacji pełnotekstowej do badania o akronimie ZETA [17], raportu FDA [18], raportu z badania [21] i raportu IQWiG [23] dla okresu obserwacji, którego mediana wyniosła 24 miesiące. Mediana czasu trwania leczenia podczas

Cometriq® (kabozantynib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy. Analiza Kliniczna – przegląd systematyczny badań.



randomizowanej fazy badania wyniosła 90,1 tygodni w grupie wandetanibu oraz 39,9 tygodni w grupie placebo.

Tabela 10. Skuteczność kliniczna (punkty końcowe typu ang. *Time to Event*) wandetanibu względem placebo w leczeniu nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy u dorosłych pacjentów; badanie o akronimie ZETA.

Punkt końcowy		Ref.	Grupa badana wandetanib mediana [95% CI] N=231	Grupa kontrolna placebo mediana [95% CI] N=100	HR [95% CI]#	Wartość p#
Czas przeżycia wolny do progresji choroby (miesiące)	pierwotna analiza	[17], [21], [23]	30,5*	19,3	0,46 [0,31; 0,69]	<0,001
	analiza FDA	[18]	NA [22,6; NA]	16,4 [8,3; 19,7]	0,35 [0,24; 0,53]	<0,0001
Czas przeżycia wolny do progresji choroby - predefiniowana analiza wrażliwości	model proporcjonalnego hazardu <i>Coxa</i>	[17]	Bd.	Bd.	0,46 [0,32; 0,68]	<0,001
	analiza w populacji PP		Bd.	Bd.	0,45 [0,30; 0,68]	<0,001
	oceniany metodą <i>Whitehead's</i>		Bd.	Bd.	0,51 [0,35; 0,72]	<0,001
	wyłączając dane z fazy otwartej		Bd.	Bd.	0,27 [0,18; 0,41]	<0,001
	ocena badacza na podstawie kryteriów RECIST		Bd.	Bd.	0,40 [0,27; 0,58]	<0,001
Czas przeżycia całkowitego		[17]	Bd.	Bd.	0,89 [0,48; 1,65]**	>0,05***
Czas trwania odpowiedzi na leczenie (miesiące)		[21]	22,2 [NA; NA] N=104	16,3 [NA; NA] N=13	Bd.##	Bd.##
Czas do pogorszenia w zakresie odczuwania bólu (miesiące)		[21], [23]	7,8 N=231	3,3 N=100	0,61 [0,43; 0,87]	0,006

Grupa badana: dawka leku wandetanib wynosiła 300 mg raz na dobę. Okres obserwacji: mediana 24 miesiące. #wartości podane w publikacjach referencyjnych. *mediana czasu wolnego od progresji choroby nie została osiągnięta w okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 24 miesiące, została jednak oszacowana w modelu *Weibull'a*. **wyniki pierwotne, ostateczna ocena przeżycia całkowitego zostanie przeprowadzona po zanotowaniu zgonu u 50% pacjentów. ***oszacowano na podstawie przedziału ufności. ##brak możliwości obliczenia wartości HR i p ze względu na brak wystarczających danych. NA nie dotyczy (nieosiągnięta mediana).

5.2. Analiza efektywności klinicznej kabozantynibu (produkt leczniczy Cometriq®) w leczeniu postępującego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy u dorosłych pacjentów w porównaniu wandetanibu - porównanie pośrednie



Tabela 11. Skuteczność kliniczna (punkty końcowe typu ang. *Time to Event*) wandetanibu względem placebo w leczeniu nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy u dorosłych pacjentów – subpopulacja pacjentów z progresją choroby; badanie o akronimie ZETA.

Punkt końcowy		Ref.	Grupa badana wandetanib mediana [95% CI] N=126	Grupa kontrolna placebo mediana [95% CI] N=60	HR [95% CI]#	Wartość p**
Czas przeżycia wolny do progresji choroby (miesiące)	pierwotna analiza	[23]	28*	16	0,47 [0,29; 0,77]	<0,05
	analiza FDA	[18]	24,9 [22,1; NA] N=129	8,3 [5,5; 19,3] N=58	0,31 [0,19; 0,53]	<0,05
Czas przeżycia wolny do progresji choroby - analiza wrażliwości – czas od stwierdzenia progresji choroby	<2 miesiące	[18]	NA [NA; NA] N=110	16,5 [8,2; NA] N=51	0,33 [0,18; 0,60]	<0,05
	≥2 miesiące		24,9 [22,1; NA] N=118	16,4 [7,7; 19,4] N=48	0,33 [0,19; 0,58]	<0,05
	<6 miesięcy		NA [22,6; NA] N=158	16,5 [8,3; NA] N=73	0,41 [0,25; 0,67]	<0,05
	≥6 miesięcy		24,9 [20,5; NA] N=70	16,4 [5,5; 19,4] N=26	0,25 [0,12; 0,51]	<0,05
Czas do pogorszenia w zakresie odczuwania bólu (miesiące)		[23]	11,1	3,4	0,62 [0,39; 0,99]	<0,05

Grupa badana: dawka leku wandetanib wynosiła 300 mg raz na dobę. Okres obserwacji: mediana 24 miesiące. #wartości podane w publikacjach referencyjnych. *mediana czasu wolnego od progresji choroby nie została osiągnięta w okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 24 miesiące, została jednak oszacowana w modelu *Weibull'a*. **oszacowano na podstawie przedziału ufności. NA nie dotyczy (nieosiągnięta mediana).

Tabela 12. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe dotyczące analizy przeżycia wolnego od progresji choroby oraz przeżycia całkowitego) wandetanibu względem placebo w leczeniu nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy u dorosłych pacjentów; badanie o akronimie ZETA.

Punkt końcowy		Ref.	Grupa badana wandetanib n/N (%)	Grupa kontrolna placebo n/N (%)	RR/RB [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Odsetek pacjentów wolnych od zdarzeń związanych z progresją choroby**	po 6 miesiącach	[17]	196/231 (84,8)	71/100 (71,0)	RB=1,20 [1,06; 1,39]	<0,05	8 [5; 24]
	po 12 miesiącach		169/231 (73,1)	57/100 (57,0)	RB=1,28 [1,08; 1,57]	<0,05	7 [4; 20]
Zdarzenia związane z przeżyciem wolnym od progresji choroby ogółem; populacja ogólna	pierwotna analiza	[17]	73/231 (31,6)	51/100 (51,0)	RR=0,62 [0,48; 0,82]	<0,05	6 [4; 13]
	model proporcjonalnego hazardu <i>Coxa</i>		73/231 (31,6)	51/100 (51,0)	RR=0,62 [0,48; 0,82]	<0,05	6 [4; 13]
	analiza w populacji PP		71/215 (33,0)	48/91 (52,7)	RR=0,63 [0,48; 0,83]	<0,05	6 [4; 14]
	oceniany metodą		73/231	51/100	RR=0,62	<0,05	6

Cometriq® (kabozantynib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy. Analiza Kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy		Ref.	Grupa badana wandetanib n/N (%)	Grupa kontrolna placebo n/N (%)	RR/RB [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
	<i>Whitehead's</i>		(31,6)	(51,0)	[0,48; 0,82]		[4; 13]
	wyłączając dane z fazy otwartej		64/231 (27,7)	59/100 (59,0)	RR=0,47 [0,36; 0,61]	<0,05	4 [3; 6]
	ocena badacza na podstawie kryteriów RECIST		101/231 (43,7)	62/100 (62,0)	RR=0,71 [0,57; 0,88]	<0,05	6 [4; 16]
Zdarzenia związane z przeżyciem wolnym od progresji choroby ogółem; poszczególne subpopulacje	mężczyźni		47/134 (35,1)	32/56 (57,1)	RR=0,61 [0,45; 0,86]	<0,05	5 [3; 16]
	kobiety		26/97 (26,8)	19/44 (43,2)	RR=0,62 [0,39; 1,01]	>0,05	-
	rasa biała		70/218 (32,1)	50/97 (51,5)	RR=0,62 [0,48; 0,82]	<0,05	6 [4; 13]
	rasa inna niż biała		3/13 (23,1)	1/3 (33,3)	RR=0,69 [0,15; 4,41]	>0,05	-
	ocena sprawności według WHO≥1		28/77 (36,4)	23/42 (54,8)	RR=0,66 [0,45; 1,005]	>0,05	-
	ocena sprawności według WHO=0		45/154 (29,2)	28/58 (48,3)	RR=0,61 [0,43; 0,88]	<0,05	6 [3; 23]
	mutacja dziedziczna		7/28 (25,0)	2/5 (40,0)	RR=0,62 [0,22; 2,38]	>0,05	-
	mutacja sporadyczna lub nieznaną		66/203 (32,5)	49/95 (51,6)	RR=0,63 [0,48; 0,84]	<0,05	6 [4; 15]
	rak przerzutowy		67/217 (30,9)	51/97 (52,6)	RR=0,59 [0,45; 0,78]	<0,05	5 [4; 11]
	rak lokalnie zaawansowany		6/14 (42,9)	0/3 (0)	Peto OR = 5,85 [0,47; 73,53]	>0,05	-
	≥1 wcześniejsza terapia		31/90 (34,4)	24/42 (57,1)	RR=0,60 [0,41; 0,90]	<0,05	5 [3; 23]
	brak wcześniejszej terapii		42/141 (29,8)	27/58 (46,6)	RR=0,64 [0,44; 0,94]	<0,05	6 [4; 48]
	odpowiedź na wcześniejszą terapię		1/5 (20,0)	0/2 (0)	Peto OR = 4,06 [0,05; 310,62]	>0,05	-
	brak odpowiedzi na wcześniejszą terapię		19/42 (45,2)	11/23 (47,8)	RR=0,95 [0,56; 1,68]	>0,05	-
	nieoceniowana/nieznaną najlepszą obiektywną odpowiedź na wcześniejszą terapię		53/184 (28,8)	40/75 (53,3)	RR=0,54 [0,40; 0,74]	<0,05	5 [3; 9]
Zdarzenia związane z przeżyciem wolnym od progresji choroby ogółem; subpopulacja	ogółem		66/203 (32,5)	49/95 (51,6)	RR=0,63 [0,48; 0,84]	<0,05	6 [4; 15]
	status mutacji RET pozytywny		40/110 (36,4)	25/45 (55,6)	RR=0,65 [0,46; 0,95]	<0,05	6 [3; 51]
	status mutacji RET negatywny		1/2 (50,0)	5/6 (83,3)	RR=0,60 [0,11; 1,58]	>0,05	-
	status mutacji RET		25/91 (27,5)	19/44	RR=0,64	>0,05	-

5.2. Analiza efektywności klinicznej kabozantynibu (produkt leczniczy Cometriq®) w leczeniu postępującego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy u dorosłych pacjentów w porównaniu wandetanibu - porównanie pośrednie



Punkt końcowy		Ref.	Grupa badana wandetanib n/N (%)	Grupa kontrolna placebo n/N (%)	RR/RB [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
pacjentów z chorobą sporadyczną	nieznany			(43,2)	[0,40; 1,03]		
	status mutacji M918T pozytywny		35/101 (34,7)	25/41 (61,0)	RR=0,57 [0,40; 0,83]	<0,05	4 [3; 13]
	status mutacji M918T negatywny		21/54 (38,9)	18/37 (48,6)	RR=0,80 [0,50; 1,29]	>0,05	-
	status mutacji M918T nieznany		10/48 (20,8)	6/17 (35,3)	RR=0,59 [0,27; 1,41]	>0,05	-
Zdarzenia związane z przeżyciem całkowitym	zgon		32/231 (13,9)	16/100 (16,0)	RR=0,87 [0,51; 1,51]	>0,05	-

Grupa badana: dawka leku wandetanib wynosiła 300 mg raz na dobę. Okres obserwacji: mediana 24 miesiące. *wartości obliczone przez Autorów Analizy Klinicznej. **ocena pacjentów ang. „at risk”.

W populacji dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy, Autorzy publikacji referencyjnych wykazali **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby o 11,2 miesiąca wskutek zastosowania wandetanibu względem placebo** (mediana czasu wolnego od progresji choroby nie została osiągnięta w okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 24 miesiące, została jednak oszacowana w modelu *Weibull'a*). **Istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby obserwowano zarówno w pierwotnej analizie, jak i w predefiniowanej analizie wrażliwości** (w modelu proporcjonalnego hazardu *Coxa*, w populacji PP, wyłączając dane z fazy otwartej, w ocenie metodą *Whitehead's* oraz w ocenie badacza). W badaniu wykazano również **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **wydłużenie czasu do pogorszenia w zakresie odczuwania bólu w grupie leczonej z zastosowaniem wandetanibu w porównaniu do grupy otrzymującej placebo** [17], [21].

Podobnie, w subpopulacji pacjentów, u których doszło do progresji choroby przed włączeniem do badania, Autorzy publikacji referencyjnych wykazali **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby wskutek zastosowania wandetanibu względem placebo** (mediana czasu wolnego od progresji choroby nie została osiągnięta w okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 24 miesiące, została jednak oszacowana w modelu *Weibull'a*). **Istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby** obserwowano również w poszczególnych grupach pacjentów, u których udokumentowano progresję choroby: < 2 miesięcy, ≥ 2 miesięcy, < 6 miesięcy i ≥ 6 miesięcy przed randomizacją do badania. Wykazano również **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **wydłużenie czasu do pogorszenia w zakresie odczuwania bólu w grupie leczonej z zastosowaniem wandetanibu w porównaniu do grupy otrzymującej placebo** [18], [23].

Odsetek pacjentów wolnych od zdarzeń związanych z progresją choroby w okresie 6 i 12 miesięcy od rozpoczęcia leczenia również był istotnie statystycznie ($p < 0,05$) wyższy w grupie przyjmującej wandetanib w porównaniu do placebo. Obserwowano istotne statystycznie ($p < 0,05$) zmniejszenie ryzyka wystąpienia zdarzeń związanych z przeżyciem wolnym od progresji choroby ogółem w grupie pacjentów leczonych wandetanibem w porównaniu do placebo (we wszystkich przeprowadzonych analizach) oraz w następujących subpopulacjach pacjentów: mężczyźni, chorzy rasy białej, z oceną sprawności według WHO=0, z mutacją sporadyczną lub nieznaną, rakiem przerzutowym, ≥ 1 wcześniejszą terapią przeciwnowotworową oraz chorych nieleczonych wcześniej względem raka, z nieoceniającą lub nieznaną najlepszą obiektywną odpowiedzią na wcześniejszą terapię oraz w subpopulacji pacjentów z chorobą sporadyczną: ogółem i ze statusem mutacji *RET* i M918T pozytywnym [17].

Przeprowadzone analizy nie wykazały istotnych statystycznie ($p < 0,05$) różnic pomiędzy zastosowaniem wandetanibu i placebo w odniesieniu do: czasu przeżycia całkowitego, zdarzeń związanych z przeżyciem wolnym od progresji ogółem w następujących subpopulacjach pacjentów: kobiety, chorzy rasy innej niż biała, z oceną sprawności według WHO ≥ 1 , z mutacją dziedziczną, rakiem lokalnie zaawansowanym, bez względu na odpowiedź na leczenie zanotowaną podczas wcześniejszej terapii oraz w subpopulacji pacjentów z chorobą sporadyczną: ze statusem mutacji *RET* i M918T negatywnym i nieznanym oraz zdarzeń związanych z przeżyciem całkowitym (zgon) [17], [21]. Nie udało się przeprowadzić analizy statystycznej pomiędzy grupami w zakresie czasu trwania odpowiedzi na leczenie. Należy podkreślić, że w odniesieniu do czasu przeżycia całkowitego przedstawiono pierwotne wyniki, ostateczna analiza zostanie przeprowadzona po zanotowaniu zgonu u 50% pacjentów [17], [21].

Obliczone parametry NNT wskazują, że w okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 24 miesiące, w populacji dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy, zastosowanie wandetanibu zamiast placebo u:

- 4 pacjentów wiąże się z uniknięciem zdarzeń związanych z progresją choroby ogółem w analizie wykluczającej dane z fazy otwartej oraz w subpopulacji pacjentów z chorobą sporadyczną i status mutacji M918T pozytywnym u jednego pacjenta,
- 5 pacjentów wiąże się z uniknięciem zdarzeń związanych z progresją choroby ogółem w subpopulacji: mężczyzn, chorych z rakiem przerzutowym, ≥ 1 wcześniejszą terapią przeciwnowotworową, nieoceniającą lub nieznaną najlepszą obiektywną odpowiedzią na wcześniejszą terapię, u jednego pacjenta,
- 6 pacjentów wiąże się z uniknięciem zdarzeń związanych z progresją choroby ogółem w analizie: pierwotnej, w modelu proporcjonalnego hazardu *Coxa*, w populacji PP, metodą *Whitehead's* i w ocenie badacza na podstawie kryteriów RECIST oraz w następujących subpopulacjach: chorzy

rasy białej, z oceną sprawności według WHO=0, z mutacją sporadyczną lub nieznaną, chorych nieleczonych wcześniej względem raka oraz w subpopulacji pacjentów z chorobą sporadyczną: ogółem i ze statusem mutacji *RET* i M918T pozytywnym, u jednego pacjenta,

- 7 pacjentów wiąże się z uniknięciem zdarzeń związanych z progresją choroby ogółem po 12 miesiącach terapii u jednego pacjenta,
- 8 pacjentów wiąże się z uniknięciem zdarzeń związanych z progresją choroby ogółem po 6 miesiącach terapii u jednego pacjenta.

Tabela 13. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) wandetanibu względem placebo w leczeniu nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy u dorosłych pacjentów; badanie o akronimie ZETA.

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana wandetanib n/N (%)	Grupa kontrolna placebo n/N (%)	RB/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Obiektywna odpowiedź na leczenie	[17], [21], [23]	104/231 (45)	13/100 (13)	3,46 [2,10; 5,91] OR=5,48 [2,99; 10,79]#	<0,05 <0,001#	4 [3; 5]
	[18]##	103/231 (44,6)	1/100 (1)	44,59 [8,14; 253,23]	<0,05	3 [2; 3]
Wskaźnik kontroli choroby	[17], [21]	200/231 (87)	71/100 (71)	1,32 [1,18; 1,53] OR=2,64 [1,48; 4,69]#	<0,05 0,001#	7 [4; 17]
Poziom kalcytoniny – biochemiczna odpowiedź na leczenie	[17], [21], [23]	160/231 (69)	3/100 (3)	23,09 [8,17; 67,74] OR=72,9 [26,2; 303,2]#	<0,05 <0,001#	2 [2; 2]
Poziom antygenu rakowopłodowego – biochemiczna odpowiedź na leczenie	[17], [21], [23]	119/231 (52)	2/100 (2)	25,76 [7,32; 94,06] OR=52,0 [16,0; 320,3]#	<0,05 <0,001#	3 [2; 3]
Kontynuacja leczenia w momencie zakończenia okresu obserwacji	[17]	111/231 (48)	28/100 (28)	1,72 [1,24; 2,44]	<0,05	5 [4; 12]
Obiektywna odpowiedź na leczenie w poszczególnych subpopulacjach pacjentów (faza randomizowana)						
Dziedziczny rak rdzeniasty tarczycy		13/28 (46,4)	0/5 (0)	Peto OR=6,59 [0,97; 44,86]	>0,05	-
Sporadyczny rak rdzeniasty tarczycy – status mutacji <i>RET</i> pozytywny		57/110 (51,8)	0/45 (0)	Peto OR=9,15 [4,47; 18,75]	<0,05	2 [2; 3]
Sporadyczny rak rdzeniasty tarczycy – status mutacji <i>RET</i> negatywny	[17]	0/2 (0)	0/6 (0)	-	-	-
Sporadyczny rak rdzeniasty tarczycy – status mutacji <i>RET</i> nieznany		31/91 (34,1)	1/44 (2,3)	14,99 [2,82; 85,92]	<0,05	4 [3; 6]

Cometriq® (kabozantynib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy. Analiza Kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana wandetanib n/N (%)	Grupa kontrolna placebo n/N (%)	RB/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Sporadyczny rak rdzeniasty tarczycy – status mutacji M918T pozytywny		55/101 (54,5)	0/41 (0)	Peto OR=9,76 [4,65; 20,51]	<0,05	2 [2; 3]
Sporadyczny rak rdzeniasty tarczycy – status mutacji M918T negatywny		17/55 (30,9)	1/39 (2,6)	12,05 [2,24; 69,98]	<0,05	4 [3; 7]
Sporadyczny rak rdzeniasty tarczycy – status mutacji M918T nieznan		16/48 (33,3)	0/17 (0)	Peto OR=5,86 [1,64; 20,97]	<0,05	3 [3; 8]

Grupa badana: dawka leku wandetanib wynosiła 300 mg raz na dobę. Okres obserwacji: mediana 24 miesiące. *wartości obliczone przez Autorów Analizy Klinicznej. #wartości podane w publikacjach referencyjnych. ##analiza nieuwzględniająca wyników fazy otwartej.

Tabela 14. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) wandetanibu względem placebo w leczeniu nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy u dorosłych pacjentów – subpopulacja pacjentów z progresją choroby; badanie o akronimie ZETA.

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana wandetanib n (%) N=126	Grupa kontrolna placebo n (%) N=60	RB/RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
Obiektywna odpowiedź na leczenie		56* (44,4)	10* (16,7)	RB=2,67 [1,52; 4,91] OR=4,00 [1,93; 9,01]#	<0,05	4 [3; 8]
Całkowita odpowiedź na leczenie		0 (0)	0 (0)	-	-	-
Częściowa odpowiedź na leczenie		56 (44,4)	10 (16,7)	RB=2,67 [1,52; 4,91]	<0,05	4 [3; 8]
Stabilizacja choroby ≥8 tydzień		62 (49,2)	42 (70,0)	RB=0,70 [0,55; 0,91]	<0,05	NNH=5 [3; 18]
Progresja choroby	[23]	7 (5,6)	6 (10,0)	RR=0,56 [0,21; 1,53]	>0,05	-
Brak danych		1 (0,8)	2 (3,3)	RR=0,24 [0,03; 1,79]	>0,05	-
Poziom kalcytoniny – biochemiczna odpowiedź na leczenie		85* (67,5)	2* (3,3)	RB=20,24 [5,90; 73,73] OR=60,1 [17,68; 378,0]#	<0,05	2 [2; 2]
Poziom antygenu rakowopłodowego – biochemiczna odpowiedź na leczenie		71* (56,0)	0* (0)	RB=10,75 [5,72; 20,20] OR=103,3 [6,25; 1707,88]#	<0,05	2 [2; 2]

Grupa badana: dawka leku wandetanib wynosiła 300 mg raz na dobę. Okres obserwacji: mediana 24 miesiące. *wartości obliczone przez Autorów Analizy Klinicznej. #wartości podane w publikacjach referencyjnych.

W populacji dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy przeprowadzone analizy wykazały istotnie statystycznie ($p < 0,05$) **wyższy odsetek pacjentów, u których raportowano: obiektywną odpowiedź na leczenie, wskaźnik kontroli choroby, odpowiedź biochemiczną (dotyczącą poziomu kalcytoniny i antygenu rakowopłodowego) oraz kontynuujących leczenie w momencie zakończenia**

obserwacji w grupie przyjmującej wandetanib w porównaniu do placebo. Obserwowano istotne statystycznie ($p < 0,05$) zwiększenie prawdopodobieństwa wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie wskutek zastosowania wandetanibu względem placebo w następujących subpopulacjach pacjentów w fazie randomizowanej badania: chorzy ze sporadycznym rakiem rdzeniastym tarczycy i statusem mutacji *RET* pozytywnym i nieznanym oraz chorzy ze sporadycznym rakiem rdzeniastym tarczycy bez względu na status mutacji M918T [17], [21].

Należy podkreślić, że 12 z 13 przypadków obiektywnej odpowiedzi na leczenie, w populacji pacjentów pierwotnie zrandomizowanych do grupy placebo, wystąpiło gdy chorzy otrzymywali wandetanib podczas fazy otwartej badania [17].

Obliczone parametry NNT wskazują, że w okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 24 miesiące, w populacji dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy. zastosowanie wandetanibu zamiast placebo u:

- 2 pacjentów wiąże się z uzyskaniem biochemicznej odpowiedzi na leczenie (dotyczącej poziomu kalcytoniny) oraz obiektywnej odpowiedzi na leczenie w subpopulacji pacjentów ze sporadycznym typem raka rdzeniastego tarczycy i pozytywnym statusem mutacji *RET* i M918T, u jednego pacjenta,
- 3 pacjentów wiąże się z uzyskaniem biochemicznej odpowiedzi na leczenie (dotyczącej poziomu antygenu rakowopłodowego) oraz obiektywnej odpowiedzi na leczenie w subpopulacji pacjentów ze sporadycznym rakiem rdzeniastym tarczycy i statusem mutacji M918T nieznanym, u jednego pacjenta,
- 3 pacjentów wiąże się z uzyskaniem obiektywnej odpowiedzi na leczenie w populacji ogólnej oraz w subpopulacji pacjentów ze sporadycznym rakiem rdzeniastym tarczycy i statusem mutacji *RET* nieznanym, M918T negatywnym, u jednego pacjenta,
- 5 pacjentów wiąże się z kontynuacją leczenia w momencie zakończenia okresu obserwacji u jednego pacjenta,
- 7 pacjentów wiąże się z uzyskaniem wskaźnika kontroli choroby u jednego pacjenta.

Ponadto, w subpopulacji dorosłych pacjentów z udokumentowaną progresją choroby przed włączeniem do badania przeprowadzone analizy wykazały, że **zastosowanie wandetanibu w porównaniu do placebo wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) wyższym odsetkiem pacjentów, u których raportowano: obiektywną odpowiedź na leczenie (całkowita i częściowa odpowiedź na leczenie), częściową odpowiedź na leczenie i odpowiedź biochemiczną (dotyczącą poziomu kalcytoniny lub antygenu rakowopłodowego),**

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) niższym odsetkiem pacjentów, u których raportowano stabilizację choroby,**
- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic** w odsetku pacjentów, u których raportowano progresję choroby.

Obliczone parametry NNT wskazują, że w okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 24 miesiące, w subpopulacji dorosłych pacjentów z udokumentowaną progresją choroby przed włączeniem do badania, zastosowanie wandetanibu zamiast placebo u:

- 2 pacjentów wiąże się z uzyskaniem biochemicznej odpowiedzi na leczenie (dotyczącej poziomu kalcytoniny lub antygenu rakowopłodowego),
- 4 pacjentów wiąże się z uzyskaniem obiektywnej odpowiedzi na leczenie (całkowita i częściowa odpowiedź na leczenie) lub częściowej odpowiedzi na leczenie.

Natomiast, parametr NNH wskazuje, że zastosowanie wandetanibu zamiast placebo u 5 pacjentów, w subpopulacji dorosłych chorych z udokumentowaną progresją choroby przed włączeniem do badania, zapobiega uzyskaniu stabilizacji choroby w okresie obserwacji wynoszącym 24 miesiące (mediana).

Podsumowanie wyników dotyczących skuteczności klinicznej w subpopulacji pacjentów z obecnością mutacji *RET*M918T

W subpopulacji pacjentów ze sporadyczną postacią raka rdzeniastego tarczycy obserwowano w fazie randomizowanej badania istotne statystycznie ($p < 0,05$) zwiększenie prawdopodobieństwa wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie wskutek zastosowania wandetanibu względem placebo we wszystkich subpopulacjach pacjentów bez względu na status mutacji M918T [17], [21]. Wykazano istotne statystycznie ($p < 0,05$) zmniejszenie ryzyka wystąpienia zdarzeń związanych z przeżyciem wolnym od progresji choroby ogółem w grupie pacjentów leczonych wandetanibem w porównaniu do placebo w subpopulacji pacjentów z chorobą sporadyczną i ze statusem mutacji *RET* i M918T pozytywnym [17]. Natomiast w grupie chorych ze statusem mutacji *RET* i M918T negatywnym i nieznanym przeprowadzone analizy nie wykazały istotnych statystycznie ($p < 0,05$) różnic pomiędzy zastosowaniem wandetanibu i placebo w odniesieniu do zdarzeń związanych z przeżyciem wolnym od progresji ogółem [17], [21].

5.2.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA WANDETANIBU W LECZENIU NIEOPERACYJNEGO, MIEJSCOWO ZAAWANSOWANEGO LUB PRZERZUTOWEGO RAKA RDZENIASTEGO TARCZYCY U DOROSŁYCH PACJENTÓW W PORÓWNANIU DO PLACEBO

Dane dotyczące profilu bezpieczeństwa przedstawiono na podstawie: publikacji pełnotekstowej do badania o akronimie ZETA [17], raportu z badania [21] i raportu IQWiG [23], dla okresu ekspozycji, którego mediana wyniosła 24 miesiące. Mediana czasu trwania leczenia podczas randomizowanej fazy badania wyniosła 90,1 tygodni w grupie wandetanibu oraz 39,9 tygodni w grupie placebo.

Tabela 15. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) wandetanibu względem placebo w leczeniu nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy u dorosłych pacjentów; badanie o akronimie ZETA.

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana wandetanib n (%) N=231	Grupa kontrolna placebo n (%) N=99	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
Przerwanie leczenia w fazie randomizowanej z powodu działań niepożądanych	[17], [23]	28 (12)	3 (3)	4,00 [1,35; 12,24]	<0,05	11 [6; 36]
Działania niepożądane (ogółem)	[23]	230 (99,6)	90 (90,9)	1,10 [1,04; 1,19] OR=23,0 [2,87; 184,16]#	<0,05	12 [7; 24]
Ciężkie działania niepożądane (ogółem)	[23]	71 (30,7)	13 (13,1)	2,34 [1,39; 4,05]	<0,05	6 [4; 13]
Działania niepożądane raportowane u ≥10% pacjentów						
Biegunka	[17], [21]	130 (56)	26 (26)	2,14 [1,54; 3,08] OR=5,48 [2,99; 10,79]#	<0,05 <0,001#	3 [2; 5]
Wysypka		104 (45)	11 (11)	4,05 [2,35; 7,24]	<0,05	2 [2; 4]
Nudności		77 (33)	16 (16)	2,06 [1,30; 3,38]	<0,05	5 [3; 14]
Nadciśnienie		73 (32)	5 (5)	6,26 [2,74; 14,79]	<0,05	3 [2; 5]
Zmęczenie		55 (24)	23 (23)	1,02 [0,68; 1,58]	>0,05	-
Ból głowy		59 (26)	9 (9)	2,81 [1,50; 5,44]	<0,05	6 [4; 13]
Zmniejszenie apetytu		49 (21)	12 (12)	1,75 [0,997; 3,15]	>0,05	-
Trądzik		46 (20)	5 (5)	3,94 [1,69; 9,47]	<0,05	6 [4; 13]
Oslabienie		34 (14)	11 (11)	1,32 [0,72; 2,51]	>0,05	-

Cometriq® (kabozantynib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy. Analiza Kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana wandetanib n (%) N=231	Grupa kontrolna placebo n (%) N=99	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
Wymioty		34 (14)	7 (7)	2,08 [0,99; 4,50]	>0,05	-
Ból pleców		21 (9)	20 (20)	0,45 [0,26; 0,79]	<0,05	NNT=9 [5; 33]
Suchość skóry		35 (15)	5 (5)	3,00 [1,27; 7,30]	<0,05	10 [7; 36]
Bezsenna		30 (13)	10 (10)	1,29 [0,67; 2,52]	>0,05	-
Ból brzucha		33 (14)	5 (5)	2,83 [1,19; 6,90]	<0,05	10 [6; 49]
Trądzikowe zapalenie skóry		35 (15)	2 (2)	7,50 [2,07; 28,01]	<0,05	7 [5; 14]
Kaszel		25 (10)	10 (10)	1,07 [0,55; 2,14]	>0,05	-
Zapalenie nosogardzieli		26 (11)	9 (9)	1,24 [0,62; 2,53]	>0,05	-
Wydłużenie odstępu QT w zapisie elektrokardiograficznym**		33 (14)	1 (1)	14,14 [2,54; 81,47]	<0,05	7 [5; 12]
Zmniejszenie masy ciała		24 (10)	9 (9)	1,14 [0,57; 2,36]	>0,05	-
Działania niepożądane ≥3 stopnia raportowane u ≥2% pacjentów w którejkolwiek z grup						
Biegunka		25 (11)	2 (2)	5,36 [1,46; 20,26]	<0,05	11 [7; 33]
Nadciśnienie		20 (9)	0 (0)	Peto OR=4,55 [1,70; 12,20]	<0,05	11 [7; 20]
Wydłużenie odstępu QT w zapisie elektrokardiograficznym**		18 (8)	1 (1)	7,71 [1,36; 45,21]	<0,05	14 [8; 54]
Zmęczenie		13 (6)	1 (1)	5,57 [0,96; 33,12]	>0,05	-
Zmniejszenie apetytu	[17]	9 (4)	0 (0)	Peto OR=4,32 [1,02; 18,31]	<0,05	25 [13; 942]
Wysypka		8 (4)	1 (1)	3,43 [0,57; 21,03]	>0,05	-
Oslabienie		6 (3)	1 (1)	2,57 [0,42; 16,19]	>0,05	-
Duszności		3 (1)	3 (3)	0,43 [0,10; 1,84]	>0,05	-
Ból pleców		1 (0,4)	3 (3)	0,14 [0,02; 0,99]	<0,05	NNT=39 [13; 5581]
Omdlenia		0 (0)	2 (2)	Peto OR=0,04 [0,002; 0,73]	<0,05	NNT=50 [15; 281]

Grupa badana: dawka leku wandetanib wynosiła 300 mg raz na dobę. Okres obserwacji: mediana 24 miesiące. *wartości obliczone przez Autorów Analizy Klinicznej. # wartości podane w publikacjach referencyjnych. **definiowany zgodnie z *National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events*.

W populacji dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy **zastosowanie wandetanibu prowadziło do istotnego statystycznie ($p < 0,05$) zmniejszenia prawdopodobieństwa wystąpienia: bólu pleców w jakimkolwiek stopniu nasilenia oraz w stopniu nasilenia ≥ 3 , jak również omdleń w stopniu nasilenia ≥ 3 , w porównaniu ze stosowaniem placebo**. Obserwowano natomiast istotne statystycznie ($p < 0,05$) **zwiększenie ryzyka przerwania leczenia w fazie randomizowanej z powodu działań niepożądanych, wystąpienia działań niepożądanych ogółem i ciężkich działań niepożądanych, jak również wystąpienia następujących działań niepożądanych bez względu na stopień nasilenia: biegunka, wysypka, nudności, nadciśnienie, ból głowy, trądzik, suchość skóry, ból brzucha, trądzikowe zapalenie skóry, wydłużenie odstępu QT w zapisie elektrokardiograficznym, oraz następujących działań niepożądanych w stopniu nasilenia ≥ 3 : biegunka, nadciśnienie, wydłużenie odstępu QT w zapisie elektrokardiograficznym i zmniejszenie apetytu, w wyniku zastosowania wandetanibu względem placebo** [17], [23].

Pomiędzy analizowanymi grupami nie obserwowano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w odniesieniu do następujących działań niepożądanych bez względu na stopień nasilenia: zmęczenie, zmniejszenie apetytu, osłabienie, wymioty, bezsenność, kaszel, zapalenie nosogardzieli, zmniejszenie masy ciała; jak również następujących działań niepożądanych w stopniu nasilenia ≥ 3 : zmęczenie, wysypka, osłabienie, duszności [17], [23].

Obliczone parametry NNT wskazują, że w okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 24 miesiące, w populacji dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy, zastosowanie wandetanibu zamiast placebo u:

- 9 pacjentów wiąże się z uniknięciem wystąpienia bólu pleców bez względu na stopień nasilenia u jednego pacjenta,
- 39 pacjentów wiąże się z uniknięciem wystąpienia bólu pleców w stopniu nasilenia ≥ 3 u jednego pacjenta,
- 50 pacjentów wiąże się z uniknięciem wystąpienia omdleń w stopniu nasilenia ≥ 3 u jednego pacjenta.

Obliczone parametry NNH wskazują, że w okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 24 miesiące, w populacji dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy, zastosowanie wandetanibu zamiast placebo u:

- 12 pacjentów wiąże się z wystąpieniem działań niepożądanych ogółem u jednego pacjenta,
- 6 pacjentów wiąże się z wystąpieniem ciężkich działań niepożądanych u jednego pacjenta,

- 2 pacjentów wiąże się z wystąpieniem wysypki bez względu na stopień nasilenia u jednego pacjenta,
- 3 pacjentów wiąże się z wystąpieniem: biegunki, nadciśnienia, bez względu na stopień nasilenia, u jednego pacjenta,
- 5 pacjentów wiąże się z wystąpieniem nudności bez względu na stopień nasilenia u jednego pacjenta,
- 6 pacjentów wiąże się z wystąpieniem: bólu głowy, trądziku, bez względu na stopień nasilenia, u jednego pacjenta,
- 7 pacjentów wiąże się z wystąpieniem: trądzikowego zapalenia skóry, wydłużenia odstępu QT w zapisie elektrokardiograficznym, bez względu na stopień nasilenia, u jednego pacjenta,
- 10 pacjentów wiąże się z wystąpieniem: suchości skóry, bólu brzucha, bez względu na stopień nasilenia, u jednego pacjenta,
- 11 pacjentów wiąże się z wystąpieniem: biegunki, nadciśnienia w stopniu nasilenia ≥ 3 , przerwania leczenia w fazie randomizowanej z powodu działań niepożądanych, u jednego pacjenta,
- 14 pacjentów wiąże się z wystąpieniem wydłużenia odstępu QT w zapisie elektrokardiograficznym w stopniu nasilenia ≥ 3 u jednego pacjenta,
- 25 pacjentów wiąże się ze zmniejszeniem apetytu w stopniu nasilenia ≥ 3 u jednego pacjenta.

Tabela 16. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) wandetanibu względem placebo w leczeniu nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy u dorosłych pacjentów – subpopulacja pacjentów z progresją choroby; badanie o akronimie ZETA.

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana wandetanib n (%) N=126	Grupa kontrolna placebo n (%) N=60	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNH [95% CI]*
Przerwanie leczenia w fazie randomizowanej z powodu działań niepożądanych	[23]	15 (11,9)	1 (1,7)	7,14 [1,27; 42,03]	<0,05	10 [6; 46]
Działania niepożądane (ogółem)		126 (100)	56 (94,9)	1,08 [1,02; 1,19] OR=15,67 [0,80; 308,48]#	<0,05 >0,05#	15 [7; 39]
Ciężkie działania niepożądane (ogółem)		40 (31,7)	10 (16,9)	1,90 [1,06; 3,58]	<0,05	7 [4; 66]

Grupa badana: dawka leku wandetanibu wynosiła 300 mg raz na dobę. Okres obserwacji: mediana 24 miesiące. *wartości obliczone przez Autorów Analizy Klinicznej. # wartości podane w publikacji referencyjnej. **definiowany zgodnie z *National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events*.

W subpopulacji dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy, u których udokumentowano wystąpienie progresji choroby przed włączeniem do badania, **zastosowanie wandetanibu prowadziło do istotnego statystycznie ($p < 0,05$) zwiększenia ryzyka przerwania leczenia w fazie randomizowanej z powodu**

działań niepożądanych, wystąpienia działań niepożądanych ogółem i ciężkich działań niepożądanych [23].

Obliczone parametry NNH wskazują, że w okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 24 miesiące, w subpopulacji dorosłych pacjentów z udokumentowaną progresją choroby przed włączeniem do badania, zastosowanie wandetanibu zamiast placebo u:

- 7 pacjentów wiąże się z wystąpieniem ciężkich działań niepożądanych u jednego pacjenta,
- 10 pacjentów wiąże się z przerwaniem leczenia w fazie randomizowanej z powodu działań niepożądanych u jednego pacjenta,
- 15 pacjentów wiąże się z wystąpieniem działań niepożądanych ogółem u jednego pacjenta.

5.2.3. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ KABOZANTYNIBU (PRODUKT LECZNICZY COMETRIQ®) W LECZENIU POSTĘPUJĄCEGO, NIEOPERACYJNEGO, MIEJSCOWO ZAAWANSOWANEGO LUB PRZERZUTOWEGO RAKA RDZENIASTEGO TARCZYCY U DOROSŁYCH PACJENTÓW W PORÓWNANIU DO WANDETANIBU – PORÓWNANIE POŚREDNIE

Uznano, że przeprowadzenie porównania pośredniego kabozantynibu względem wandetanibu na podstawie dwóch badań z randomizacją (o akronimach EXAM [1]–[16] i ZETA [17]–[23]) jest możliwe ze względu na:

- identyczną metodykę badań; jedyna różnica dotyczyła tego, że w badaniu o akronimie EXAM pacjenci z grupy placebo nie mogli przejść do grupy otrzymującej kabozantynib, natomiast w badaniu o akronimie ZETA wszyscy pacjenci, u których podczas fazy zamaskowanej wykazano progresję choroby mogli przejść do otwartej fazy badania, w której przyjmowali wandetanib. Ponieważ w badaniu o akronimie ZETA 52% pacjentów z grupy placebo po progresji choroby zdecydowało się przyjmować wandetanib i zgodnie z intencją ITT ich wyniki zostały uwzględnione w grupie placebo, uznano, że porównanie ich z wynikami skuteczności z badania o akronimie EXAM, w którym pacjenci z grupy placebo nie mogli przyjmować kabozantynibu jest nieuprawnione (analizę uzupełniono również o wyniki porównań pośrednich dla parametrów typu ang. *time to event* – przeżycie wolne od progresji choroby oraz przeżycie całkowite raportowane dla fazy podwójnie zamaskowanej i otwartej łącznie w badaniu o akronimie ZETA, patrz opis poniżej),
- populację włączoną do badań, która była zbliżona (różnica dotyczyła tego, że do badania o akronimie EXAM włączono pacjentów z postępującym rakiem rdzeniastym tarczycy, a w badaniu o akronimie ZETA choroba postępująca nie stanowiła kryterium włączenia do badania, ale u 56% pacjentów stwierdzono progresję choroby w momencie włączenia do badania),
- liczebności grupy badanej i kontrolnej, które w obydwu badaniach były bardzo zbliżone,

- identyczny sposób podawania leków (doustnie w postaci kapsułek/tabletek) raz na dobę, zastosowane dawkowanie było zgodne z zaleceniami zawartymi w ChPL Cometriq® [32] (kabozantynib) oraz Caprelsa® [93] (wandetanib),
- okres obserwacji, który w obydwu badaniach był stosunkowo długi, obydwa badania nadal nie są jednak zakończone,
- zbliżoną oceną w skali *Jadad*.

Szczegółowy opis ograniczeń przeprowadzonego porównania pośredniego opisany został w rozdziale 10.

W zakresie skuteczności możliwe było porównanie pośrednie kabozantynibu względem wandetanibu tylko w odniesieniu do punktów końcowych raportowanych jedynie dla fazy podwójnie zamaskowanej (a więc wyłączając wyniki pacjentów, którzy po progresji choroby otrzymywali wandetanib w fazie otwartej badania). Wyniki takie w badaniu o akronimie ZETA podano dla czasu przeżycia wolnego od progresji choroby, zdarzeń związanych z przeżyciem wolnym od progresji choroby ogółem oraz obiektywnej odpowiedzi na leczenie. Porównano wyniki oparte na ocenie Niezależnych Komitetów Rewizyjnych raportowane w badaniach o akronimie EXAM [1]–[16] i ZETA [17]–[23]. Dodatkowo, przedstawiono również wyniki porównania pośredniego dla punktów końcowych dotyczących przeżycia wolnego od progresji choroby oraz przeżycia całkowitego z uwzględnieniem wyników fazy otwartej w badaniu ZETA. Mediana okresu obserwacji wynosiła 13,9 miesiąca w badaniu o akronimie EXAM oraz 24 miesiące w badaniu o akronimie ZETA.

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki dla punktów końcowych takich jak: czas przeżycia wolny od progresji choroby, zdarzenia związane z przeżyciem wolnym od progresji choroby ogółem i obiektywna odpowiedź na leczenie, raportowane w fazie podwójnie zamaskowanej badań o akronimie EXAM i ZETA oraz czas przeżycia wolny od progresji choroby i czas przeżycia całkowitego dla fazy podwójnie zamaskowanej w badaniu o akronimie EXAM i fazy podwójnie zamaskowanej oraz otwartej łącznie w badaniu o akronimie ZETA.

Tabela 17. Czas przeżycia wolny od progresji choroby (punkt końcowy typu ang. *Time to Event*) – porównanie pośrednie kabozantynibu względem wandetanibu z zastosowaniem wspólnego komparatora (placebo) w leczeniu nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy u dorosłych pacjentów; badanie o akronimie EXAM [1] vs badanie o akronimie ZETA [17], faza podwójnie zamaskowana badań.

Czas przeżycia wolny od progresji choroby	Grupa badana kabozantynib [1]	Wspólny komparator		Grupa kontrolna Wandetanib [17]
		Placebo [1]	Placebo [17]	
HR [95% CI]	0,28 [0,19; 0,40]; p<0,001		0,27 [0,18; 0,41]; p<0,001	
	1,04 [0,60; 1,81]; >0,05			

Tabela 18. Zdarzenia związane z przeżyciem wolnym od progresji choroby ogółem (dychotomiczne punkty końcowe) – porównanie pośrednie kabozantynibu względem wandetanibu z zastosowaniem wspólnego komparatora (placebo) w leczeniu nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy u dorosłych pacjentów; badanie o akronimie EXAM [1] vs badanie o akronimie ZETA [17], [18]; faza podwójnie zamaskowana badań.

Punkt końcowy	Grupa badana kabozantynib [1]	Wspólny komparator		Grupa kontrolna wandetanib [17], [18]
		Placebo [1]	Placebo [17], [18]	
Zdarzenia związane z przeżyciem wolnym od progresji choroby ogółem, n/N (%)	79/219 (36,1)	60/111 (54,1)	59/100 (59)	64/231 (27,7)
RR [95% CI]	0,67 [0,52; 0,86]; <0,05		0,47 [0,36; 0,61]; <0,05	
	1,42 [0,99; 2,04]; >0,05			
Obiektywna odpowiedź na leczenie, n/N (%)	58/208 (27,9)	0/104 (0)	103/231 (44,6)	1/100 (1)
RB/Peto OR [95% CI]	Peto OR = 6,28 [3,43; 11,48]; <0,05		RB = 44,59 [8,14; 253,23]; <0,05	
	Peto OR = 0,84 [0,38; 1,83]; >0,05			

Przeprowadzone porównanie pośrednie nie wykazało heterogeniczności danych ($p > 0,1$ w teście Chi^2), jak również istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) pomiędzy zastosowaniem kabozantynibu i wandetanibu w odniesieniu do czasu przeżycia wolnego od progresji choroby, jak również zdarzeń związanych z przeżyciem wolnym od progresji choroby ogółem i obiektywnej odpowiedzi na leczenie raportowanych podczas fazy podwójnie zamaskowanej badań.

Tabela 19. Czas przeżycia wolny od progresji choroby oraz czas przeżycia całkowitego (punkty końcowe typu ang. *Time to Event*) – porównanie pośrednie kabozantynibu względem wandetanibu z zastosowaniem wspólnego komparatora (placebo) w leczeniu nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy u dorosłych pacjentów; badanie o akronimie EXAM [1] vs badanie o akronimie ZETA [17], [18]; faza podwójnie zamaskowana badania o akronimie EXAM vs faza podwójnie zamaskowana i otwarta łącznie badania o akronimie ZETA.

Punkt końcowy	Grupa badana kabozantynib [1]	Wspólny komparator		Grupa kontrolna wandetanib [17], [18]
		Placebo [1]	Placebo [17], [18]	
Czas przeżycia wolny od progresji choroby, podstawowa analiza, HR [95% CI]	0,28 [0,19; 0,40]; $p < 0,001$		0,46 [0,31; 0,69]; $p < 0,001$	
	0,61 [0,23; 1,59]; >0,05			
Czas przeżycia wolny od progresji choroby, analiza FDA, HR [95% CI]	0,28 [0,19; 0,40]; $p < 0,001$		0,35 [0,24; 0,53]; $p < 0,0001$	
	0,80 [0,46; 1,38]; >0,05			
Czas przeżycia całkowitego, podstawowa analiza,	0,98 [0,63; 1,52]; >0,05		0,89 [0,48; 1,65]; >0,05	
	1,10 [0,52; 2,35]; >0,05			

Cometriq® (kabozantynib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy. Analiza Kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	Grupa badana kabozantynib [1]	Wspólny komparator		Grupa kontrolna wandetanib [17], [18]
		Placebo [1]	Placebo [17], [18]	
HR [95% CI]				
Czas przeżycia całkowitego, zaktualizowana analiza FDA, HR [95% CI]*	0,82 [0,60; 1,14]; >0,05	0,89 [0,49; 1,63]; >0,05		
	0,92 [0,47; 1,82]; >0,05			

*dane z 15 czerwca 2012 roku.

Przeprowadzone porównanie pośrednie wykazało heterogeniczność danych ($p < 0,1$ w teście Chi²), jedynie w odniesieniu do czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w podstawowej analizie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby. Wykazano brak **istotnych statystycznie różnic** ($p > 0,05$) **między zastosowaniem kabozantynibu i wandetanibu w odniesieniu do czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w analizie podstawowej, jak i w analizie FDA, jak również czasu przeżycia całkowitego w analizie podstawowej, jak i w zaktualizowanej analizie FDA**, raportowanych podczas fazy podwójnie zamaskowanej badania o akronimie EXAM i fazy podwójnie zamaskowanej i otwartej łącznie badania o akronimie ZETA.

Należy podkreślić, że analiza czasu przeżycia wolnego od progresji choroby dla fazy randomizowanej badań oraz w analizie podstawowej uwzględniała zdarzenia progresji nie potwierdzone przez IRC wg kryteriów RECIST (ocena badacza nie potwierdzona przez IRC dotyczyła 51 pacjentów w obydwu grupach). Części pacjentów z niepotwierdzoną przez IRC progresją choroby (z decyzją negatywną, jak i bez decyzji IRC łącznie) podano lek (zgodnie z protokołem - pacjent nie czeka na ocenę IRC tylko wymaga dalszej terapii). Pacjenci ci w ramach analizy PFS dla fazy randomizowanej badań byli kwalifikowani jako chorzy z progresją choroby niezależnie od ostatecznej decyzji IRC (nawet jeśli była negatywna to uwzględniano ją jako progresję).

W odniesieniu do porównania pośredniego w zakresie przeżycia całkowitego należy podkreślić brak zbalansowania ryzyka progresji choroby (podobne ryzyko w prawie 2-krotnie krótszym okresie obserwacji) w badaniu o akronimie EXAM. Z tego względu ocena przeżycia całkowitego dotyczy szerszego wykorzystania kolejnych rzutów leczenia przeciwnowotworowego.

5.2.4. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA KABOZANTYNIBU (PRODUKT LECZNICZY COMETRIQ®) W LECZENIU POSTĘPUJĄCEGO, NIEOPERACYJNEGO, MIEJSCOWO ZAAWANSOWANEGO LUB PRZERZUTOWEGO RAKA RDZENIASTEGO TARCZYCY U DOROSŁYCH PACJENTÓW W PORÓWNANIU DO WANDETANIBU – PORÓWNANIE POŚREDNIE

W zakresie profilu bezpieczeństwa możliwe było porównanie pośrednie kabozantynibu względem wandetanibu w odniesieniu do poszczególnych działań niepożądanych z uwzględnieniem stopnia ich nasilenia, raportowanych w badaniach o akronimach EXAM i ZETA, jak również w odniesieniu do ryzyka przerwania leczenia w fazie randomizowanej z powodu działań niepożądanych. Mediana okresu obserwacji wynosiła 13,9 miesiąca w badaniu o akronimie EXAM oraz 24 miesiące w badaniu o akronimie ZETA.

Tabela 20. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) – porównanie pośrednie kabozantynibu względem wandetanibu z zastosowaniem wspólnego komparatora (placebo) w leczeniu nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy u dorosłych pacjentów; badanie o akronimie EXAM [1] vs badanie o akronimie ZETA [17], [23].

Punkt końcowy	Grupa badana kabozantynib [1] N=214	Wspólny komparator		Grupa kontrolna wandetanib [17], [23] N=231
		Placebo [1] N=109	Placebo [17], [23] N=99	
Przerwanie leczenia w fazie randomizowanej z powodu działań niepożądanych [1] vs [17]				
N (%)	35 (16,4)	9 (8,3)	3 (3)	28 (12)
RR [95% CI]; p	1,98 [1,01; 3,95]; <0,05		4,00 [1,35; 12,24]; <0,05	
	0,50 [0,13; 1,93]; >0,05			
Działania niepożądane (ogółem) [1] vs [23]				
N (%)	214 (100)	103 (94,5)	90 (90,9)	230 (99,6)
RR [95% CI]; p	1,06 [1,02; 1,13]; <0,05		1,10 [1,04; 1,19]; <0,05	
	0,97 [0,89; 1,05]; >0,05			
Ciężkie działania niepożądane [1] vs [23]				
N (%)	90 (42,1)	25 (22,9)	13 (13,1)	71 (30,7)
RR [95% CI]; p	1,83 [1,28; 2,70]; <0,05		2,34 [1,39; 4,05]; <0,05	
	0,78 [0,40; 1,52]; >0,05			
Biegunka bez względu na stopień nasilenia [1] vs [17]				
N (%)	135 (63,1)	36 (33,0)	26 (26)	130 (56)
RR [95% CI]; p	1,91 [1,46; 2,57]; <0,05		2,14 [1,54; 3,08]; <0,05	
	0,89 [0,57; 1,40]; >0,05			
Wysypka bez względu na stopień nasilenia [1] vs [17]				
N (%)	41 (19,2)	11 (10,1)	11 (11)	104 (45)
RR [95% CI]; p	1,90 [1,04; 3,54]; <0,05		4,05 [2,35; 7,24]; <0,05	
	0,47 [0,20; 1,09]; >0,05			

Cometriq® (kabozantynib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy. Analiza Kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	Grupa badana kabozantynib [1] N=214	Wspólny komparator		Grupa kontrolna wandetanib [17], [23] N=231
		Placebo [1] N=109	Placebo [17], [23] N=99	
Nudności bez względu na stopień nasilenia [1] vs [17]				
N (%)	92 (43,0)	23 (21,1)	16 (16)	77 (33)
RR [95% CI]; p	2,04 [1,40; 3,05]; <0,05		2,06 [1,30; 3,38]; <0,05	
	0,99 [0,53; 1,84]; >0,05			
Nadciśnienie bez względu na stopień nasilenia [1] vs [17]				
N (%)	70 (32,7)	5 (4,6)	5 (5)	73 (32)
RR [95% CI]; p	7,13 [3,11; 16,88]; <0,05		6,26 [2,74; 14,79]; <0,05	
	1,14 [0,33; 3,93]; >0,05			
Zmęczenie bez względu na stopień nasilenia [1] vs [17]				
N (%)	87 (40,7)	31 (28,4)	23 (23)	55 (24)
RR [95% CI]; p	1,43 [1,03; 2,02]; <0,05		1,02 [0,68; 1,58]; >0,05	
	1,39 [0,81; 2,40]; >0,05			
Ból głowy bez względu na stopień nasilenia [1] vs [17]				
N (%)	39 (18,2)	9 (8,3)	9 (9)	59 (26)
RR [95% CI]; p	2,21 [1,14; 4,37]; <0,05		2,81 [1,50; 5,44]; <0,05	
	0,79 [0,30; 2,04]; >0,05			
Zmniejszenie apetytu bez względu na stopień nasilenia [1] vs [17]				
N (%)	98 (45,8)	17 (15,6)	12 (12)	49 (21)
RR [95% CI]; p	2,94 [1,89; 4,69]; <0,05		1,75 [1,00; 3,15]; >0,05	
	1,68 [0,80; 3,53]; >0,05			
Oslabienie bez względu na stopień nasilenia [1] vs [17]				
N (%)	45 (21,0)	16 (14,7)	11 (11)	34 (14)
RR [95% CI]; p	1,43 [0,86; 2,42]; >0,05		1,32 [0,72; 2,51]; >0,05	
	1,08 [0,47; 2,47]; >0,05			
Wymioty bez względu na stopień nasilenia [1] vs [17]				
N (%)	52 (24,3)	2 (1,8)	7 (7)	34 (14)
RR [95% CI]; p	13,24 [3,70; 48,95]; <0,05		2,08 [0,99; 4,50]; >0,05	
	6,36 [1,29; 31,39]; <0,05			
Ból pleców bez względu na stopień nasilenia [1] vs [17]				
N (%)	32 (15,0)	12 (11,0)	20 (20)	21 (9)
RR [95% CI]; p	1,36 [0,74; 2,53]; >0,05		0,45 [0,26; 0,79]; <0,05	
	3,02 [1,30; 7,00]; <0,05			
Suchość skóry bez względu na stopień nasilenia [1] vs [17]				
N (%)	41 (19,2)	3 (2,8)	5 (5)	35 (15)
RR [95% CI]; p	6,96 [2,38; 20,96]; <0,05		3,00 [1,27; 7,30]; <0,05	
	2,32 [0,54; 10,03]; >0,05			
Bezsenna bez względu na stopień nasilenia [1] vs [17]				
N (%)	23 (10,7)	7 (6,4)	10 (10)	30 (13)
RR [95% CI]; p	1,67 [0,77; 3,73]; >0,05		1,29 [0,67; 2,52]; >0,05	
	1,30 [0,45; 3,75]; >0,05			

5.2. Analiza efektywności klinicznej kabozantynibu (produkt leczniczy Cometriq®) w leczeniu postępującego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy u dorosłych pacjentów w porównaniu wandetanibu - porównanie pośrednie



Punkt końcowy	Grupa badana kabozantynib [1] N=214	Wspólny komparator		Grupa kontrolna wandetanib [17], [23] N=231
		Placebo [1] N=109	Placebo [17], [23] N=99	
Ból brzucha bez względu na stopień nasilenia [1] vs [17]				
N (%)	36 (16,8)	7 (6,4)	5 (5)	33 (14)
RR [95% CI]; p	2,62 [1,25; 5,64]; <0,05		2,83 [1,19; 6,90]; <0,05	
	0,93 [0,28; 3,06]; >0,05			
Kaszel bez względu na stopień nasilenia [1] vs [17]				
N (%)	26 (12,1)	14 (12,8)	10 (10)	25 (10)
RR [95% CI]; p	0,95 [0,52; 1,73]; >0,05		1,07 [0,55; 2,14]; >0,05	
	0,88 [0,35; 2,22]; >0,05			
Zmniejszenie masy ciała bez względu na stopień nasilenia [1] vs [17]				
N (%)	102 (47,7)	11 (10,1)	9 (9)	24 (10)
RR [95% CI]; p	4,72 [2,72; 8,45]; <0,05		1,14 [0,57; 2,36]; >0,05	
	4,13 [1,63; 10,48]; <0,05			
Biegunka o nasileniu ≥3 stopnia [1] vs [17]				
N (%)	34 (15,9)	2 (1,8)	2 (2)	25 (11)
RR [95% CI]; p	8,66 [2,39; 32,37]; <0,05		5,36 [1,46; 20,26]; <0,05	
	1,62 [0,22; 11,94]; >0,05			
Nadciśnienie o nasileniu ≥3 stopnia [1] vs [17]				
N (%)	18 (8,4)	1 (0,9)	0 (0)	20 (9)
RR/Peto OR [95% CI]; p	RR=9,17 [1,61; 53,72]; <0,05		Peto OR=4,55 [1,70; 12,20]; <0,05	
	Peto OR=0,85 [0,21; 3,39]; >0,05			
Zmęczenie o nasileniu ≥3 stopnia [1] vs [17]				
N (%)	20 (9,3)	3 (2,8)	1 (1)	13 (6)
RR [95% CI]; p	3,40 [1,12; 10,60]; <0,05		5,57 [0,96; 33,12]; >0,05	
	0,61 [0,06; 6,36]; >0,05			
Zmniejszenie apetytu o nasileniu ≥3 stopnia [1] vs [17]				
N (%)	10 (4,7)	1 (0,9)	0 (0)	9 (4)
RR/Peto OR [95% CI]; p	RR=5,09 [0,86; 30,74]; >0,05		Peto OR=4,32 [1,02; 18,31]; <0,05	
	Peto OR=0,72 [0,11; 4,93]; >0,05			
Wysypka o nasileniu ≥3 stopnia [1] vs [17]				
N (%)	2 (0,9)	0 (0)	1 (1)	8 (4)
RR/Peto OR [95% CI]; p	Peto OR=4,55 [0,24; 85,59]; >0,05		RR=3,43 [0,57; 21,03]; >0,05	
	Peto OR=1,81 [0,07; 47,63]; >0,05			
Oslabienie o nasileniu ≥3 stopnia [1] vs [17]				
N (%)	12 (5,6)	2 (1,8)	1 (1)	6 (3)
RR [95% CI]; p	3,06 [0,79; 12,10]; >0,05		2,57 [0,42; 16,19]; >0,05	
	1,19 [0,09; 15,56]; >0,05			
Duszności o nasileniu ≥3 stopnia [1] vs [17]				
N (%)	5 (2,3)	11 (10,1)	3 (3)	3 (1)
RR [95% CI]; p	0,23 [0,09; 0,62]; <0,05		0,43 [0,10; 1,84]; >0,05	

Punkt końcowy	Grupa badana kabozantynib [1] N=214	Wspólny komparator		Grupa kontrolna wandetanib [17], [23] N=231
		Placebo [1] N=109	Placebo [17], [23] N=99	
	0,54 [0,08; 3,57]; >0,05			
Ból pleców o nasileniu ≥ 3 stopnia [1] vs [17]				
N (%)	5 (2,3)	1 (0,9)	3 (3)	1 (0,4)
RR [95% CI]; p	2,55 [0,40; 16,37]; >0,05		0,14 [0,02; 0,99]; <0,05	
	17,83 [0,80; 396,58]; >0,05			

Przeprowadzona analiza wykazała heterogeniczność danych ($p < 0,1$ w teście Chi^2) w odniesieniu do analizy takich punktów końcowych jak: wysypka, wymioty, ból pleców oraz zmniejszenie masy ciała bez względu na stopień nasilenia. **Porównanie pośrednie wykazało istotne statystycznie ($p < 0,05$) zwiększenie ryzyka wystąpienia wymiotów, bólu pleców oraz zmniejszenia masy ciała bez względu na stopień nasilenia, w wyniku zastosowania kabozantynibu w porównaniu do wandetanibu.**

W porównaniu pośrednim nie obserwowano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic pomiędzy profilem bezpieczeństwa kabozantynibu i wandetanibu w odniesieniu do następujących działań niepożądanych występujących bez względu na stopień nasilenia: biegunka, wysypka, nudności, nadciśnienie, zmęczenie, ból głowy, zmniejszenie apetytu, osłabienie, suchość skóry, bezsenność, ból brzucha, kaszel, oraz następujących działań niepożądanych występujących w stopniu nasilenia ≥ 3 : biegunka, nadciśnienie, zmęczenie, zmniejszenie apetytu, wysypka, osłabienie, duszności, ból pleców, jak również przerwania leczenia w fazie randomizowanej z powodu działań niepożądanych, działań niepożądanych (ogółem) i ciężkich działań niepożądanych.

6. BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

6.1. WSTĘP DO OMÓWIENIA BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 1 badanie kliniczne o niższej wiarygodności (badanie bez randomizacji, I fazy, bez grupy kontrolnej), dotyczące zastosowania kabozantynibu w leczeniu pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy [24]–[31].

Charakterystyka oraz najważniejsze wyniki i wnioski z ww. badania o niższej wiarygodności znajdują się w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdz. 14.7). Podsumowanie analizy wyników i wniosków z badania o niższej wiarygodności zostało omówione poniżej.

6.2. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

Wyniki i wnioski z uwzględnionego w ramach niniejszej analizy klinicznej badania o niższej wiarygodności Kurzrock i wsp. 2011 potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo stosowania kabozantynibu w leczeniu pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy [24]–[31]. W analizowanej populacji kabozantynib prowadził do uzyskania częściowej odpowiedzi na leczenie u 29% pacjentów, natomiast stabilizację choroby utrzymującą się ≥ 6 miesięcy obserwowano u 41% chorych, a zmniejszenie sumy rozmiarów guza w porównaniu z wartością początkową u 49% pacjentów. Trzy z 10 raportowanych częściowych odpowiedzi na leczenie obserwowano u pacjentów, u których wcześniejsze stosowanie inhibitorów kinaz tyrozynowych (m. in. wandetanibu) okazało się nieskuteczne [24], [25]. Pięciu z 37 początkowo włączonych do badania pacjentów z kontrolą choroby było nadal leczonych w okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 55 miesięcy (zakres: 53–73 miesiące), u 4 z tych chorych wykazano częściową odpowiedź na leczenie, a u jednego stabilizację choroby. Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych występujących podczas stosowania kabozantynibu należały: biegunka, zmęczenie, zmniejszenie apetytu, nudności, erytrodystezja dłoniowo-podeszwowa, wymioty. Obserwowano również zwiększenie aktywności AST, ALT, lipazy i amylazy. W okresie obserwacji, którego mediana wynosiła co najmniej 52 miesiące, raportowano następujące przyczyny redukcji dawki kabozantynibu: biegunka, erytrodystezja dłoniowo-podeszwowa/wysypka, zapalenie błon śluzowych/jamy ustnej, jadłowstręt, nudności i wymioty [25].

Podsumowując, wyniki badania Kurzrock i wsp. 2011 [24]–[31] wskazują, że leczenie kabozantynibem prowadzi do uzyskania długotrwałej kontroli choroby u pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy, a profil bezpieczeństwa terapii jest akceptowalny. Lek stanowi nową opcję terapeutyczną u pacjentów z agresywnym, przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy.

7. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

W celu uzupełnienia oceny profilu bezpieczeństwa stosowania kabozantynibu (produkt leczniczy Cometriq®), przedstawiono wyniki dotyczące występowania działań niepożądanych, zamieszczone w innych doniesieniach naukowych.

Cometriq® (kabozantynib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy. Analiza Kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Ponadto, w celu szerszego określenia profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego Cometriq®, w niniejszym opracowaniu przedstawiono również dane z raportów o działaniach niepożądanych, zbieranych i publikowanych przez:

- Europejską Agencję ds. Leków (EMA),
- Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA),
- *Health Canada*,
- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*,
- *Thompson Micromedex*®.

7.1. DANE Z CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO I RAPORTÓW O DZIAŁANIACH NIEPOŻĄDANYCH

Charakterystyka Produktu Leczniczego Cometriq® [32], [37]

Najczęściej występującymi ciężkimi działaniami niepożądanymi związanymi z kabozantynibem są zapalenie płuc, zapalenie błon śluzowych, hipokalcemia, utrudnione połykanie, odwodnienie, zator tętnicy płucnej oraz nadciśnienie. Najczęstsze działania niepożądane o różnych stopniach nasilenia (występujące u co najmniej 20% pacjentów) obejmowały biegunkę, erytrodyzestezię dłoniowo-podeszwową, zmniejszenie masy ciała, zmniejszenie łaknienia, nudności, zmęczenie, zaburzenie smaku, zmiany koloru włosów, nadciśnienie, zapalenie jamy ustnej, zaparcie, wymioty, zapalenie błon śluzowych, osłabienie oraz dysfonię. Najczęściej występujące nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych obejmowały zwiększenie aktywności aminotransferazy aspartamowej (AspAT), zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT), zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej (ALP), limfopenię, hipokalcemię, neutropenię, trombocytopenię, hipofosfatemię, hypoalbuminemię oraz hiperbilirubinemię [32].

Profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Cometriq® przedstawiony został w poniższej tabeli. Działania niepożądane uporządkowano zgodnie z przyjętym w MedDRA układem grup układowo-narządowych oraz częstości występowania. Częstość występowania odnosi się do wszystkich stopni i zdefiniowana jest następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$). W obrębie każdej grupy częstości występowania, działania niepożądane uporządkowano według malejącego nasilenia [32].

Tabela 21. Działania niepożądane raportowana podczas stosowania kabozantynibu [32].

Klasa Układowo-narządowa	Częstość występowania		
	Bardzo często	Często	Niezbyt często
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	-	ropień (w tym trzewny, skórny, nazębny),	grzybnik kropidlakowaty

Klasa Układowo-narządowa	Częstość występowania		
	Bardzo często	Często	Niezbyt często
		zapalenie płuc, zapalenie mieszków włosowych, zakażenie grzybicze (w tym skórne, jamy ustnej, genitaliów)	
Zaburzenia endokrynologiczne	-	niedoczynność tarczycy	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	zmniejszone łaknienie, hipokalcemia, hipofosfatemia, hiperbilirubinemia, hipoalbuminemia	odwodnienie	-
Zaburzenia psychiczne	-	lęk, depresja, stan splątania	nieprawidłowe sny, delirium
Zaburzenia układu nerwowego	zaburzenia smaku, ból głowy, zawroty głowy	neuropatia obwodowa parestezje, brak smaku, drżenie	ataksja, zaburzenia uwagi, encefalopatia wątrobowa, utrata świadomości, zaburzenie mowy, przemijający napad niedokrwienny, zespół odwracalnej tylnej encefalopatii
Zaburzenia oka	-	nieostre widzenie	zaćma, zapalenie spojówki
Zaburzenia ucha i błędnika	-	ból ucha, szumy uszne	niedosłuch
Zaburzenia serca	-	migotanie przedsionków	dusznica bolesna, częstoskurcz nadkomorowy
Zaburzenia naczyniowe	nadciśnienie	niedociśnienie, zakrzepica żylna, bladość, zimne kończyny	zakrzepica tętnicza
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	dysfonia, ból części ustnej gardła	przetoka inna niż żołądkowo-jelitowa (w tym tchawicy, odma śródpiersia, tchawiczo-przełykowa), zator tętnicy płucnej, krwotok z dróg oddechowych (w tym z płuc, oskrzeli, tchawicy), zachyłkowe zapalenie płuc	niedodma, obrzęk gardła, zapalenie płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka, nudności, zapalenie jamy ustnej, zaparcie, wymioty, ból brzucha, zaburzenia połykania, niestrawność, glossodynia	perforacja żołądkowo-jelitowa, krwotok w obrębie żołądka i jelit, zapalenie trzustki,	przetoka żołądkowo-jelitowa, zapalenie przełyku

Cometriq® (kabozantynib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy. Analiza Kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Klasa Układowo-narządowa	Częstość występowania		
	Bardzo często	Często	Niezbyt często
		hemoroidy, szczelina odbytu, zapalenie odbytu, zapalenie warg	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	-	kamica żółciowa	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	erytrodyzastezja dłoniowo-podeszwowa, zmiana koloru włosów, wysypka, sucha skóra, łysienie, rumień	hiperkeratoza, trądzik, pęcherzyki skórne, nieprawidłowy przyrost owłosienia, łuszczenie skóry, hipopigmentacja	owrzodzenie skóry, teleangiektazja
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	ból stawów, skurcze mięśni	mięśniowo-szkieletowy ból w klatce piersiowej, martwica kości szczęki	rozpad mięśni prążkowanych
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	-	białkomocz, utrudnione oddawanie moczu, krwimocz	ostra niewydolność nerek
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	-	-	brak miesiączki, krwotok z pochwy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	zmęczenie, zapalenie błon śluzowych, osłabienie	utrudnione gojenie ran, dreszcze, obrzęk twarzy	torbiel, ból twarzy, obrzęk miejscowy
Badania diagnostyczne	zmniejszenie masy ciała, zwiększenie aktywności ALAT, AspAT i ALP w surowicy, podwyższony poziom LDH we krwi, podwyższony poziom TSH we krwi, limfopenia, neutropenia, trombocytopenia	podwyższony poziom kreatyniny we krwi, zwiększenie aktywności fosfokinazy we krwi, obniżona liczba neutrofilii	skrócenie częściowego czasu tromboloplastyny po aktywacji, zwiększona liczba eozynofili, zwiększona liczba płytek

Opis wybranych działań niepożądanych

Po pierwszej dawce, podwyższone stężenie hormonu tyreotropowego obserwowano u 57% pacjentów przyjmujących kabozantynib w porównaniu z 19% pacjentów przyjmujących placebo (niezależnie od wartości wyjściowych). U 92% pacjentów w grupie otrzymującej kabozantynib przeszło wcześniej zabieg usunięcia tarczycy, a 89% otrzymywało hormony tarczycy w okresie przed przyjęciem pierwszej dawki [32].

W kontrolowanym badaniu klinicznym z udziałem pacjentów onkologicznych, obserwowano zwiększenie skorygowanego odstępu QT wg wzoru Friderica (QTcF) o 10-15 ms w dniu 29. (ale nie w dniu 1.) po rozpoczęciu leczenia kabozantynibem (w dawce 140 mg raz na dobę). Efekt ten nie wiązał się ze zmianą morfologii załamków EKG lub nowymi rytmami. U żadnego z pacjentów leczonych kabozantynibem nie odnotowano QTcF >500 ms [32].

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Perforacje, przetoki i ropnie wewnątrzbrzuszne

U pacjentów leczonych kabozantynibem obserwowano wystąpienie ciężkich perforacji i przetok żołądkowo-jelitowych, czasem śmiertelnych, oraz ropni wewnątrzbrzusznych. Perforacje żołądkowo-jelitowe oraz ropnie wewnątrzbrzuszne mogą występować u około 3 na 100 pacjentów przyjmujących kabozantynib. Przetoki obserwowane są u mniej niż 1 na 100 pacjentów [35]. Pacjenci, którzy niedawno poddawani byli radioterapii, pacjenci z zapalną chorobą jelit (np. chorobą Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejącym zapaleniem okrężnicy, zapaleniem otrzewnej, lub zapaleniem uchyłka), pacjenci z nowotworowym naciekiem tchawicy, oskrzeli lub przełyku lub z powikłaniami po zabiegu chirurgicznym w obrębie żołądka i jelit (szczególnie związanymi z opóźnionym lub niepełnym wygojeniem), lub z powikłaniami w wyniku poprzedniej radioterapii obejmującej jamę klatki piersiowej (w tym śródpiersie), powinni zostać poddani dokładnej ocenie przed rozpoczęciem leczenia kabozantynibem, a następnie powinni być ściśle monitorowani w celu wykrycia objawów perforacji i przetok. Jeśli po rozpoczęciu leczenia wystąpi zapalenie śluzówki, należy we właściwy sposób wykluczyć przetokę inną niż żołądkowo-jelitową. Należy przerwać leczenie kabozantynibem u pacjentów, u których wystąpi perforacja żołądkowo-jelitowa, przetoka żołądkowo-jelitowa lub przetoka o innej lokalizacji [32].

Perforacje i przetoki przewodu pokarmowego raportowano u 3% i 1% pacjentów leczonych z zastosowaniem Cometriq®. Wszystkie przypadki były ciężkie, a jeden przypadek przetoki był śmiertelny (<1%). Przetoki inne niż przetoki przewodu pokarmowego, w tym przetoki tchawicy/przełyku, raportowano u 4% pacjentów leczonych z zastosowaniem Cometriq®. Dwa przypadki były śmiertelne (1%) [37].

Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

U pacjentów leczonych kabozantynibem obserwowano żylnie i tętnicze zaburzenia zakrzepowo – zatorowe. Poważne zdarzenia zakrzepowe (żylnie lub tętnicze) mogą występować u około 3 na 100 pacjentów przyjmujących kabozantynib [35]. Należy zachować ostrożność stosując kabozantynib u pacjentów narażonych na ryzyko takich zdarzeń lub pacjentów z takimi zdarzeniami w wywiadzie. Należy zaprzestać stosowania kabozantynibu u pacjentów, u których wystąpi ostry zawał mięśnia sercowego lub inne klinicznie istotne tętnicze powikłanie zakrzepowo-zatorowe [32].

Zdarzenia dotyczące zakrzepicy żylniej i tętniczej były obserwowane częściej u pacjentów przyjmujących Cometriq® niż placebo (6% vs 3%; 2% vs 0%; odpowiednio) [37].

Krwotok

U pacjentów leczonych kabozantynibem obserwowano przypadki krwotoku. Poważne lub zagrażające życiu krwotoki mogą występować u około 3 na 100 pacjentów przyjmujących kabozantynib [35]. Przed podjęciem leczenia kabozantynibem należy poddać dokładnej ocenie tych pacjentów, u których stwierdza się nowotworowe zajęcie tchawicy lub oskrzeli lub występujące uprzednio krwiopłucie w wywiadzie. Nie należy podawać kabozantynibu pacjentom z ciężkim krwotokiem lub niedawnym krwiopłuciem [32].

Ciężkie, a czasem śmiertelne, przypadki krwotoku wystąpiły u pacjentów leczonych z zastosowaniem Cometriq®. Częstość występowania krwotoków ≥ 3 stopnia nasilenia była większa u pacjentów leczonych z zastosowaniem Cometriq® w porównaniu do chorych otrzymujących placebo (3% vs 1%) [37].

Powikłania związane z ranami

U pacjentów leczonych kabozantynibem obserwowano powikłania związane z ranami. Powikłania związane z ranami mogą występować u około 1 na 100 pacjentów przyjmujących kabozantynib [35]. O ile to możliwe, leczenie kabozantynibem należy przerwać co najmniej 28 dni przed planowanym zabiegiem chirurgicznym. Decyzja o ponownym podjęciu leczenia kabozantynibem po zabiegu chirurgicznym należy podjąć w oparciu o kliniczną ocenę stopnia gojenia się ran. Należy przerwać leczenie kabozantynibem u pacjentów z powikłaniami gojenia się ran, które wymagają interwencji lekarskiej [32], [37].

Nadciśnienie

U pacjentów leczonych kabozantynibem obserwowano przypadki nadciśnienia. Nadciśnienie może występować u około 28 na 100 pacjentów przyjmujących kabozantynib [35]. Wszyscy pacjenci powinni być monitorowani w celu wykrycia nadciśnienia oraz w miarę potrzeby leczeni w ramach standardowej terapii. W przypadku nadciśnienia, które utrzymuje się mimo zastosowania leków przeciwnadciśnieniowych, dawkę kabozantynibu należy zredukować. Należy przerwać leczenie kabozantynibem, jeśli nadciśnienie ma charakter ciężki i utrzymuje się, mimo zastosowanego leczenia przeciwnadciśnieniowego oraz redukcji dawki kabozantynibu. Należy przerwać leczenie kabozantynibem w przypadku wystąpienia przełomu nadciśnieniowego [32].

Podczas stosowania preparatu Cometriq® u 61% pacjentów obserwowano wzrost częstości występowania nadciśnienia w stopniu 1 lub 2 w porównaniu do 30% chorych otrzymujących placebo w randomizowanym badaniu klinicznym [37].

Martwica kości

U pacjentów leczonych kabozantynibem obserwowano przypadki martwicy kości szczęki (u około 1 na 100 pacjentów przyjmujących kabozantynib) [35]. Przed rozpoczęciem leczenia kabozantynibem oraz okresowo w trakcie terapii należy wykonywać badanie jamy ustnej. Pacjentom należy również wydać odpowiednie zalecenia dotyczące higieny jamy ustnej. W przypadku inwazyjnych zabiegów chirurgicznych należy wstrzymać przyjmowanie kabozantynibu na 28 dni przed planowanym zabiegiem. Należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów otrzymujących leki związane z martwicą kości szczęki, takimi jak bifosfoniany. Należy przerwać leczenie kabozantynibem u pacjentów, u których wystąpi martwica kości szczęki [32].

Przypadki martwicy kości szczęki obserwowano u 1% pacjentów przyjmujących Cometriq®. Martwica kości szczęki może objawiać się bólem szczęki, zapaleniem szpiku, zapaleniem kości, erozją kości, zapaleniem zębów lub przyzębia, bólem zębów, owrzodzeniem dziąseł lub erozją dziąseł. Przewlekły ból lub powolne gojenie jamy ustnej lub szczęki po zabiegu stomatologicznym może być również przejawem martwicy kości szczęki [37].

Erytrodyzastezja dłoniowo-podeszwowa

U pacjentów leczonych kabozantynibem obserwowano przypadki erytrodyzastezji dłoniowo-podeszwowej. Jeśli przyjmie ona postać ciężką, należy rozważyć tymczasowe przerwanie leczenia kabozantynibem. Leczenie kabozantynibem w zredukowanej dawce można podjąć ponownie kiedy erytrodyzastezja dłoniowo-podeszwowa osiągnie 1. stopień ciężkości [32].

Przypadki erytrodyzastezji dłoniowo-podeszwowej odnotowano u 50% pacjentów leczonych kabozantynibem [35], u 13% chorych były one poważne (≥ 3 . stopnia nasilenia) [37].

Białkomocz

U pacjentów leczonych kabozantynibem obserwowano przypadki białkomoczu. W trakcie leczenia kabozantynibem należy regularnie monitorować zawartość białka w moczu. Należy przerwać leczenie kabozantynibem u pacjentów, u których wystąpi zespół nerczycowy [32].

Przypadki białkomoczu odnotowano u 2% pacjentów leczonych Cometriq® [35], w tym 1 przypadek zespołu nerczycowego, w porównaniu do braku takich działań niepożądanych w grupie chorych otrzymujących placebo [37].

Cometriq® (kabozantynib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy. Analiza Kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii

U pacjentów leczonych kabozantynibem obserwowano przypadki Zespołu Odwracalnej Tylnej Leukoencefalopatii znanej również jako Zespół Tylnej Odwracalnej Encefalopatii (u mniej niż 1 na 100 pacjentów przyjmujących kabozantynib) [35]. U pacjentów z Zespołem Odwracalnej Tylnej Leukoencefalopatii należy przerwać leczenie kabozantynibem [32].

Zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (RPLS) wystąpił u jednego pacjenta przyjmującego Cometriq® w badaniu klinicznym (<1%). Wystąpienia tego zespołu można się spodziewać u pacjentów z objawami drgawek, bólu głowy, zaburzeń widzenia, stanów splątania lub zmienionych funkcji umysłowych [37].

Wydłużenie odstępu QT

Należy zachować ostrożność stosując kabozantynib u pacjentów z wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie, pacjentów przyjmujących leki antyarytmiczne lub pacjentów z istotną w tym przypadku, istniejącą uprzednio chorobą serca, bradykardią lub zaburzeniami elektrolitowymi. Podczas stosowania kabozantynibu należy rozważyć okresowe, towarzyszące leczeniu badania EKG oraz elektrolitów (wapń, potas i magnez w surowicy). Należy zachować ostrożność stosując leczenie skojarzone z wykorzystaniem silnych inhibitorów izoenzymu CYP3A4, które mogą zwiększyć stężenie kabozantynibu w osoczu [32], [35].

Biegunka

Biegunka może występować u około 30 na 100 pacjentów przyjmujących kabozantynib [35].

Uszkodzenia nerek

Przypadki uszkodzenia nerek są rzadko obserwowane podczas terapii kabozantynibem [35].

Hepatotoksyczność

Przypadki hepatotoksyczności są rzadko obserwowane podczas terapii kabozantynibem [35].

Induktory i inhibitory izoenzymu CYP3A4

Kabozantynib jest substratem CYP3A4. Równoczesne podawanie kabozantynibu z silnym inhibitorem CYP3A4, ketokonazolem, skutkowało zwiększeniem ekspozycji na kabozantynib w osoczu. Należy zachować ostrożność podając kabozantynib ze środkami, które są silnymi inhibitorami CYP3A4. Równoczesne podawanie kabozantynibu z silnym induktorem CYP3A4, ryfampicyną, skutkowało obniżeniem ekspozycji na kabozantynib w osoczu. Stąd też należy unikać przewlekłego podawania środków, które są silnymi induktorami CYP3A4 [32].

Substraty glikoproteiny P

Kabozantynib był inhibitorem ($IC_{50}=7.0 \mu M$), ale nie substratem działania transportującego glikoproteiny P w dwukierunkowym układzie analitycznym z wykorzystaniem komórek MDR1-MDCK (psich komórek nerkowych Madin-Darby'ego z transfekowanym genem MDR1). Wynika stąd, że kabozantynib może posiadać potencjał zwiększania stężenia podanych równocześnie substratów glikoproteiny P w osoczu. Należy udzielić pacjentom informacji dotyczących przyjmowania substratów glikoproteiny P (np. feksofenadyny, aliskirenu, ambrisentanu, eteksylanu dabigatranu, digoksyny, kolchicyny, marawiroku, pozakonazolu, ranolazyny, saksagliptyny, sitagliptyny, talinololu, tolwaptanu) podczas leczenia kabozantynibem [32].

Inhibitory białka MRP2

Podanie inhibitorów MRP2 może spowodować zwiększenie stężenia kabozantynibu w osoczu. Z tego względu należy starannie rozważyć możliwość jednoczesnego stosowania inhibitorów MRP2 (np. cyklosporyny, efawirenzu, emtrycytabiny) [32].

Stosowanie kabozantynibu w specjalnych grupach pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie zaleca się określonej korekty dawki w przypadku stosowania kabozantynibu u osób w podeszłym wieku (≥ 65 lat). Niemniej, u osób w wieku 75 lat i starszych zaobserwowano tendencję do zwiększonej częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych [32].

Rasa

Doświadczenie związane ze stosowaniem kabozantynibu u pacjentów rasy innej niż kaukaska jest ograniczone [32].

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Należy zachować ostrożność stosując kabozantynib u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Nie zaleca się stosowania kabozantynibu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, ponieważ dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące stosowania go u takich pacjentów, a bezpieczeństwo i skuteczność stosowania leku w tej grupie pacjentów nie zostały określone [32].

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie zaleca się stosowania kabozantynibu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, ponieważ dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące stosowania go u pacjentów z zaburzeniami czynności

Cometriq® (kabozantynib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy. Analiza Kliniczna – przegląd systematyczny badań.



wątroby, a bezpieczeństwo i skuteczność stosowania leku w tej grupie pacjentów nie zostały określone [32].

Nie zaleca się stosowania Cometriq® u pacjentów z umiarkowanymi lub poważnymi zaburzeniami czynności wątroby [37].

Pacjenci z zaburzeniami czynności serca

Dostępne są jedynie ograniczone dane na temat stosowania leku u pacjentów z zaburzeniami czynności serca. Brak zaleceń dotyczących dawkowania [32].

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności kabozantynibu u dzieci w wieku <18. lat. Nie ma dostępnych danych [32].

Toksyczny wpływ na zarodek i płód

Cometriq® może powodować uszkodzenie płodu. Należy poinformować kobiety o potencjalnym ryzyku dla płodu [35], [37].

Raport EPAR [36]

Najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Cometriq® (mogące wystąpić u więcej niż 2 na 10 osób) to: biegunka, erytrodystezja dłoniowo-podeszwowa (zespół ręka–stopa obejmujący wysypkę oraz drętwienie dłoni i podeszew stóp), utrata masy ciała, utrata apetytu, nudności (mdłości), zmęczenie, zaburzenia smaku, zmiany barwy włosów, nadciśnienie (wysokie ciśnienie krwi), stan zapalny błony śluzowej (wilgotnej tkanki wyściełającej określone jamy ciała), w tym zapalenie jamy ustnej (stan zapalny wyściółki jamy ustnej), zaparcia, wymioty, osłabienie i zmiany barwy głosu. Najczęściej występujące nieprawidłowe wyniki badań krwi to zwiększona aktywność enzymów wątrobowych takich jak aminotransferaza asparaginianowa (AST), aminotransferaza alaninowa (ALT) i fosfataza alkaliczna (ALP), zmniejszona liczba białych krwinek (limfopenia lub neutropenia), trombocytopenia (zmniejszona liczba płytek krwi), hipokalcemia (niskie stężenie wapnia we krwi), hipofosfatemia (niskie stężenie fosforu), hipoalbuminemia (zmniejszona ilość białka albuminy) i hiperbilirubinemia (zwiększona ilość bilirubiny, produktu rozkładu czerwonych krwinek).

Najczęstsze poważne działania niepożądane to: zapalenie płuc, stan zapalny błony śluzowej, hipokalcemia (niskie stężenie wapnia we krwi), dysfagia (trudności w przełykaniu), odwodnienie, zatorowość płucna (skrzepy w naczyniach krwionośnych dostarczających krew do płuc) i nadciśnienie.

Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) Agencji uznał, że korzyści płynące ze stosowania produktu Cometriq® przewyższają ryzyko u pacjentów z zaawansowanym rakiem rdzeniastym, którego nie można usunąć chirurgicznie, mających niewiele innych możliwości leczenia. Działania niepożądane uznano za możliwe do kontrolowania i dopuszczalne w porównaniu z niewieloma dostępnymi innymi możliwościami leczenia. Ponadto, w celu zapewnienia możliwie najbezpieczniejszego stosowania produktu Cometriq® opracowano plan zarządzania ryzykiem [35].

Raporty European Medicines Agency (EMA) oraz Food and Drug Administration (FDA)

Do najczęstszych ($\geq 25\%$) działań niepożądanych związanych ze stosowaniem Cometriq® należą: biegunka, erytrodystezja dłoniowo-podeszwowa, zmniejszenie masy ciała, zmniejszenie apetytu, nudności, zmęczenie, zaburzenia smaku, zmiany koloru włosów, nadciśnienie, zapalenie jamy ustnej, zaparcia, wymioty, zapalenie błon śluzowych, osłabienie, dysfonia, ból brzucha i zaparcia. Najczęstsze ($\geq 25\%$) nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych raportowane podczas stosowania preparatu Cometriq® obejmują: wzrost aktywności AST i ALT, wzrost aktywności ALP, zmniejszenie liczby limfocytów, hipokalcemię, hipofosfatemię, hiperbilirubinemię, zmniejszenie liczby neutrofilii, zmniejszenie liczby płytek krwi i hipoalbuminemię [33], [34], [37].

URPL, Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb oraz Thompson Micromedex®

Na stronach internetowych *Health Canada*, Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* oraz *Thompson Micromedex®* nie odnaleziono żadnych raportów dotyczących działań niepożądanych występujących po zastosowaniu produktu leczniczego Cometriq® (kabozantynib).

7.2. INNE ŹRÓDŁA DANYCH DOTYCZĄCE BEZPIECZEŃSTWA STOSOWANIA KABOZANTYNIBU

Meta-analizy dotyczące działań niepożądanych towarzyszących stosowaniu inhibitorów kinaz tyrozynowych (TKIs) receptorów czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF)

Hong i wsp. 2014

Meta-analiza dotycząca ryzyka zgonu związanego z zastosowanym leczeniem podczas stosowania inhibitorów kinaz tyrozynowych (TKIs) receptorów czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF). Do analizy włączono 41 randomizowanych badań klinicznych w których następujące leki:

sunitynib, sorafenib, pazopanib, aksytynib, wandetanib, kabozantynib, regorafenib, stosowano w terapii różnego rodzaju nowotworów. Tylko jedno z włączonych badań dotyczyło zastosowania kabozantynibu w leczeniu raka rdzeniastego tarczycy – badanie o akronimie EXAM [1]–[16], stanowiące podstawę niniejszej Analizy Klinicznej. W badaniu o akronimie EXAM zgon z powodu zastosowanego leczenia raportowano u 9 z 214 chorych w grupie przyjmującej kabozantynib oraz u 2 ze 109 pacjentów przyjmujących placebo. Ryzyko zgonu związanego z zastosowanym leczeniem kabozantynibem wyniosło 4,2% (95%CI: 2,2%; 7,9%). Iloraz szans dla powyższego punktu końcowego wyniósł OR=2,35 (95%CI: 0,50; 11,07); p=0,28 podczas terapii kabozantynibem, podczas gdy spulowany wynik dla wszystkich analizowanych leków w różnych wskazaniach wyniósł OR=1,85 (95%CI: 1,33; 2,58); p<0,01 [38].

Ghatalia i wsp. 2015

Meta-analiza dotycząca ryzyka wystąpienia hepatotoksyczności podczas stosowania inhibitorów kinaz tyrozynowych (TKIs) receptorów czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF). Analiza objęła 52 randomizowane badania kliniczne II i III fazy, w których następujące leki: sunitynib, sorafenib, pazopanib, aksytynib, wandetanib, kabozantynib, ponatynib, regorafenib, stosowano w terapii różnego rodzaju nowotworów. Do meta-analizy włączono tylko jedno randomizowane badania kliniczne dotyczące zastosowania kabozantynibu w leczeniu raka rdzeniastego tarczycy – badanie o akronimie EXAM [1]–[16], stanowiące podstawę niniejszej Analizy Klinicznej. W badaniu o akronimie EXAM ryzyko podniesienia poziomu (bez względu na stopień nasilenia): aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej, alkalicznej fosfatazy oraz bilirubiny wyniósł odpowiednio: [RR=2,08 (95%CI: 1,65; 2,62); p<0,001]; [RR=2,47 (95%CI: 1,90; 3,21); p<0,001]; [RR=1,49 (95%CI: 1,12; 1,98); p=0,007]; [RR=1,80 (95%CI: 1,07; 3,04); p=0,028]. Ryzyko podniesienia poziomu (stopnia 3 lub 4): aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej, alkalicznej fosfatazy oraz bilirubiny w analizowanym badaniu o akronimie EXAM wyniósł odpowiednio: [RR=3,31 (95%CI: 0,76; 14,4); p=0,111]; [RR=1,53 (95%CI: 0,31; 7,45); p=0,600]; [RR=1,02 (95%CI: 0,26; 4,00); p=0,979]; [RR=0,41 (95%CI: 0,11; 1,49); p=0,174]. Meta-analiza wyników wszystkich włączonych badań dla 8 analizowanych leków wykazała, że ryzyko podniesienia poziomu (stopnia 3 lub 4): aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej, alkalicznej fosfatazy oraz bilirubiny wynosiło odpowiednio: RR=1,66; RR=1,61; RR=1,02 oraz RR=1,34 [39].

Przegląd systematyczny dotyczący działań niepożądanych towarzyszących stosowaniu inhibitorów kinaz tyrozynowych (TKIs)

Yavuz i wsp. 2014

W opracowaniu analizowano funkcję tarczycy u pacjentów włączonych do dwóch badań klinicznych II fazy, w których kabozantynib stosowano w terapii przerzutowego nowotworu pęcherza oraz w leczeniu mięsaka. Dodatkowo przeprowadzono przegląd systematyczny literatury dotyczący zaburzeń czynności tarczycy podczas stosowania inhibitorów kinaz tyrozynowych. W analizowanych badaniach klinicznych 31 pacjentów leczonych kabozantynibem było poddanych obserwacji w celu monitorowania funkcji tarczycy. Zaburzenia pracy tarczycy obserwowano u większości analizowanych chorych (93,1%), w większości przypadków zaburzenia te były diagnozowane jako subkliniczna (utajona) niedoczynność tarczycy. W dwóch przypadkach zaobserwowano dwufazowy wzorzec zaburzeń czynności tarczycy manifestujący się przemijającą nadczynnością tarczycy, a następnie jej niedoczynnością. Przeprowadzony przegląd systematyczny literatury wskazuje, że terapia inhibitorami kinaz tyrozynowych często prowadzi do istotnych klinicznie zaburzeń funkcji tarczycy [40].

Badanie kliniczne oceniające ryzyko wystąpienia zmian skórnych podczas terapii kabozantynibem

Zuo i wsp. 2015

W badaniu klinicznym oceniano występowanie reakcji skórnych u 41 pacjentów z przerzutowym, postępującym rakiem urotelialnym, przyjmujących kabozantynib w monoterapii. Spośród 41 chorych u 30 (73%) wystąpiło co najmniej jedno skórne działanie niepożądane do których należały: erytrodystezja dłoniowo-podeszwowa (54%), uogólnione rozproszenie barwnika/depigmentacja włosów (44%), suchość skóry (kseroza) (20%), rumień moszny (15%), podpaznokciowe krwawienia odpryskowe (12%). U 18 pacjentów (44%) wystąpiły 2 lub więcej skórne działanie niepożądane. Powyższe reakcje skórne wystąpiły u 17 z 30 chorych (57%) podczas pierwszego miesiąca stosowania kabozantynibu i u 24 z 30 (80%) podczas drugiego miesiąca. Spośród chorych, u których wystąpiły reakcje skórne, redukcja dawki leku w celu ustąpienia powyższych działań niepożądanych była wymagana u 9 z 30 pacjentów (30%), podczas gdy zaprzestanie leczenia kabozantynibem u 4 z 30 chorych (13%) [41].

Opisy przypadków

Blevins i wsp. 2014

W opracowaniu przedstawiono opis przypadku 57-letniego chorego z rakiem tarczycy. Pacjent przeszedł całkowitą tyreoidektomię z następującą radioterapią. Po 6 miesiącach rozpoznano chorobę postępującą i rozpoczęto terapię sorafenibem w dawce 400 mg dwa razy na dobę. W związku z dalej postępującą chorobą pacjent został włączony do badania klinicznego z zastosowaniem kabozantynibu. Po 3 miesiącach terapii u chorego rozpoznano przetokę przełyku i zaprzestano leczenia kabozantynibem. Po kilku tygodniach u pacjenta wystąpił silny kaszel z następującym poważnym krwiopluciem i pacjent zmarł nagle. Wyniki sekcji wykazały przetokę aortotchawiczą w miejscu poddanym wcześniej radioterapii [42].

Esfandiari i wsp. 2013

Opis przypadku 69-letniego pacjenta z zaawansowanym, przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy przyjmującego kabozantynib w dawce 140 mg na dobę. Po dwóch tygodniach terapii u chorego wystąpiły zmęczenie, nudności, wymioty i ból stóp. Zaobserwowano również pęcherze oraz zaczerwienienie obydwu stóp oraz łagodny rumień na dłoniach, które zostały zdiagnozowane jako erytrodyzastezja dłoniowo-podeszwowa. Leczenie kabozantynibem zostało wstrzymane [43].

7.3. PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

Podczas terapii kabozantynibem najczęściej raportowane są następujące działania niepożądane: biegunka, erytrodyzastezja dłoniowo-podeszwowa, zmniejszenie masy ciała, zmniejszenie łaknienia, nudności, zmęczenie, zaburzenie smaku, zmiany koloru włosów, nadciśnienie, zapalenie jamy ustnej, zaparcia, wymioty, zapalenie błon śluzowych, osłabienie, dysfonia [32], [36]. Spośród najczęściej towarzyszących terapii kabozantynibem ciężkich działań niepożądanych wymienić należy: zapalenie płuc, zapalenie błon śluzowych, hipokalcemię, utrudnione połykanie, odwodnienie, zator tętnicy płucnej i nadciśnienie [32], [36]. Podczas stosowania kabozantynibu występują również zaburzenia w wynikach badań laboratoryjnych obejmujące: wzrost aktywności AST, ALT i ALP, zmniejszenie liczby limfocytów, hipokalcemię, hipofosfatemię, hiperbilirubinemię, zmniejszenie liczby neutrofilii, zmniejszenie liczby płytek krwi i hipoalbuminemię [32], [33], [34], [36], [37].

Podczas terapii kabozantynibem obserwowano też przypadki występowania perforacji, przetok i ropni (żołądkowo-jelitowych i innych), zaburzeń zakrzepowo-zatorowych, krwotoków, powikłań w gojeniu się ran, nadciśnienia, martwicy kości szczęki, erytrodyzastazji dłoniowo-podeszwowej, białkomoczu, wydłużenia odstępu QT, czy zespołu odwracalnej tylnej leukoencefalopatii. W związku z powyższym stosowanie kabozantynibu powinno być przerwane na okres około miesiąca przed planowanym

zabiegiem chirurgicznym (w tym również inwazyjnym zabiegiem stomatologicznym), lek nie powinien być stosowany u pacjentów z poważnym krwawieniem lub występującym niedawno krwiopłuciem oraz podawany ostrożnie z równoczesnym stosowaniem silnych inhibitorów CYP3A4 [32], [37].

Wyniki uwzględnionych meta-analiz wskazują na konieczność monitorowania funkcji wątroby podczas terapii kabozantynibem [39]. Dalsze badania z udziałem kabozantynibu powinny uwzględniać ocenę ryzyka zgonu związanego ze stosowaniem tego leku w schorzeniach onkologicznych, gdyż jak dotąd wyniki odnośnie powyższego aspektu bezpieczeństwa terapii pochodzą tylko z jednego badania o akronimie EXAM [1]–[16], [38]. Stosowanie kabozantynibu w monoterapii prowadzi do wystąpienia co najmniej jednego skórniego działania niepożądanego u większości pacjentów, jednak wczesne ich rozpoznanie i zastosowanie terapii dodatkowej minimalizuje powyższe reakcje [43], [41]. Terapia kabozantynibem wiąże się również z występowaniem zaburzeń pracy tarczycy manifestujących się głównie jako subkliniczna (utajona) niedoczynność tarczycy [40]. Przytoczony opis przypadku wskazuje na możliwość powstawania przetok układu oddechowego i pokarmowego podczas stosowania kabozantynibu u pacjentów z czynnikami ryzyka powstawania przetok, do których należą: radioterapia oraz duże rozmiary nowotworu naciekające ścianę tchawicy [42].

Podsumowując, zastosowanie kabozantynibu (produkt leczniczy Cometriq®) charakteryzuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa w analizowanej terapii.

8. OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE

8.1. WSTĘP DO OMÓWIENIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano 12 opracowań (badań) wtórnych dotyczących m.in. zastosowania kabozantynibu w leczeniu raka tarczycy. Odnaleziono:

- 11 przeglądów systematycznych [44]–[54],
- 1 raport HTA [55].

Charakterystyka oraz najważniejsze wnioski z ww. opracowań (badań) wtórnych znajdują się w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdz. 14.8). Podsumowanie analizy wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych zostało omówione poniżej.

8.2. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

W ramach niniejszej analizy klinicznej odnaleziono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w opracowaniach (badaniach) wtórnych opisanych w referencjach [44]–[55], które dotyczyły zastosowania kabozantynibu w leczeniu dorosłych chorych z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy.

Autorzy odnalezionych opracowań (badań) wtórnych opierają się na wynikach dwóch badań dotyczących zastosowania kabozantynibu w leczeniu dorosłych chorych z zaawansowanym rakiem rdzeniastym tarczycy: badanie I fazy - Kurzrock i wsp. 2011 [24]–[31] oraz badanie z randomizacją III fazy o akronimie EXAM, stanowiące podstawę niniejszej Analizy Klinicznej [1]–[16]. Kabozantynib wykazał aktywność przeciwnowotworową w badaniu I fazy obejmującym 37 pacjentów z przerzutowym/lokalnie zaawansowanym rakiem rdzeniastym tarczycy. W badaniu tym częściową odpowiedź na leczenie obserwowano u około 1/3 pacjentów, stabilizację choroby trwającą co najmniej 6 miesięcy u około 40% chorych. Autorzy podkreślają, że do badania I fazy zrekrutowano chorych, którzy w większości leczenia byli wcześniej innymi lekami podawanymi systemowo (w tym inhibitorami kinaz tyrozynowych). W badaniu z randomizacją o akronimie EXAM kabozantynib prowadził do wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby o 7,2 miesiąca w porównaniu z placebo, w populacji dorosłych chorych z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy. W analizowanym badaniu chorzy z mutacjami *RET* leczeni kabozantynibem wykazywali dłuższe przeżycie wolne od progresji choroby od pacjentów w grupie placebo HR=0,23 [95%CI: 0,14; 0,38]. **W grupie leczonej kabozantynibem przeżycie wolne od progresji choroby było dłuższe u pacjentów z mutacją M918T niż u chorych z innymi mutacjami *RET*** [49]. Wyniki innego badania z randomizacją III fazy o akronimie ZETA, wskazują, że vandetanib prowadził do uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie u 43% chorych z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy [17]–[23]. **Autorzy opracowań wtórnych podkreślają jednak, że kabozantynib jest jak dotąd jedynym lekiem, który prowadzi do wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby w postępującym raku rdzeniastym tarczycy i tym samym stanowi przełom w jego leczeniu.** Jak dotąd brak wyników pozwalających wnioskować o wydłużeniu przeżycia całkowitego w analizowanej populacji wskutek zastosowania kabozantynibu (badanie o akronimie EXAM nadal trwa). Zauważono, że kabozantynib może być również stosowany u pacjentów z rakiem rdzeniastym tarczycy, u których konwencjonalne terapie okazały się nieskuteczne lub mało efektywne. W odniesieniu do profilu bezpieczeństwa kabozantynibu, jego tolerancję określono jako akceptowalną. Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych należały: zmęczenie, biegunka, podniesienie poziomu enzymów trzustkowych oraz erytrodystezja dłoniowo-podeszwowa, będąca często przyczyną

konieczności redukcji dawki leku. Podkreślono, że profil bezpieczeństwa kabozantynibu różni się nieco od tego charakteryzującego inne leki z grupy inhibitorów kinaz tyrozynowych, np. podniesienie poziomu amylazy czy lipazy, jak również erytrodystezja dłoniowo-podeszwowa, są rzadko obserwowane w przypadku stosowania wandetanibu. Autorzy opracowań wtórnych zauważają również, że dane dotyczące najnowszych farmakoterapii stosowanych w leczeniu zaawansowanego raka tarczycy są ograniczone ze względu na brak porównań bezpośrednich w badaniach z randomizacją pomiędzy badanymi lekami (komparatorem jest zwykle placebo), stąd też brak możliwości porównania bezpośredniego pomiędzy zastosowaniem kabozantynibu i wandetanibu w analizowanym wskazaniu [44]–[55].

Podsumowując, zastosowanie kabozantynibu prowadzi do istotnego statystycznie wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby w porównaniu z placebo, w populacji dorosłych chorych z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy, przy zachowaniu akceptowalnego profilu bezpieczeństwa.

9. DYSKUSJA

Celem niniejszego opracowania była ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) stosowania produktu leczniczego Cometriq® (kabozantynib) w porównaniu do wybranych komparatorów: wandetanibu i placebo, w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy (zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym [32] oraz z propozycją programu lekowego [127]).

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Cometriq® (kabozantynib) w ramach projektu programu lekowego NFZ.

Rak rdzeniasty tarczycy – RRT (ang. *Medullary Thyroid Cancer*, MTC) zaliczany jest do grupy nowotworów układu wewnątrzwydzielniczego [115]. Jest to rzadki nowotwór, wywodzący się z komórek okołopęcherzykowych tarczycy, zwanych również komórkami C [116], [115]. Rozprzestrzenia się miejscowo w obrębie węzłów chłonnych szyi oraz otaczających mięśni i tchawicy, a drogą naczyń chłonnych i krwionośnych daje przerzuty do węzłów chłonnych śródpiersia, płuc, wątroby, kości [117]. Przerzuty do węzłów chłonnych stwierdzane są w drodze rozpoznania u 50–75% przypadków (często obustronnie, z naciekami pozatorebkowymi) [118]. Około 3/4 przypadków raka rdzeniastego tarczycy stanowi postać sporadyczną, podczas gdy pozostałe przypadki to postaci dziedziczne (rodzinny rak

rdzeniasty tarczycy) lub zespoły mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 2A (ang. *Multiple Endocrine Neoplasia Type 2A*, MEN 2A) i typu 2B (ang. *Multiple Endocrine Neoplasia Type 2B*, MEN 2B) [119]. Jednym z czynników zwiększających ryzyko wystąpienia raka rdzeniastego tarczycy jest aktywacja onkogenów m.in. *RET* (ang. *Rearranged During Transfection*).

Rak rdzeniasty tarczycy charakteryzuje się zmiennym rokowaniem. Wskaźnik 10-letniego przeżycia dla pacjentów z guzami ograniczonymi do tarczycy wynosi 95%. Jednak, u chorych z odległymi przerzutami obecnymi w momencie rozpoznania, 10-letnie przeżycie ocenia się na 40% [19]. Około 80-95% chorych na raka rdzeniastego tarczycy przeżywa co najmniej 5 lat od rozpoznania [119], [120]. Dziesięcioletnie przeżycia chorych na raka rdzeniastego tarczycy, u których nowotwór rozpoznano

w I lub II stadium zaawansowania sięga 90–100%. Z kolei 55–85% chorych, u których raka rdzeniastego tarczycy zdiagnozowano w III stadium zaawansowania choroby i 20–55% chorych zdiagnozowanych w IV stadium zaawansowania nowotworu osiąga 10-letnie przeżycie [121].

Zgodnie z wynikami badań uzyskanie znaczącego efektu terapeutycznego w populacji pacjentów z zaawansowanym rakiem rdzeniastym tarczycy jest możliwe przy zastosowaniu inhibitorów kinaz tyrozynowych [115]. W USA oraz Unii Europejskiej dwa leki z grupy inhibitorów kinaz tyrozynowych mają rejestrację we wskazaniu rak rdzeniasty tarczycy: kabozantynib i wandetanib [122], [123]. Kabozantynib jest małą cząsteczką, która hamuje liczne receptory kinazy tyrozynowej biorącej udział we wzroście nowotworu i angiogenezie, patologicznej przebudowie kości i przerzutowych progresjach raka. Kabozantynib hamuje również liczne kinazy tyrozynowe między innymi białko receptorowe kodowane przez protoonkogen *RET*, ulegający mutacji w analizowanym wskazaniu [32].

W wyniku przeszukania medycznych baz danych, w ramach niniejszej analizy klinicznej zidentyfikowano i omówiono wyniki i wnioski z 1 badania z randomizacją, podwójnie zamaskowanego III fazy (badanie o akronimie EXAM), w którym bezpośrednio porównywano zastosowanie interwencji wnioskowanej (kabozantynib - produkt leczniczy Cometriq®) względem wybranego komparatora – placebo [1]–[16], w analizowanej populacji. Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących zastosowanie kabozantynibu względem wandetanibu. Odszukano natomiast badanie z randomizacją, podwójnie zamaskowane dotyczące bezpośredniego porównania efektów klinicznych zastosowania wandetanibu względem placebo w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy, które zostało wykorzystane do przeprowadzenia porównania pośredniego kabozantynibu względem wandetanibu z wykorzystaniem placebo jako wspólnego komparatora – badanie o akronimie ZETA [17]–[23]. Dodatkowo, zidentyfikowano jedno badanie o niższej wiarygodności (badanie I fazy, bez randomizacji, zamaskowania i grupy kontrolnej) Kurzrock i wsp. 2011 [24]–[31], w którym oceniano efektywność

kliniczną kabozantynibu w populacji pacjentów z nowotworem litym lub chłoniakiem, i do którego włączono również subpopulację chorych z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy (N=37). W analizie uwzględniono również inne publikacje tj.: publikacje włączone do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa [32], [33], [34], [35], [36], [37], [38], [39], [40], [41], [42], [43], badania nieopublikowane [56], [57] oraz opracowania (badania) wtórne [44], [45], [46], [47], [48], [49], [50], [51], [52], [53], [54], [55].

Próby kliniczne włączone do przeprowadzonych porównań dotyczące porównania kabozantynibu względem placebo [1]–[16] oraz wandetanibu względem placebo [17]–[23] były badaniami eksperymentalnym z randomizacją (podtyp IIA według klasyfikacji doniesień naukowych), podwójnie zamaskowanymi, według klasyfikacji doniesień naukowych, typu *superiority*. W skali GRADE metodologia powyższych badań z randomizacją została oceniona wysoko; w skali *Jadad* badania uzyskały odpowiednio: badanie o akronimie EXAM 4 punkty (ze względu na zastosowanie stratyfikacji podczas randomizacji), badanie o akronimie ZETA 3 punkty na 5 możliwych (ze względu na brak podania opisu zamaskowania i randomizacji). Metodykę i wyniki badania o niższej wiarygodności Kurzrock i wsp. 2011 [24]–[31] oceniano jako średnie ze względu na brak randomizacji, zamaskowania i grupy kontrolnej oraz stosunkowo niewielką populację pacjentów w analizowanym wskazaniu włączoną do badania (N=37). Należy zaznaczyć, że uwzględnione badanie o niższej wiarygodności nie zostało ocenione w skali NOS, ponieważ nie posiadało grupy kontrolnej. W przypadku tego typu badań nie stosuje się tej skali oceny wiarygodności.

Populacja pacjentów w stanie klinicznym zgodnie z ChPL Cometriq® [32] obejmuje dorosłych pacjentów z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy, co zgodne jest z populacją włączoną do badania o akronimie EXAM [1]–[16] dotyczącego porównania kabozantynibu względem placebo. Badanie o akronimie ZETA dotyczące porównania wandetanibu vs placebo [17]–[23] oraz badanie o niższej wiarygodności Kurzrock i wsp. 2011 [24]–[31] obejmowało dorosłych chorych z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy, w badaniach tych progresja choroby nie stanowiła początkowego kryterium włączenia do badań (w badaniu o akronimie ZETA [17]–[23] progresję choroby stwierdzono u około 56% pacjentów w momencie włączenia do badania). Oznacza to, iż populacja włączona do badania o akronimie EXAM [1]–[16] odpowiada w pełni populacji pacjentów wskazanej w ChPL Cometriq® [32], natomiast populacje włączone do badania o akronimie ZETA [17]–[23] oraz badania o niższej wiarygodności Kurzrock i wsp. 2011 [24]–[31] obejmują chorych z mniej agresywnym rakiem rdzeniastym tarczycy (który nie musiał wykazywać progresji w momencie włączenia do badania). Oznacza to, iż reprezentatywność populacji, w której przeprowadzono porównanie oceny efektywności klinicznej kabozantynibu względem placebo należy ocenić wysoko,

natomiast reprezentatywność populacji, w której przeprowadzono porównanie efektywności klinicznej wandetanibu względem placebo, a tym samym porównanie pośrednie pomiędzy kabozantynibem i wandetanibem, należy określić jako średnią, podobnie jak reprezentatywność populacji włączonej do badania o niższej wiarygodności Kurzrock i wsp. 2011 [24]–[31].

Zastosowane w badaniach o akronimie EXAM [1]–[16] oraz o akronimie ZETA [17]–[23] dawki kabozantynibu i wandetanibu są zgodne z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Cometriq® (zgodnie z ChPL Cometriq® dawka kabozantynibu wynosi 140 mg raz na dobę w postaci kapsułek) [32] oraz Caprelsa® [93] (wandetanib podawany jest w dawce 300 mg, doustnie raz na dobę). Zatem, reprezentatywność interwencji była wysoka, ze względu na testowanie efektywności klinicznej zalecanej dawki leku oraz możliwość jej dostosowania do potrzeb pacjentów. Badanie o niższej wiarygodności [24]–[31] było próbą kliniczną mającą na celu ustalenie optymalnej dawki kabozantynibu stosowanego w populacji m. in. pacjentów z rakiem rdzeniastym tarczycy, jak również ustalenie maksymalnej tolerowanej dawki leku, w związku z czym pacjenci otrzymywali lek w różnym zakresie dawek.

Na podstawie powyższych informacji można stwierdzić, że prawdopodobieństwo uzyskania określonego efektu leczenia w praktyce, do obserwowanego w badaniach uwzględnionych w ocenie kabozantynibu względem placebo i wandetanibu, jest duże ze względu na wysoką (średnią w odniesieniu do badania o akronimie ZETA) reprezentatywność populacji i interwencji.

W badaniach klinicznych włączonych do przeprowadzonych porównań oceniano pierwszorzędowe, istotne klinicznie punkty końcowe, do których należały: czas przeżycia całkowitego, czas przeżycia wolny od progresji choroby, ryzyko zgonu. Analizowano również zastępcze punkty końcowe - surogaty (przyjęte w praktyce klinicznej, których związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi jest dobrze udokumentowany w literaturze naukowej), m. in. odpowiedź na leczenie ocenianą według kryteriów RECIST, zmianę rozmiarów zmian nowotworowych, kontynuację/przerwanie leczenia. W analizie profilu bezpieczeństwa oceniano ryzyko występowania m. in.: poszczególnych działań niepożądanych (ogółem, ciężkich; w tym podejrzewanych o potencjalny związek z zastosowanym leczeniem). Mediana okresu obserwacji, dla którego przedstawiono wyniki w ramach badania o akronimie EXAM wynosiła 13,9 miesiąca [zakres: 3,6–32,5 miesiąca] [1]–[16], natomiast w przypadku badania o akronimie ZETA wyniosła 24 miesiące [17]–[23].

Wyniki badania z randomizacją, podwójnie zamaskowanego o akronimie EXAM [1]–[16], przeprowadzonego w populacji dorosłych pacjentów z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy wskazują na istotne statystycznie wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby o 7,2 miesiąca wskutek zastosowania

kabozantynibu względem placebo. Raportowano również istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów wolnych od zdarzeń związanych z progresją choroby (zgon lub progresja choroby) w okresie 3, 6, 9 i 12 miesięcy od rozpoczęcia leczenia w grupie przyjmującej kabozantynib w porównaniu z placebo. Wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie leczonej kabozantynibem w porównaniu do placebo wykazano we wszystkich analizowanych subpopulacjach pacjentów (tylko w nielicznych subpopulacjach wynik nie był istotny statystycznie). Ważnym podkreślenia jest fakt, że korzyści kliniczne z zastosowania kabozantynibu obserwowano również w populacji pacjentów, u których wystąpiła progresja pomimo stosowania wcześniej innych leków z grupy inhibitorów kinaz tyrozynowych [1]–[16].

Podczas leczenia kabozantynibem pacjenci z mutacją *RET* uzyskiwali dłuższe przeżycie wolne od progresji choroby (mediana 60 tygodni) niż chorzy z negatywnym statusem mutacji *RET* (mediana 25 tygodni; $p=0,0001$). Podobnie, pacjenci z mutacją *RET*M918T (która jest negatywnym czynnikiem rokowniczym w analizowanej populacji) osiągnęli dłuższe przeżycie wolne od progresji choroby podczas leczenia kabozantynibem (mediana 61 tygodni) niż chorzy z innymi typami mutacji *RET* (mediana 36 tygodni; $p=0,009$) [14]. Jednocześnie, **istotnie statystycznie wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie leczonej kabozantynibem w porównaniu do placebo raportowano w subpopulacji pacjentów ze statusem mutacji M918T pozytywnym i nieznanym ale nie z negatywnym statusem mutacji M918T [1], [2]**. Zatem, największe korzyści z zastosowania kabozantynibu w badaniu o akronimie EXAM obserwowano w subpopulacjach pacjentów z pozytywnym statusem mutacji *RET* ($HR=0,23$), z mutacją *RET*T918T ($HR=0,15$) oraz mutacją *RAS* ($HR=0,15$), a najmniejsze korzyści z zastosowanego leczenia odnosili natomiast chorzy z brakiem mutacji zarówno *RET* jak i *RAS* [13]. Zgodnie z najnowszym projektem programu lekowego „Leczenie raka rdzeniastego tarczycy kabozantynibem (ICD-10 C.73)” populacja pacjentów kwalifikowanych do programu zawężona będzie do chorych z obecnością mutacji *RET*M918T [128]. Jednakże, eksperci kliniczni ze względu na niewielką liczbę danych dotyczących oceny efektywności klinicznej kabozantynibu w analizowanym wskazaniu w subpopulacjach pacjentów wyodrębnionych ze względu na status mutacji *RET*, nie wydali zaleceń odnośnie wdrożenia terapii kabozantynibem w zależności od obecności poszczególnych mutacji [129]. Podobnie, wydane dotychczas pozytywne rekomendacje światowych Agencji Oceny Technologii Medycznych dotyczą stosowania kabozantynibu w analizowanym wskazaniu w populacji ogólnej [130], [131].

W odniesieniu do przeżycia całkowitego w badaniu o akronimie EXAM nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy zastosowaniem kabozantynibu i placebo, jednak przeprowadzona ocena była oceną wstępną, uwzględniającą zaledwie 44% z założonych zgonów. Ostateczne wyniki dotyczące tego punktu końcowego są planowane dopiero po wystąpieniu 217 zgonów wśród całej

Cometriq® (kabozantynib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy. Analiza Kliniczna – przegląd systematyczny badań.



zrandomizowanej populacji i pozwolą też na porównanie zależności pomiędzy przeżyciem całkowitym i przeżyciem wolnym od progresji choroby w populacji pacjentów z rakiem rdzeniastym tarczycy [1].

W badaniu o akronimie EXAM analizy przeprowadzone przez IRC - ang. *Independent Radiology Review Committee* (Niezależny Radiologiczny Komitet) w oparciu o kryteria RECIST, wykazały częściową odpowiedź na leczenie u 28% chorych leczonych kabozantynibem, podczas gdy w grupie placebo nie raportowano żadnego przypadku częściowej odpowiedzi na leczenie. Podczas trwania badania, w okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 13,9 miesiąca, progresji choroby doświadczyło 34% chorych przyjmujących placebo w porównaniu do 9% pacjentów z grupy kabozantynibu (różnice pomiędzy grupami były istotne statystycznie). Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie kabozantynibem wynosiła 14,6 miesiąca [1]–[16].

Ostatnie doniesienia wskazują, że inhibicja *RET* może prowadzić do szybkich zmian poziomu kalcytoniny, niezwiązanych ze zmianami rozmiaru guza [94], jednak wyniki badania o akronimie EXAM wykazały korelację pomiędzy zmianami zarówno kalcytoniny jak i antygenu rakowopłodowego do 12 tygodnia terapii, a zmianami docelowych zmian nowotworowych. Uzyskane wyniki sugerują tym samym, że zmiany w poziomie powyższych markerów nowotworowych mogą wskazywać na skuteczność zastosowanego leczenia [1].

W zakresie profilu bezpieczeństwa kabozantynibu stosowanego w populacji dorosłych pacjentów z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy, do najczęściej występujących działań niepożądanych w stopniu nasilenia 3/4 należały: biegunka, erytrodystezja dłoniowo-podeszwowa i zmęczenie [1]–[16], które były również obserwowane w badaniu I fazy Kurzrock i wsp. 2011 [24]–[31]. Podczas stosowania kabozantynibu nie raportowano znaczącego klinicznie wydłużenia odcinka QT w zapisie kardiograficznym, który raportowany był podczas stosowania wandetanibu w badaniu o akronimie ZETA [17]–[23].

W grupie przyjmującej kabozantynib raportowano również potencjalnie zagrażające życiu działania niepożądane (perforacje żołądkowo-jelitowe, wystąpienie przetok i krwotoków) opisywane wcześniej jako towarzyszące zahamowaniu ścieżki VEGF (ang. *Vascular Endothelial Growth Factor*, czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego) [95] i wymagające szczególnej uwagi, szczególnie w grupie pacjentów, którzy są w grupie ryzyka ich wystąpienia. Zaburzenia metaboliczne raportowane podczas terapii kabozantynibem obejmowały m. in. podniesienie poziomu hormonu tyreotropowego - TSH (obserwowane również podczas leczenia innymi inhibitorami kinaz tyrozynowych) [96] oraz hipokalcemię. Warto podkreślić, że większość pacjentów włączonych do badania o akronimie EXAM przeszła wcześniejsze usunięcie tarczycy i otrzymywała hormony tarczycy oraz suplementację wapniem w momencie włączenia do próby klinicznej [1].

Działania niepożądane występujące podczas leczenia kabozantynibem były rozwiązywane przez zastosowanie dodatkowego leczenia i redukcję dawki leku, jednak z uwagi na stosunkowo wysoki wskaźnik redukcji dawki kabozantynibu z powodu występujących działań niepożądanych, planuje się rozważenie niższej początkowej dawki zalecanej wobec pacjentów z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy [1]. Potwierdzają to wyniki przedstawione w abstrakcie konferencyjnym, w którym przeprowadzono analizę skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia kabozantynibem w badaniu o akronimie EXAM. Wykazano, że pacjenci przyjmujący lek w niższych dawkach uzyskiwali wysoką korzyść z zastosowanego leczenia przy korzystniejszym profilu bezpieczeństwa, w porównaniu do chorych leczonych wyższymi dawkami kabozantynibu [12].

Przeprowadzone porównanie pośrednie pomiędzy badaniami z randomizacją o akronimach EXAM [1]–[16] i ZETA [17]–[23] wykazało porównywalną skuteczność kabozantynibu względem wandetanibu w odniesieniu do czasu przeżycia wolnego od progresji choroby, zdarzeń związanych z przeżyciem wolnym od progresji choroby oraz obiektywnej odpowiedzi na leczenie. Należy jednak zauważyć, że do badania o akronimie EXAM oceniającego efektywność kliniczną kabozantynibu włączono jedynie chorych z postępującym rakiem rdzeniastym tarczycy, podczas gdy do badania o akronimie ZETA włączono chorych z rakiem rdzeniastym tarczycy, który nie wykazywał progresji u około 44% chorych, a więc pacjentów z dużo lepszymi rokowaniami. Znajduje to potwierdzenie w medianie przeżycia wolnego od progresji choroby osiągniętej w grupach placebo w powyższych badaniach. W populacji włączonej do badania o akronimie ZETA, w którym nie obowiązywało kryterium progresji raka rdzeniastego tarczycy przy włączeniu do badania, mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wynosiła 19,3 miesiąca [17]–[23], natomiast w badaniu o akronimie EXAM, w którym analizowano efektywność kliniczną kabozantynibu zaledwie 4,0 miesiąca [1]–[16]. W związku z przeprowadzeniem porównania pośredniego kabozantynibu względem wandetanibu pomiędzy populacjami o różnych rokowaniach, uzyskane wyniki należy traktować z dużą ostrożnością. Należy jednak zauważyć, że wyniki uzyskane przez subpopulację pacjentów z progresją choroby w momencie włączenia do badania, były spójne względem wyników uzyskanych przez populację ogólną w badaniu o akronimie ZETA [17]–[23] uwzględnioną w porównaniu pośrednim, w odniesieniu do wykazania lub nie istotnych statystycznie różnic między grupą leczoną wandetanibem a grupą otrzymującą placebo. Dodatkowym problemem napotkanym podczas próby przeprowadzenia porównania pośredniego był fakt, że w badaniu o akronimie EXAM pacjenci z grupy placebo nie mogli przejść do grupy otrzymującej kabozantynib [1]–[16], natomiast w badaniu o akronimie ZETA wszyscy pacjenci, u których podczas fazy zamaskowanej wykazano progresję choroby, mogli przejść do otwartej fazy, w której przyjmowali wandetanib [17]–[23]. Ponieważ w badaniu o akronimie ZETA 52% pacjentów z grupy placebo po progresji choroby zdecydowało się przyjmować wandetanib i zgodnie z intencją ITT ich wyniki zostały

uwzględnione w grupie placebo, uznano, że porównanie ich z wynikami skuteczności z badania o akronimie EXAM, w którym pacjenci z grupy placebo nie mogli przyjmować kabozantynibu, jest uprawnione dla punktów końcowych raportowanych w badaniu o akronimie ZETA [17]–[23] przed przejściem do fazy otwartej. Analizę uzupełniono również o porównanie przeżycia wolnego od progresji choroby oraz przeżycia całkowitego raportowanego dla fazy podwójnie zamaskowanej i otwartej łącznie w badaniu o akronimie ZETA względem fazy podwójnie zamaskowanej w badaniu o akronimie EXAM, które również nie wykazało istotnych statystycznie różnic pomiędzy zastosowaniem kabozantynibu względem wandetanibu w analizowanej populacji.

Porównanie pośrednie profilu bezpieczeństwa kabozantynibu względem wandetanibu wykazało istotne statystycznie zwiększenie ryzyka wystąpienia wymiotów, bólu pleców oraz zmniejszenia masy ciała bez względu na stopień nasilenia w wyniku zastosowania kabozantynibu w porównaniu do wandetanibu. Natomiast, nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do częstości występowania działań niepożądanych (ogółem) i ciężkich działań niepożądanych (ogółem). Jak wspomniano powyżej, planowane jest zmniejszenie zalecanej początkowej dawki kabozantynibu w leczeniu pacjentów z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy, co prawdopodobnie pozwoli na zwiększenie bezpieczeństwa terapii przy zachowaniu skuteczności leczenia w analizowanej populacji [1].

Wyniki badania I fazy Kurzrock i wsp. 2011 [24]–[31] przeprowadzonego m. in. w populacji chorych z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy potwierdzają wyniki uzyskane w badaniu z randomizacją III fazy o akronimie EXAM [1]–[16].

W analizowanej populacji kabozantynib prowadził do uzyskania częściowej odpowiedzi na leczenie u 29% pacjentów, natomiast stabilizację choroby utrzymująca się ≥ 6 miesięcy obserwowano u 41% chorych, a zmniejszenie sumy rozmiarów guza w porównaniu z wartością początkową u 49% pacjentów. Trzy z 10 raportowanych częściowych odpowiedzi na leczenie obserwowano u pacjentów, u których wcześniejsze stosowanie inhibitorów kinaz tyrozynowych (m. in. wandetanibu) okazało się nieskuteczne [24], [25], co potwierdza, że kabozantynib może być z powodzeniem stosowany u chorych, u których nastąpiła progresja pomimo wcześniejszego stosowania leków z tej grupy. Dodatkowo, u części leczonych pacjentów wykazano długotrwałą odpowiedź na leczenie (mediana okresu obserwacji wynosiła 55 miesięcy). Podczas terapii kabozantynibem najczęściej raportowano występowanie: biegunki, zmęczenia, zmniejszenia apetytu, nudności, erytrodystezji dłoniowo-podeszwowej, wymiotów [25].

Należy podkreślić, że pacjenci z postępującym rakiem rdzeniastym tarczycy mają ograniczone możliwości terapeutyczne, a mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w tej populacji

wśród pacjentów otrzymujących placebo w badaniu o akronimie EXAM wyniosła 4,0 miesiąca [1]. Autorzy omówionych opracowań wtórnych podkreślają, że kabozantynib jest jak dotąd jedynym lekiem, który prowadzi do wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby w postępującym raku rdzeniastym tarczycy i tym samym stanowi przełom w jego leczeniu. Kabozantynib może być również stosowany wobec pacjentów z rakiem rdzeniastym tarczycy, u których konwencjonalne terapie okazały się nieskuteczne lub mało efektywne. Profil bezpieczeństwa kabozantynibu jest określany jako akceptowalny. Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych należą: zmęczenie, biegunka, podniesienie poziomu enzymów trzustkowych oraz erytrodystezja dłoniowo-podeszwowa, będąca często przyczyną konieczności redukcji dawki leku. W opinii Autorów opracowań wtórnych profil bezpieczeństwa kabozantynibu różni się nieco od tego charakteryzującego inne leki z grupy inhibitorów kinaz tyrozynowych, np. podniesienie poziomu amylazy czy lipazy, jak również erytrodystezja dłoniowo-podeszwowa, są rzadko obserwowane w przypadku stosowania wandetanibu. Podkreślono również, że dane dotyczące najnowszych farmakoterapii stosowanych w leczeniu zaawansowanego raka tarczycy są ograniczone ze względu na brak porównań bezpośrednich w badaniach z randomizacją pomiędzy badanymi lekami (komparatorem jest zwykle placebo), stąd też brak możliwości porównania bezpośredniego pomiędzy zastosowaniem kabozantynibu i wandetanibu w analizowanym wskazaniu [44]–[55].

Przeprowadzona dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa kabozantynibu wskazuje, że ciężkie działania niepożądane towarzyszące terapii obejmują: zapalenie płuc, zapalenie błon śluzowych, hipokalcemię, zaburzenia połykania, odwodnienie, zatorowość płucną i nadciśnienie. Podczas terapii kabozantynibem raportowano również przypadki perforacji, przetok i ropni (żołądkowo-jelitowych i innych), zaburzeń zakrzepowo-zatorowych, krwotoków, powikłań w gojeniu się ran, nadciśnienia, martwicy kości szczęki, erytrodyzastazji dłoniowo-podeszwowej, białkomoczu, wydłużenia odstępu QT, czy zespołu odwracalnej tylnej leukoencefalopatii. Z powyższych względów stosowanie kabozantynibu powinno być przerwane na okres około miesiąca przed planowanym zabiegiem chirurgicznym (w tym również inwazyjnym zabiegiem stomatologicznym). Ponieważ stosowanie kabozantynibu jest również związane z przypadkami krwotoków, lek nie powinien być podawany chorym z poważnym krwawieniem lub występującym niedawno krwiopłuciem, należy również monitorować pacjentów pod względem zwiększonego ryzyka wystąpienia perforacji i przetok [32], [36], [37], [42].

W rejestrach badań klinicznych odnaleziono informacje dotyczące dwóch badań będących w toku i dotyczących stosowania kabozantynibu w leczeniu chorych z zaawansowanym rakiem rdzeniastym tarczycy [56], [57]. W żadnym z nich nie zastosowano jednak aktywnego komparatora do porównania z ocenianą interwencją.

Przeprowadzona w niniejszym opracowaniu analiza efektywności klinicznej stosowania kabozantynibu w postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy względem wybranych komparatorów cechowała się pewnymi ograniczeniami, spośród których największe stanowił brak badań pozwalających na bezpośrednie porównanie pomiędzy kabozantynibem a aktywnym komparatorem – wandetanibem. Przeprowadzone porównanie pośrednie w zakresie skuteczności oparte było na analizie nielicznych punktów końcowych, a populacja włączona do badania o akronimie ZETA [17]–[22], oceniającego efektywność kliniczną wandetanibu, była jedynie częściowo reprezentatywna, ponieważ obejmowała również chorych (około 44%) bez progresji nowotworu, a tym samym charakteryzowała się lepszymi rokowaniami, niż pacjenci leczeni kabozantynibem w badaniu o akronimie EXAM [1]–[16]. Należy jednak podkreślić, że efektywność kliniczna kabozantynibu w porównaniu z placebo została wykazana w analizowanej populacji w badaniu z randomizacją o akronimie EXAM [1]–[16] i potwierdzona w badaniu I fazy Kurzrock i wsp. 2011 [24]–[31].

Podsumowując, zastosowanie kabozantynibu prowadzi do istotnego statystycznie i klinicznie wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy. Analiza dotycząca porównania czasu przeżycia całkowitego oparta została na pierwotnych, niepełnych wynikach i jak dotąd nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy kabozantynibem i placebo. Porównanie pośrednie kabozantynibu z wandetanibem nie wykazało znamienych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi lekami w zakresie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby oraz obiektywnej odpowiedzi na leczenie, należy jednak podkreślić, że populacja włączona do badania oceniającego efektywność kabozantynibu cechowała się gorszymi rokowaniami (choroba postępująca) od tej analizowanej w badaniu dotyczącym zastosowania wandetanibu (pacjenci z progresją i bez progresji choroby), w związku z czym wyniki porównania pośredniego należy traktować z dużą ostrożnością. Profil bezpieczeństwa stosowania kabozantynibu jest akceptowalny, najczęściej raportowane działania niepożądane występujące w stopniu nasilenia 3/4 obejmują: biegunkę, erytrodystezja dłoniowo-podeszwowa i zmęczenie, a toksyczność terapii może być zmniejszona poprzez odpowiednią redukcję dawki leku. Profil bezpieczeństwa kabozantynibu i wandetanibu jest zbliżony, w porównaniu pośrednim wykazano, że kabozantynib zwiększa ryzyko wystąpienia wymiotów, bólu pleców oraz zmniejszenia masy ciała względem wandetanibu. Skuteczność i akceptowalny profil bezpieczeństwa kabozantynibu w analizowanym wskazaniu potwierdzają też wyniki badania I fazy. Należy podkreślić, że kabozantynib jest jak dotąd jedynym lekiem, który wykazał skuteczność w zakresie wydłużenia przeżycia wolnego od

progresji choroby w postępującym raku rdzeniastym tarczycy, stanowi więc przełom w leczeniu tego schorzenia.

10. OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ

Ograniczenia Analizy Klinicznej

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować mając na uwadze istnienie poniżej opisanych ograniczeń, które napotkano w czasie opracowywania niniejszej Analizy Klinicznej. Niemniej jednak warto zaznaczyć, że wyniki przedstawione w ramach niniejszego opracowania stanowią najlepsze dostępne dane z zakresu efektywności klinicznej analizowanej technologii wnioskowanej. Do ograniczeń Analizy Klinicznej zaliczyć należy:

- brak możliwości bezpośredniego porównania analizowanej technologii wnioskowanej - kabozantynibu z wybranym aktywnym komparatorem (technologią opcjonalną) – wandetanibem,
- w zakresie oceny skuteczności klinicznej możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego analizowanej technologii wnioskowanej - kabozantynibu z wybranym aktywnym komparatorem (technologią opcjonalną) – wandetanibem była ograniczona i pozwoliła na analizę jedynie kilku punktów końcowych, jednak w odniesieniu do porównania profilu bezpieczeństwa obydwu leków przeprowadzono analizę w szerokim zakresie raportowanych działań niepożądanych,
- odszukanie jednego badania z randomizacją o wysokiej wiarygodności dotyczącego zastosowania kabozantynibu w terapii dorosłych pacjentów z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy; należy jednak podkreślić, iż analizowane schorzenie jest chorobą ultrazadką, a w takim przypadku przeprowadzenie badania z randomizacją stanowi dużą trudność ze względu na niewielką liczbę pacjentów, których można do badania zakwalifikować (do badania o akronimie EXAM włączono 330 pacjentów, co stanowi dużą liczebność biorąc pod uwagę niewielkie rozpowszechnienie choroby w populacji),
- bardzo niewielka liczba punktów końcowych analizowanych w odszukanych badaniach przeprowadzona w subpopulacji pacjentów z mutacją *RET*M918T,
- w analizie uwzględniono jedynie publikacje w języku: angielski, francuskim, niemieckim i polskim.

Ograniczenia badań klinicznych uwzględnionych w Analizie Klinicznej

Ograniczenia badania RCT – o akronimie EXAM (kabozantynib vs placebo) [1]–[16]

- w subpopulacji pacjentów z mutacją *RET*M918T podano wyniki jedynie dla punktu końcowego jakim było przeżycie wolne od progresji choroby,

- zastosowanie randomizacji ze stratyfikacją, co mogło zakłócać losowość przydziału do grupy badanej oraz kontrolnej i przez to wpływać na wyniki badania,
- brak podania ostatecznych wyników dotyczących przeżycia całkowitego pacjentów (badanie nie zostało jednak zakończone, w chwili prezentacji wyników raportowano jedynie 44% z założonych zgonów).

Ograniczenia badania RCT – o akronimie ZETA (wandetanib vs placebo) [17]–[23]

- populacja obejmowała pacjentów, u których progresja choroby w momencie włączenia do badania nie stanowiła kryterium kwalifikacji, w związku z czym analizowana populacja nie w pełni odpowiada tej będącej przedmiotem niniejszej Analizy Klinicznej,
- przedstawienie wyników dotyczących skuteczności klinicznej łącznie dla pacjentów uczestniczących w fazie randomizowanej i otwartej (wszyscy pacjenci, u których podczas fazy zamaskowanej badacz rozpoznał progresję choroby mogli przejść do otwartej fazy w której przyjmowali wandetanib; do fazy otwartej przeszło 52 chorych z grupy placebo, ponieważ wyniki przedstawiono dla populacji ITT, w grupie placebo raportowano też wyniki będące skutkiem terapii wandetanibem), takie przedstawienie wyników uniemożliwiło wykorzystanie części z nich do porównania pośredniego,
- mediana czasu wolnego od progresji choroby nie została osiągnięta w okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 24 miesiące i została oszacowana w modelu *Weibull'a*,
- brak podania ostatecznych wyników dotyczących przeżycia całkowitego pacjentów (badanie nie zostało jednak zakończone, ocena przeżycia całkowitego zostanie przeprowadzona po zanotowaniu zgonu u 50% pacjentów),
- brak podania szczegółowych informacji o sposobie zamaskowania badania oraz metodzie randomizacji.

Ograniczenia przeprowadzonego porównania pośredniego – badanie o akronimie EXAM (kabozantynib vs placebo) [11]–[16] vs badanie o akronimie ZETA (wandetanib vs placebo) [17]–[23]

- do badania o akronimie EXAM włączono pacjentów z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy, podczas gdy do badania o akronimie ZETA chorych z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy, który nie musiał wykazywać progresji podczas włączenia do badania (około 44% pacjentów bez progresji choroby w momencie włączenia do badania), oznacza to że populacja analizowana w badaniu o akronimie ZETA charakteryzowała się lepszymi rokowaniami,
- porównanie pośrednie analizowanej technologii wnioskowanej - kabozantynibu z wandetanibem w zakresie skuteczności możliwe było jedynie dla trzech punktów końcowych w fazie podwójnie zamaskowanej obydwu badań (czas przeżycia wolnego od progresji choroby, zdarzenia związane

z przeżyciem wolnym od progresji choroby oraz obiektywna odpowiedź na leczenie); było to związane było z faktem, że w badaniu o akronimie EXAM pacjenci z grupy placebo nie mogli przejść do grupy otrzymującej kabozantynib, natomiast w badaniu o akronimie ZETA wszyscy pacjenci, u których podczas fazy zamaskowanej wykazano progresję choroby mogli przejść do otwartej fazy, w której przyjmowali wandetanib, w związku z czym do porównania pośredniego wykorzystano jedynie te punkty końcowe, które raportowane były w badaniu o akronimie ZETA dla pacjentów przed przejściem do fazy otwartej,

- analizę uzupełniono również o wyniki porównań pośrednich dotyczących przeżycia wolnego od progresji choroby i przeżycia całkowitego porównywane pomiędzy fazą podwójnie zamaskowaną badania o akronimie EXAM i fazą podwójnie zamaskowaną oraz otwartą łącznie dla badania o akronimie ZETA – ograniczeniem tego porównania był fakt, że analiza czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w analizie podstawowej, wykorzystana do porównania pośredniego, uwzględniała zdarzenia progresji nie potwierdzone przez IRC wg kryteriów RECIST (dotyczyło to również porównania dla fazy podwójnie maskowanej obydwu badań); w odniesieniu do porównania pośredniego w zakresie przeżycia całkowitego należy podkreślić brak zbalansowania ryzyka progresji pomiędzy porównywanymi badaniami (podobne ryzyko w prawie 2-krotnie krótszym okresie obserwacji w badaniu o akronimie EXAM),
- różnice w okresie obserwacji badań wykorzystanych do porównania pośredniego (mediana okresu obserwacji w badaniu o akronimie EXAM wynosiła 13,9 miesiąca, a w badaniu o akronimie ZETA 24 miesiące – łącznie dla fazy podwójnie maskowanej i otwartej, nie podano czasu trwania fazy podwójnie maskowanej),
- ocena w skali Jadad wynosiła 4 punkty w badaniu o akronimie EXAM oraz 3 punkty w badaniu o akronimie ZETA.

Ograniczenia badania o niższej wiarygodności (badanie I fazy) – subpopulacja pacjentów z rakiem rdzeniastym tarczycy [24]–[31]

- brak randomizacji, zamaskowania i grupy kontrolnej, badanie I fazy,
- włączona populacja obejmowała pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy, u których progresja choroby w momencie włączenia do badania nie stanowiła kryterium kwalifikacji, w związku z czym analizowana populacja nie w pełni odpowiada tej będącej przedmiotem niniejszej Analizy Klinicznej,
- badanie miało na celu ustalenie optymalnej dawki kabozantynibu oraz maksymalnej tolerowanej dawki leku, w związku z czym chorzy otrzymywali lek w różnym zakresie dawek,
- wyniki dotyczące bezpieczeństwa podano dla populacji ogólnej (obejmującej również inne niż rak rdzeniasty tarczycy nowotwory) lub jedynie dla pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo

zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy, którzy leczeni byli maksymalną tolerowaną dawką kabozantynibu (175 mg),

- niewielka liczebność próby (N=37),
- brak podania liczby pacjentów utraconych z badania.

Autorzy raportu rozważyli każde ograniczenie występujące w badaniach referencyjnych i uzgodnili, że zidentyfikowane ograniczenia nie przeszkadzają w ich włączeniu do analizy rozpatrywanych schematów terapeutycznych. W związku ze zidentyfikowanymi ograniczeniami **wiarygodność wyników dotyczących porównania kabozantynibu względem placebo oceniono jako wysoką, podczas gdy wiarygodność przeprowadzonego porównania pośredniego pomiędzy kabozantynibem a wandetanibem jako średnią.**

11. WNIOSKI KOŃCOWE

1. Wyniki przeprowadzonej Analizy Klinicznej dotyczącej zastosowania kabozantynibu w leczeniu dorosłych chorych z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy wskazują na istotne statystycznie i klinicznie wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w porównaniu z placebo.
2. Istotne statystycznie wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie leczonej kabozantynibem w porównaniu do placebo obserwowano w subpopulacji pacjentów ze statusem mutacji M918T pozytywnym i nieznanym, ale nie w grupie chorych z negatywnym statusem mutacji M918T.
3. Kabozantynib stosowany w analizowanej populacji zwiększał istotnie statystycznie prawdopodobieństwo wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie oraz zmniejszał ryzyko progresji choroby.
4. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy zastosowaniem kabozantynibu względem placebo w odniesieniu do czasu przeżycia całkowitego, jednak przedstawione wyniki oparte są na wstępnych, niepełnych danych obejmujących 44% z założonych zgonów w badaniu.
5. Profil bezpieczeństwa stosowania kabozantynibu był akceptowalny, w porównaniu z placebo raportowano istotne statystycznie zwiększenie ryzyka następujących ciężkich działań niepożądanych: co najmniej jedno działanie niepożądane, zaburzenia żołądkowo-jelitowe ogółem, zakażenia i zarażenia pasożytami ogółem, zaburzenia metabolizmu i odżywiania ogółem.
6. Porównanie pośrednie (nie istniała możliwość porównania bezpośredniego) skuteczności klinicznej pomiędzy zastosowaniem kabozantynibu i wandetanibu nie wykazało istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do czasu przeżycia wolnego od progresji choroby, jak również zdarzeń związanych z przeżyciem wolnym od progresji choroby ogółem i obiektywnej odpowiedzi na leczenie. Należy

jednak podkreślić, że tylko do badania dotyczącego zastosowania kabozantynibu włączono chorych z postępującym rakiem rdzeniastym tarczycy, populacja chorych oceniana w badaniu dotyczącym zastosowania wandetanibu cechowała się lepszymi rokowaniami (choroba nie była postępująca w momencie włączenia do badania u około 44% pacjentów), stąd wyniki porównania pośredniego należy interpretować z dużą ostrożnością.

7. Porównanie pośrednie wykazało porównywalny profil bezpieczeństwa stosowania kabozantynibu i wandetanibu w populacji pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy, kabozantynib zwiększał istotnie statystycznie ryzyko wystąpienia wymiotów, bólu pleców oraz zmniejszenia masy ciała bez względu na stopień nasilenia.
8. Wyniki badania o niższej wiarygodności (badanie I fazy bez grupy kontrolnej) potwierdzają skuteczność i akceptowalny profil bezpieczeństwa kabozantynibu stosowanego u chorych z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy. W analizowanej populacji kabozantynib prowadził do uzyskania częściowej odpowiedzi na leczenie u 29% pacjentów, natomiast stabilizację choroby utrzymującą się ≥ 6 miesięcy obserwowano u 41% chorych. Lek był skuteczny w długim okresie czasu, 5 z 37 początkowo włączonych do badania pacjentów z kontrolą choroby było nadal leczonych w okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 55 miesięcy. Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych występujących podczas stosowania kabozantynibu należały: biegunka, zmęczenie, zmniejszenie apetytu, nudności, erytrodystezja dłoniowo-podeszwowa, wymioty.
9. Wnioski z dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa skłaniają do uznania kabozantynibu za lek o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa, jednak z uwagi na konieczność redukcji dawki kabozantynibu w związku z występującymi działaniami niepożądanymi i jego wysoką skutecznością również w niższej od obecnie zalecanej dawki (140 mg na dobę), planowane jest zmniejszenie zalecanej początkowej dawki kabozantynibu w leczeniu pacjentów z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy, co prawdopodobnie pozwoli na zwiększenie bezpieczeństwa terapii przy zachowaniu skuteczności leczenia w analizowanej populacji.
10. Przytoczone wnioski z odnalezionych opracowań (badań) wtórnych potwierdzają, że stosowanie kabozantynibu wiąże się z wydłużeniem czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w analizowanej populacji pacjentów, w której rokowania są niekorzystne (mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w tej populacji wśród pacjentów otrzymujących placebo w badaniu z randomizacją wynosiła 4,0 miesiąca).
11. **Podsumowując, na podstawie wyników przedstawionych w niniejszej analizie stwierdzono, że zastosowanie kabozantynibu prowadzi do istotnego statystycznie i klinicznie wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w porównaniu**

Cometriq® (kabozantynib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy. Analiza Kliniczna – przegląd systematyczny badań.



z placebo przy zachowaniu akceptowalnego profilu bezpieczeństwa terapii. W porównaniu pośrednim z wandetanibem, kabozantynib charakteryzował się porównywalną skutecznością, jednak populacja pacjentów włączona do badania dotyczącego wandetanibu i wykorzystanego w porównaniu pośrednim charakteryzowała się korzystniejszymi rokowaniami, stąd wiarygodność powyższego porównania należy uznać jako średnią.

12. BIBLIOGRAFIA

A. Pierwotne, badania z randomizacją włączone do analizy klinicznej

Badanie z randomizacją o akronimie EXAM (cabozantinib vs placebo)

- [1] Elisei R, Schlumberger MJ, Müller SP i wsp. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. J Clin Oncol. 2013; 31(29): 3639–3646.
- [2] An international, randomized, doubleblinded, phase 3 efficacy study of xl184 versus placebo in subjects with unresectable, locally advanced, or metastatic medullary thyroid cancer. Raport z badania dostarczony przez Zamawiającego.
- [3] An international, randomized, doubleblinded, phase 3 efficacy study of xl184 versus placebo in subjects with unresectable, locally advanced, or metastatic medullary thyroid cancer. Protokół badania dostarczony przez Zamawiającego.
- [4] Podsumowanie efektywności klinicznej – raport EMA dostarczony przez Zamawiającego.
- [5] Podsumowanie skuteczności klinicznej – raport EMA dostarczony przez Zamawiającego.
- [6] Podsumowanie profilu bezpieczeństwa – raport EMA dostarczony przez Zamawiającego.
- [7] Food and Drug Administration. Center for drug evaluation and research. Application number. 203756Orig1s000. Statistical review(s).
- [8] Schoffski P, Elisei R, Müller S i wsp. EXAM Study Group. An international, double-blind, randomized, placebo-controlled phase III trial (EXAM) of cabozantinib (XL184) in medullary thyroid carcinoma (MTC) patients (pts) with documented RECIST progression at baseline. Prezentacja multimedialna dostarczona przez Zamawiającego.
- [9] Exelixis and Sobi Kick off Meeting. March 13.2013. Cometriq (cabozantinib) in advanced medullary thyroid cancer. Prezentacja multimedialna dostarczona przez Zamawiającego.
- [10] Elisei R, Mueller S, Schoffski P i wsp. Clinical and biochemical activity in the EXAM trial, a Phase III study of cabozantinib (XL184) in patients with hereditary and non-hereditary medullary thyroid carcinoma (MTC). Eur Thyroid J. 2012; 1:Abstract OP1.
- [11] Schoffski P, Elisei R, Müller S i wsp. EXAM Study Group. An international, double-blind, randomized, placebo-controlled phase III trial (EXAM) of cabozantinib (XL184) in medullary thyroid carcinoma (MTC) patients (pts) with documented RECIST progression at baseline [abstract]. J Clin Oncol. 2012; 30(Suppl.):Abstract 5508, <http://meetinglibrary.asco.org/content/94113-114> (maj 2015 rok).
- [12] Yang J, Mehrotra N, Zhao H i wsp. Characterization of the exposure-response relationship leading to recommendations for dosing optimization in a new drug application review. J Clin Oncol. 2013; 31(15): SUPPL. 1, abstr 2510, <http://meetinglibrary.asco.org/content/116849-132>, (maj 2015 rok).
- [13] Brose MS, Sherman SI, Schoffski P i wsp. Correlative analyses of RET and RAS mutations in a phase 3 study of cabozantinib in patients (pts) with progressive, metastatic medullary thyroid cancer (MTC). Abstracts from 83rd Annual Meeting of the American Thyroid Association. Thyroid 2013 23 SUPPL. 1. A-14.
- [14] Sherman SI, Cohen EEW, Schoffski P i wsp. Efficacy of cabozantinib (Cabo) in medullary thyroid cancer (MTC) patients with RAS or RET mutations: Results from a phase III study. J Clin Oncol. 2013; 31(suppl; abstr 6000), <http://meetinglibrary.asco.org/content/113710-132> (maj 2015 rok).
- [15] Shah M, Elisei R, Muller S i wsp. Clinical activity of cabozantinib (xl184) in medullary thyroid carcinoma (MTC) patients (PTS): Subgroup analysis in the phase 3 study (exam). Abstracts from 82rd Annual Meeting of the American Thyroid Association. Thyroid. 2012; 22: A-45.
- [16] An International, Randomized, Double-Blinded, Phase 3 Efficacy Study of XL184 Versus Placebo in Subjects With Unresectable, Locally Advanced, or Metastatic Medullary Thyroid Cancer, <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00704730> (maj 2015 rok).

Badanie z randomizacją o akronimie ZETA (vandetanib vs placebo)

- [17] Wells Jr. SA, Robinson BG, Gagel RF i wsp. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: A randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol.* 2012; 30(2): 134–141.
- [18] Food and Drug Administration. Center for drug evaluation and research. Application number. 022405Orig1s000. Statistical review(s).
- [19] Thornton K, Kim G, Maher VE i wsp. Vandetanib for the treatment of symptomatic or progressive medullary thyroid cancer in patients with unresectable locally advanced or metastatic disease: U.S. Food and Drug Administration Drug approval summary. *Clin Cancer Res.* 2012; 18(14): 3722–3730.
- [20] Wells SAJ, Robinson BG, Gagel RF i wsp. Vandetanib in locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial (ZETA). *International Thyroid Congress, Paris, 2010 (Abstract OC021).*
- [21] An International, Phase III, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Multi-Center Study to Assess the Efficacy of ZD6474 (ZACTIMATM) Versus Placebo in Subjects With Unresectable Locally Advanced or Metastatic Medullary Thyroid, Cancer, <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00410761> (maj 2015 rok).
- [22] Massicotte MH, Borget I, Broutin S i wsp. Body composition variation and impact of low skeletal muscle mass in patients with advanced medullary thyroid carcinoma treated with vandetanib: results from a placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98(6): 2401–2408.
- [23] Raport IQWiG. Zusammenfassende documentation. Vandetanib. 2013.

B. Badania o niższej wiarygodności

Badanie bez randomizacji bez grupy kontrolnej, I fazy Kurzrock i wsp. 2011

- [24] Kurzrock R, Sherman SI, Ball DW i wsp. Activity of XL184 (Cabozantinib), an oral tyrosine kinase inhibitor, in patients with medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol.* 2011; 29(19): 2660–2666.
- [25] Kurzrock R, Salgia R, Ball DW i wsp. A phase 1 dose-escalation study of the safety and pharmacokinetics of xl184 administered orally to subjects with advanced malignancies. Raport z badania dostarczony przez Zamawiającego.
- [26] A phase 1 dose-escalation study of the safety and pharmacokinetics of xl184 administered orally to subjects with advanced malignancies. Protokół badania dostarczony przez Zamawiającego.
- [27] Kurzrock R, Sherman S, Hong D i wsp. A phase I study of XL184, a MET, VEGFR2, and RET kinase inhibitor, administered orally to patients (pts) with advanced malignancies, including a subgroup of pts with medullary thyroid cancer (MTC) [abstract 379]. 20th EORTC-NCI-AACR Symposium on Molecular Targets and Cancer Therapeutics; Geneva; 2008.
- [28] Kurzrock R, Cohen EE, Sherman SI i wsp. Long-term results in a cohort of medullary thyroid cancer (MTC) patients (pts) in a phase I study of XL184 (BMS 907351), an oral inhibitor of MET, VEGFR2, and RET. *J Clin Oncol.* 2010; 28(15S):abstract 5502.
- [29] Cohen EEW, Hong DS, Pfister DG i wsp. Long-term disease control of ≥ 2 years achieved with cabozantinib in subjects with metastatic medullary thyroid carcinoma on a phase I study. *J Clin Oncol.* 2013; 31(suppl; abstr 6090), <http://meetinglibrary.asco.org/content/117385-132> (maj 2015 rok).
- [30] Salgia R, Sherman S, Hong DS i wsp. A phase I study of XL184, a RET, VEGFR2, and MET kinase inhibitor, in patients (pts) with advanced malignancies, including pts with medullary thyroid cancer (MTC). 2008 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). *J Clin Oncol* 26(Suppl): Abstract 3522, p. 158s. http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/26/15_suppl/3522 (maj 2015 rok).
- [31] A Phase 1 Dose-Escalation Study of the Safety and Pharmacokinetics of XL184 Administered Orally to Subjects With Advanced Malignancies. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00215605> (maj 2015 rok).

C. Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa

EMA

- [32] Charakterystyka Produktu Leczniczego Cometriq®.
- [33] <http://grey-horizon.blogspot.com/2014/01/european-medicines-agency-recommends.html> (maj 2015 rok).
- [34] Cometriq®. Summary of opinion. 19 December 2013. EMA/CHMP/539526/2013. Committee for medicinal products for human use (CHMP).
- [35] Summary of the risk management plan (RMP) for Cometriq (cabozantinib). EMA/13485/2014.
- [36] Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa. Cometriq® (kabozantynib). 2014.

FDA

- [37] Cometriq™ (cabozantinib) capsules, for oral use. Highlights of prescribing information.

Inne badania kliniczne/ doniesienia naukowe

- [38] Hong S, Fang W, Liang W i wsp. Risk of treatment-related deaths with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors: a meta-analysis of 41 randomized controlled trials. *Onco Targets Ther.* 2014; 7: 1851-1867.
- [39] Ghatalia P, Je Y, Mouallem NE i wsp. Hepatotoxicity with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2015; 93(3): 257-276.
- [40] Yavuz S, Apolo AB, Kummar S i wsp. Cabozantinib-induced thyroid dysfunction: a review of two ongoing trials for metastatic bladder cancer and sarcoma. *Thyroid.* 2014; 24(8): 1223-1231.
- [41] Zuo RC, Apolo AB, DiGiovanna JJ i wsp. Cutaneous adverse effects associated with the tyrosine-kinase inhibitor cabozantinib. *JAMA Dermatol.* 2015; 151(2): 170-177.
- [42] Blevins DP, Dadu R, Hu M i wsp. Aerodigestive fistula formation as a rare side effect of antiangiogenic tyrosine kinase inhibitor therapy for thyroid cancer. *Thyroid.* 2014; 24(5): 918-922.
- [43] Esfandiari NH, Hesseltine EA. Visual vignette. Cabozantinib-induced hand-foot syndrome. *Endocr Pract.* 2013; 19(6): 1071.

D. Opracowania (badania) wtórne

Przeeglady systematyczne

- [44] Karras S, Pontikides N, Krassas GE. Pharmacokinetic evaluation of cabozantinib for the treatment of thyroid cancer. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2013 Apr;9(4): 507-515.
- [45] Hoy SM. Cabozantinib: a review of its use in patients with medullary thyroid cancer. *Drugs.* 2014; 74(12): 1435-1444.
- [46] Nagilla M, Brown RL, Cohen EE. Cabozantinib for the treatment of advanced medullary thyroid cancer. *Adv Ther.* 2012; 29(11): 925-934.
- [47] Durante C, Russo D, Verrienti A i wsp. XL184 (cabozantinib) for medullary thyroid carcinoma. *Expert Opin Investig Drugs.* 2011; 20(3): 407-413.
- [48] Lerch C, Richter B. Pharmacotherapy options for advanced thyroid cancer: A systematic review. *Drugs* 2012; 72(1): 67-85.
- [49] Cabanillas ME, Hu MI, Jimenez C. Medullary thyroid cancer in the era of tyrosine kinase inhibitors: to treat or not to treat--and with which drug--those are the questions. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99(12): 4390-4396.
- [50] Kapiteijn E, Schneider TC, Morreau H i wsp. New treatment modalities in advanced thyroid cancer. *Ann Oncol.* 2012; 23(1): 10-18.
- [51] Bowles DW, Kessler ER, Jimeno A. Multi-targeted tyrosine kinase inhibitors in clinical development: focus on XL-184 (cabozantinib). *Drugs Today (Barc).* 2011; 47(11): 857-868.

- [52] Sherman SI. Lessons learned and questions unanswered from use of multitargeted kinase inhibitors in medullary thyroid cancer. *Oral Oncol.* 2013; 49(7): 707–710.
- [53] Gild ML, Bullock M, Robinson BG i wsp. Multikinase inhibitors: a new option for the treatment of thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol.* 2011; 7(10): 617–624.
- [54] Sherman SI. Molecularly targeted therapies for thyroid cancers. *Endocrine Practice.* 2009; 15(6): 605-611.

Raporty HTA

- [55] NHSC, National Horizon Scanning Centre. Cabozantinib for medullary thyroid cancer. 2012.

E. Badania nieopublikowane

- [56] A Randomized, Double-blind Study To Evaluate the Efficacy and Safety of Cabozantinib (XL184) at a Lower Dose/Day Compared to a 140 mg/Day in Progressive, Metastatic Medullary Thyroid Cancer Patients, <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01896479> (maj 2015 rok).
- [57] An Open-Label, Expanded Access Study of Cabozantinib (XL 184) in Subjects With Unresectable, Locally Advanced, or Metastatic Medullary Thyroid Cancer, <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01683110> (maj 2015 rok).

F. Badania wykluczone z Analizy Klinicznej

- [58] Hart C, De Boer R. Profile of cabozantinib and its potential in the treatment of advanced medullary thyroid cancer. *OncoTargets and Therapy.* 2013; 6: 1–7.
- [59] Traynor K. Cabozantinib approved for advanced. *Am J Health-Syst Pharm.* 2013; 70: 80.
- [60] Nixon IJ, Shaha AR, Tuttle MR. Targeted therapy in thyroid cancer. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013; 21(2): 130–134.
- [61] Viola D, Cappagli V, Elisei R. Cabozantinib (XL184) for the treatment of locally advanced or metastatic progressive medullary thyroid cancer. *Future Oncology.* 2013; 9(8): 1083–1092
- [62] Zhang Y, Guessous F, Kofman A i wsp. XL-184, a MET, VEGFR-2 and RET kinase inhibitor for the treatment of thyroid cancer, glioblastoma multiforme and NSCLC. *IDrugs.* 2010; 13(2): 112–121.
- [63] Deshpande HA, Gettinger SN, Sosa JA. Targeted therapy for thyroid cancer: An updated review of investigational agents. *Curr Opin Investig Drugs.* 2010; 11(6): 661–668.
- [64] Sáez JM. Treatment directed to signalling molecules in patients with advanced differentiated thyroid cancer. *Anticancer Agents Med Chem.* 2013; 13(3): 483–495.
- [65] Ball DW. Management of medullary thyroid cancer. *Minerva Endocrinol.* 2011; 36(1) :87–98.
- [66] Takami HE. Current status of molecularly targeted drugs for the treatment of advanced thyroid cancer. *Endocr J.* 2011; 58(3): 151–153.
- [67] Houvras Y, Wirth L. Cabozantinib in Medullary Thyroid Carcinoma: Time to Focus the Spotlight on This Rare Disease. *J Clin Oncol.* 2011; 29(19): 2616–2618.
- [68] Antonelli A, Fallahi P, Ferrari SM. New Targeted Therapies for Thyroid Cancer. *Curr Genomics* 2011; 12: 626–631.
- [69] Perez CA, Santos ES, Arango BA i wsp. Novel molecular targeted therapies for refractory thyroid cancer. *Head Neck.* 2012; 34(5): 736–745.
- [70] Haraldsdottir S, Shah MH. An update on clinical trials of targeted therapies in thyroid cancer. *Curr Opin Oncol.* 2014; 26(1): 36-44.
- [71] Zhu K, Kong X, Zhao D i wsp. c-MET kinase inhibitors: a patent review (2011 - 2013). *Expert Opin Ther Pat.* 2014; 24(2): 217-230.
- [72] Krajewska J, Jarzab B. Novel therapies for thyroid cancer. *Expert Opin Pharmacother.* 2014; 15(18): 2641-2652.

- [73] Colombo JR, Wein RO. Cabozantinib for progressive metastatic medullary thyroid cancer: a review. *Ther Clin Risk Manag.* 2014; 10: 395-404.
- [74] Hart CD, De Boer RH. Profile of cabozantinib and its potential in the treatment of advanced medullary thyroid cancer. *Onco Targets Ther.* 2013; 6: 1-7.
- [75] Nix NM, Braun K. Cabozantinib for the treatment of metastatic medullary thyroid carcinoma. *J Adv Pract Oncol.* 2014; 5(1): 47-50.
- [76] Alonso-Gordoa T, Díez JJ, Durán M i wsp. Advances in thyroid cancer treatment: latest evidence and clinical potential. *Ther Adv Med Oncol.* 2015; 7(1): 22-38.
- [77] Grüllich C. Cabozantinib: a MET, RET, and VEGFR2 tyrosine kinase inhibitor. *Recent Results Cancer Res.* 2014; 201: 207-214.
- [78] Phay JE, Shah MH. Targeting RET receptor tyrosine kinase activation in cancer. *Clin Cancer Res.* 2010; 16(24): 5936–5941.
- [79] Almeida MQ, Hoff AO. Recent advances in the molecular pathogenesis and targeted therapies of medullary thyroid carcinoma. *Curr Opin Oncol.* 2012; 24(3): 229–234.
- [80] Puxeddu E, Romagnoli S, Dottorini ME. Targeted therapies for advanced thyroid cancer. *Curr Opin Oncol.* 2011; 23(1): 13–21.
- [81] Sugawara M, Geffner DL, Martinez D i wsp. Novel treatment of medullary thyroid cancer. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2009; 16(5): 367–372.
- [82] Tsimberidou AM, Vaklavas C, Wen S i wsp. Phase I clinical trials in 56 patients with thyroid cancer: the M. D. Anderson Cancer Center experience. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94(11): 4423–4432.
- [83] Brassard M, Neraud B, Trabado S i wsp. Endocrine effects of the tyrosine kinase inhibitor vandetanib in patients treated for thyroid cancer. *J Clin Endocrin Metab.* 2011; 96(9): 2741–2749.
- [84] Leboulleux S, Bastholt L, Krause T i wsp. Vandetanib in locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: A randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13(9): 897–905.
- [85] Wells SA Jr, Gosnell JE, Gagel RF i wsp. Vandetanib for the treatment of patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol.* 2010; 28(5): 767–772.
- [86] Robinson BG, Paz-Ares L, Krebs A i wsp. Vandetanib (100 mg) in patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrin Metab.* 2010; 95(6): 2664–2671.
- [87] Baudry C, Paepegaey AC, Groussin L. Reversal of Cushing's syndrome by vandetanib in medullary thyroid carcinoma. *N Engl J Med.* 2013; 369(6): 584–586
- [88] Wirth LJ, Ross DS, Randolph GW i wsp. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 5-2013. A 52-year-old woman with a mass in the thyroid. *N Engl J Med.* 2013; 368(7): 664–673.
- [89] Qi W-X, Sun Y-J, Tang L-N i wsp. Risk of gastrointestinal perforation in cancer patients treated with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol/Hematol.* 2014; 89: 394–403.
- [90] Ghatalia P, Morgan CJ, Choueiri TK i wsp. Pancreatitis with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2015; 94(1): 136-145.
- [91] IQWiG. Cabozantinib - assessment according to section 35a (paragraph 1, sentence 10) Social Code Book V (dossier assessment). Cologne: Institut fuer Qualitaet und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2014.
- [92] Kurzrock R, Atkins J, Wheler J i wsp. Tumor marker and measurement fluctuations may not reflect treatment efficacy in patients with medullary thyroid carcinoma on long-term RET inhibitor therapy. *Ann Oncol.* 2013; 24(9): 2256-2261.

G. Publikacje wykorzystane w części opisowej

- [93] Charakterytyka produktu leczniczego Caprelsa®.

- [94] Akeno-Stuart N, Croyle M, Knauf JA i wsp. The RET kinase inhibitor NVP-AST487 blocks growth and calcitonin gene expression through distinct mechanisms in medullary thyroid cancer cells. *Cancer Res.* 2007; 67: 6956–6964.
- [95] Kamba T, McDonald DM. Mechanisms of adverse effects of anti-VEGF therapy for cancer. *Br J Cancer.* 2007; 96: 1788–1795.
- [96] Kappers MH, van Esch JH, Smedts FM i wsp. Sunitinib-induced hypothyroidism is due to induction of type 3 deiodinase activity and thyroidal capillary regression. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96: 3087–3094.
- [97] Analiza Problemu Decyzyjnego Cometriq® (kabozantynib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu dorosłych chorych z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy.
- [98] Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA) opracowane przez Agencję Technologii Medycznych (AOTM) http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/wytyczne_hta/2010/Zarządzenie_Nr_1_04012010.pdf, (maj 2015 rok).
- [99] Wytyczne Cochrane Collaboration, www.cochrane-handbook.org, (maj 2015 rok).
- [100] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 w sprawie minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- [101] Jadad AR, Moore RA, Carroll D i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17: 1–12.
- [102] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J. Podstawy EBM czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. *Medycyna Praktyczna*, 2008. [dostęp do wersji drukowanej].
- [103] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE i wsp. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol.* 1997; 50(6): 683–691.
- [104] Wells GA, Sultan SA, Chen L i wsp. Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.
- [105] Song F, Altman DG, Glenny AM i wsp. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. *BMJ.* 2003; 326(7387): 472.
- [106] Vandermeer BW, Buscemi N, Liang Y i wsp. Comparison of meta-analytic results of indirect, direct, and combined comparisons of drugs for chronic insomnia in adults: a case study. *Medical Care* 2007; 45(10 Supl 2): 166–172.
- [107] Edwards SJ, Clarke MJ, Wordsworth S i wsp. Indirect comparisons of treatments based on systematic reviews of randomised controlled trials. *Int J Clin Pract.* 2009; 63(6): 841–854.
- [108] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med.* 2004; 23(20): 3105–3124.
- [109] Song F, Glenny AM, Altman DG. Indirect comparison in evaluating relative efficacy illustrated by antimicrobial prophylaxis in colorectal surgery. *Controlled Clin Trials* 2000; 21(5): 488–497.
- [110] Bland JM, Kerry SM. Statistics notes. Weighted comparison of means. *BMJ* 1998; 316(7125): 129.
- [111] Zoghbi A, Stojmenovi I. Fast algorithms for generating integer partitions. *Int J Comput Math.* 1998; 70(2): 319–332.
- [112] Grabowski M, Filipiak KJ. Evidence Based Medicine na przykładzie badań z lekami hipolipemizującymi. 44 pytania i odpowiedzi. Wyd. Medical Education, 2008.
- [113] Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R i wsp. What is quality of evidence and why is it important to clinicians? *BMJ.* 2008; 336(7651): 995–998.
- [114] Atkins D, Best D, Briss PA i wsp. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2004; 328(7454): 1490.
- [115] Herman K, Jarzab M. (red.) Nowotwory układu wewnątrzwydzielniczego. 2011.
- [116] Krysiak R, Marek B, Okopień B. Rak rdzeniasty tarczycy — aktualny stan wiedzy. *Endokrynol Pol.* 2008; 59(5): 446–455.
- [117] Gryczyńska M. Obraz kliniczny i diagnostyka raka rdzeniastego tarczycy oraz zespół MEN 2A i MEN 2B. *Współ Onkol.* 2005; 9(4): 157–160.
- [118] Jarzab B, Włoch J, Wygoda Z. Genetyka kliniczna raka rdzeniastego tarczycy. 2011. 1–21.

- [119] Lerch C, Richter B. Pharmacotherapy Options for Advanced Thyroid Cancer. *Drugs* 2012; 72(1): 67–85.
- [120] Jarzab B, Gembicki M, Herman K i wsp. Rak tarczycy. W. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych u dorosłych/pod red. Macieja Krzakowskiego. 2003: 71–86.
- [121] Veelen W, de Groot JWB, Acton DS i wsp. Medullary thyroid carcinoma and biomarkers: past, present and future. *J Internal Med.* 2009; 266: 126–140.
- [122] Herman K, Jarzab M, Fijołek-Warszewska A i wsp. Nowotwory układu wewnątrzwydzielniczego. W. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Red. Krzakowski M, Warzocha K. 2013: 399–400.
- [123] http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002640/smops/Positive/human_smop_000623.jsp&mid=WC0b01ac058001d127 (maj 2015 rok).
- [124] Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanych działaniach niepożądanych leków <http://www.adrreports.eu/PL/faqs.html> (maj 2015 rok).
- [125] Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA i wsp: New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst.* 2000; 92: 205–216.
- [126] Leppert W, Majkovicz M. Polish brief pain inventory for pain assessment and monitoring of pain treatment in cancer patients. *J Palliat Med* 2010; 13: 663–668.
- [127] Propozycja programu lekowego. Leczenie raka rdzeniastego tarczycy kabozantynibem (Cometriq®). 2014.
- [128] Projekt programu lekowego „Leczenie raka rdzeniastego tarczycy kabozantynibem (ICD-10 C.73)” 17.03.2015.
- [129] Perros P, Colley S, Boelaert K i wsp. British Thyroid Association Guidelines for the management of thyroid cancer, third edition. *Clinical Endocrinology* 2014; 81 (Suppl.1): 1-122.
- [130] AWMSG, All Wales Medicines Strategy Group, <http://www.awmsg.org/>. Final Appraisal Recommendation. Advice No: 4014-December 2014. Cabozantinib (Cometriq®) 20 mg and 80 mg hard capsules.
- [131] HAS, Haute Autorité de Santé, <http://www.has-sante.fr/>. Commission de la Transparence. Avis. Cometriq. 3 décembre 2014.

13. SPIS TABEL, SCHEMATÓW, WYKRESÓW

Spis tabel

Tabela 1. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach Analizy Klinicznej [badania pierwotne, badania o niższej wiarygodności, opracowania (badania) wtórne, dodatkowe publikacje oceniające bezpieczeństwo], dotyczących stosowania kabozantynibu (produkt leczniczy Cometriq®) w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy.	32
Tabela 2. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniu EXAM [1]–[16].	34
Tabela 3. Skuteczność kliniczna (punkty końcowe typu ang. <i>Time to Event</i>) kabozantynibu względem placebo w leczeniu postępującego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy u dorosłych pacjentów; badanie o akronimie EXAM; populacja ITT [^]	36
Tabela 4. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe dotyczące analizy przeżycia wolnego od progresji choroby oraz przeżycia całkowitego) kabozantynibu względem placebo w leczeniu postępującego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy u dorosłych pacjentów; badanie o akronimie EXAM; populacja ITT.	37
Tabela 5. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) kabozantynibu względem placebo w leczeniu postępującego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy u dorosłych pacjentów; badanie o akronimie EXAM; populacja ITT.	42
Tabela 6. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) kabozantynibu względem placebo w leczeniu postępującego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy u dorosłych pacjentów; badanie o akronimie EXAM; populacja ogólna.	45
Tabela 7. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) kabozantynibu względem placebo w leczeniu postępującego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy u dorosłych pacjentów; badanie o akronimie EXAM.	47
Tabela 8. Charakterystyka badań klinicznych oraz przedstawienie głównych wyników skuteczności przydatnych do porównania pośredniego kabozantynibu względem wandetanibu poprzez wspólny komparator (placebo) [1]–[16] vs [17]–[23].	69
Tabela 9. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniu o akronimie ZETA [17]–[23].	75
Tabela 10. Skuteczność kliniczna (punkty końcowe typu ang. <i>Time to Event</i>) wandetanibu względem placebo w leczeniu nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy u dorosłych pacjentów; badanie o akronimie ZETA.	77
Tabela 11. Skuteczność kliniczna (punkty końcowe typu ang. <i>Time to Event</i>) wandetanibu względem placebo w leczeniu nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy u dorosłych pacjentów – subpopulacja pacjentów z progresją choroby; badanie o akronimie ZETA.	78
Tabela 12. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe dotyczące analizy przeżycia wolnego od progresji choroby oraz przeżycia całkowitego) wandetanibu względem placebo w leczeniu nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy u dorosłych pacjentów; badanie o akronimie ZETA.	78
Tabela 13. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) wandetanibu względem placebo w leczeniu nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy u dorosłych pacjentów; badanie o akronimie ZETA.	82
Tabela 14. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) wandetanibu względem placebo w leczeniu nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy u dorosłych pacjentów – subpopulacja pacjentów z progresją choroby; badanie o akronimie ZETA.	83
Tabela 15. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) wandetanibu względem placebo w leczeniu nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy u dorosłych pacjentów; badanie o akronimie ZETA.	86
Tabela 16. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) wandetanibu względem placebo w leczeniu nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy u dorosłych pacjentów – subpopulacja pacjentów z progresją choroby; badanie o akronimie ZETA.	89
Tabela 17. Czas przeżycia wolny od progresji choroby (punkt końcowy typu ang. <i>Time to Event</i>) – porównanie pośrednie kabozantynibu względem wandetanibu z zastosowaniem wspólnego komparatora (placebo) w leczeniu nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy u dorosłych pacjentów; badanie o akronimie EXAM [1] vs badanie o akronimie ZETA [17], faza podwójnie zamaskowana badań.	91
Tabela 18. Zdarzenia związane z przeżyciem wolnym od progresji choroby ogółem (dychotomiczne punkty końcowe) – porównanie pośrednie kabozantynibu względem wandetanibu z zastosowaniem wspólnego komparatora (placebo) w leczeniu nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy u dorosłych pacjentów; badanie o akronimie EXAM [1] vs badanie o akronimie ZETA [17], [18]; faza podwójnie zamaskowana badań.	92
Tabela 19. Czas przeżycia wolny od progresji choroby oraz czas przeżycia całkowitego (punkty końcowe typu ang. <i>Time to Event</i>) – porównanie pośrednie kabozantynibu względem wandetanibu z zastosowaniem wspólnego komparatora (placebo) w leczeniu nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy u dorosłych pacjentów; badanie o akronimie EXAM [1] vs badanie o akronimie ZETA [17], [18]; faza podwójnie zamaskowana badania o akronimie EXAM vs faza podwójnie zamaskowana i otwarta łącznie badania o akronimie ZETA.	92
Tabela 20. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) – porównanie pośrednie kabozantynibu względem wandetanibu z zastosowaniem wspólnego komparatora (placebo) w leczeniu nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy u dorosłych pacjentów; badanie o akronimie EXAM [1] vs badanie o akronimie ZETA [17], [23].	94
Tabela 21. Działania niepożądane raportowana podczas stosowania kabozantynibu [32].	99
Tabela 22. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukiwania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dotyczących zastosowania kabozantynibu w leczeniu dorosłych chorych z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy.	141
Tabela 23. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dotyczących zastosowania kabozantynibu w leczeniu dorosłych chorych z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy (data ostatniego wyszukiwania: 28-29.05.2015 rok).	142
Tabela 24. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych dla zastosowania kabozantynibu w leczeniu dorosłych chorych z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy (data ostatniego wyszukiwania: 30.04.2015 rok).	144
Tabela 25. Przyczyny wykluczenia z Analizy Klinicznej publikacji dotyczących zastosowania kabozantynibu (produkt leczniczy Cometriq®) oraz wandetanibu w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy.	149
Tabela 26. Charakterystyki badań z randomizacją.	151
Tabela 27. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania z randomizacją o akronimie EXAM [1]–[15].	153
Tabela 28. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania z randomizacją o akronimie ZETA [16]–[22].	154
Tabela 29. Charakterystyka badania klinicznego o niższej wiarygodności [23]–[30].	155
Tabela 30. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania bez randomizacji I fazy Kurzrock i wsp. 2011 (subpopulacja z rakiem rdzeniastym tarczycy) [23]–[30].	156

Tabela 33. Charakterystyka badań klinicznych przydatnych do porównania pośredniego kabozantynibu względem wandetanibu poprzez wspólny komparator (placebo) [1]–[15] vs [16]–[22].	157
Tabela 34. Charakterystyka nieopublikowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania kabozantynibu (produkt leczniczy Cometriq®).	159
Tabela 35. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności dotyczących zastosowania kabozantynibu w analizowanym wskazaniu.	163
Tabela 36. Analiza wyników z zakresu profilu bezpieczeństwa raportowanych w badaniu o niższej wiarygodności [23]–[30].	163
Tabela 37. Charakterystyka opracowań (badań) wtórnych.	168
Tabela 38. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badań [1]–[15] i [16]–[22].	172
Tabela 39. Charakterystyka skali/ kwestionariuszy wykorzystanych w badaniach uwzględnionych w analizie klinicznej.	189
Tabela 40. Ocena jakości danych z badania z randomizacją o akronimie EXAM [1]–[15], dotyczącego zastosowania kabozantynibu (produkt leczniczy Cometriq®) w porównaniu do placebo w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy.	190
Tabela 41. Ocena jakości danych z badania z randomizacją o akronimie ZETA [16]–[22], dotyczącego zastosowania wandetanibu w porównaniu do placebo w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy.	191
Tabela 42. Ocena jakości danych z badań z randomizacją o akronimie EXAM [1]–[15] i ZETA [16]–[22], wykorzystanych do porównania pośredniego dotyczącego zastosowania kabozantynibu względem wandetanibu w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy.	191
Tabela 43. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii*.	192
Tabela 44. Opis arkusza skali <i>Jadad</i> .	192
Tabela 45. Opis skali GRADE.	193
Tabela 46. Ocena poziomu dowodów naukowych w ocenie trójklasowej (A-B-C)*.	193
Tabela 47. Ocena jakości wyników naukowych zawartych w artykułach*.	193
Tabela 48. Formularz ekstrakcji danych z badań.	193

Spis schematów

Schemat 1. Analiza czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w subpopulacjach pacjentów wyodrębnionych w badaniu o akronimie EXAM (kabozantynib względem placebo w leczeniu postępującego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy u dorosłych pacjentów) [1].	40
Schemat 2. Diagram selekcji opracowań (badań) wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) kabozantynibu (produkt leczniczy Cometriq®) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy.	146
Schemat 3. Diagram selekcji badań pierwotnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) oraz efektywności praktycznej kabozantynibu (produkt leczniczy Cometriq®) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy.	147

Spis wykresów

Wykres 1. Wynik porównania pośredniego skuteczności klinicznej kabozantynibu względem wandetanibu w leczeniu nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy u dorosłych pacjentów – czas przeżycia wolnego od progresji choroby, faza podwójnie zamaskowana badań.	173
Wykres 2. Wynik porównania pośredniego skuteczności klinicznej kabozantynibu względem wandetanibu w leczeniu nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy u dorosłych pacjentów – zdarzenia związane z przeżyciem wolnym od progresji choroby ogółem, faza podwójnie zamaskowana badań.	173
Wykres 3. Wynik porównania pośredniego skuteczności klinicznej kabozantynibu względem wandetanibu w leczeniu nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy u dorosłych pacjentów – obiektywna odpowiedź na leczenie, faza podwójnie zamaskowana badań.	174
Wykres 4. Wynik porównania pośredniego skuteczności klinicznej kabozantynibu względem wandetanibu w leczeniu nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy u dorosłych pacjentów – czas przeżycia wolnego od progresji choroby, podstawowa analiza, faza podwójnie zamaskowana badania o akronimie EXAM vs faza podwójnie zamaskowana i otwarta łącznie badania o akronimie ZETA.	174
Wykres 5. Wynik porównania pośredniego skuteczności klinicznej kabozantynibu względem wandetanibu w leczeniu nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy u dorosłych pacjentów – czas przeżycia wolnego od progresji choroby, analiza FDA, faza podwójnie zamaskowana badania o akronimie EXAM vs faza podwójnie zamaskowana i otwarta łącznie badania o akronimie ZETA.	175
Wykres 6. Wynik porównania pośredniego skuteczności klinicznej kabozantynibu względem wandetanibu w leczeniu nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy u dorosłych pacjentów – czas przeżycia całkowitego, podstawowa analiza, faza podwójnie zamaskowana badania o akronimie EXAM vs faza podwójnie zamaskowana i otwarta łącznie badania o akronimie ZETA.	175
Wykres 7. Wynik porównania pośredniego skuteczności klinicznej kabozantynibu względem wandetanibu w leczeniu nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy u dorosłych pacjentów – czas przeżycia całkowitego, zaktualizowana analiza FDA, faza podwójnie zamaskowana badania o akronimie EXAM vs faza podwójnie zamaskowana i otwarta łącznie badania o akronimie ZETA.	176
Wykres 8. Wynik porównania pośredniego profilu bezpieczeństwa kabozantynibu względem wandetanibu w leczeniu nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy u dorosłych pacjentów – przerwanie leczenia w fazie randomizowanej z powodu działań niepożądanych.	176
Wykres 9. Wynik porównania pośredniego profilu bezpieczeństwa kabozantynibu względem wandetanibu w leczeniu nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy u dorosłych pacjentów – działania niepożądane (ogółem).	177
Wykres 10. Wynik porównania pośredniego profilu bezpieczeństwa kabozantynibu względem wandetanibu w leczeniu nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy u dorosłych pacjentów – ciężkie działania niepożądane (ogółem).	177
Wykres 11. Wynik porównania pośredniego profilu bezpieczeństwa kabozantynibu względem wandetanibu w leczeniu nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy u dorosłych pacjentów – biegunka bez względu na stopień nasilenia.	178
Wykres 12. Wynik porównania pośredniego profilu bezpieczeństwa kabozantynibu względem wandetanibu w leczeniu nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy u dorosłych pacjentów – wysypka bez względu na stopień nasilenia.	178
Wykres 13. Wynik porównania pośredniego profilu bezpieczeństwa kabozantynibu względem wandetanibu w leczeniu nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy u dorosłych pacjentów – nudności bez względu na stopień nasilenia.	179
Wykres 14. Wynik porównania pośredniego profilu bezpieczeństwa kabozantynibu względem wandetanibu w leczeniu nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy u dorosłych pacjentów – nadciśnienie bez względu na stopień nasilenia.	179

Wykres 15. Wynik porównania pośredniego profilu bezpieczeństwa kabozantynibu względem wandetanibu w leczeniu nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy u dorosłych pacjentów – zmęczenie bez względu na stopień nasilenia.	180
Wykres 16. Wynik porównania pośredniego profilu bezpieczeństwa kabozantynibu względem wandetanibu w leczeniu nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy u dorosłych pacjentów – ból głowy bez względu na stopień nasilenia.	180
Wykres 17. Wynik porównania pośredniego profilu bezpieczeństwa kabozantynibu względem wandetanibu w leczeniu nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy u dorosłych pacjentów – zmniejszenie apetytu bez względu na stopień nasilenia.	181
Wykres 18. Wynik porównania pośredniego profilu bezpieczeństwa kabozantynibu względem wandetanibu w leczeniu nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy u dorosłych pacjentów – osłabienie bez względu na stopień nasilenia.	181
Wykres 19. Wynik porównania pośredniego profilu bezpieczeństwa kabozantynibu względem wandetanibu w leczeniu nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy u dorosłych pacjentów – wymioty bez względu na stopień nasilenia.	182
Wykres 20. Wynik porównania pośredniego profilu bezpieczeństwa kabozantynibu względem wandetanibu w leczeniu nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy u dorosłych pacjentów – ból pleców bez względu na stopień nasilenia.	182
Wykres 21. Wynik porównania pośredniego profilu bezpieczeństwa kabozantynibu względem wandetanibu w leczeniu nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy u dorosłych pacjentów – suchość skóry bez względu na stopień nasilenia.	183
Wykres 22. Wynik porównania pośredniego profilu bezpieczeństwa kabozantynibu względem wandetanibu w leczeniu nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy u dorosłych pacjentów – bezsenność bez względu na stopień nasilenia.	183
Wykres 23. Wynik porównania pośredniego profilu bezpieczeństwa kabozantynibu względem wandetanibu w leczeniu nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy u dorosłych pacjentów – ból brzucha bez względu na stopień nasilenia.	184
Wykres 24. Wynik porównania pośredniego profilu bezpieczeństwa kabozantynibu względem wandetanibu w leczeniu nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy u dorosłych pacjentów – kaszel bez względu na stopień nasilenia.	184
Wykres 25. Wynik porównania pośredniego profilu bezpieczeństwa kabozantynibu względem wandetanibu w leczeniu nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy u dorosłych pacjentów – zmniejszenie masy ciała bez względu na stopień nasilenia.	185
Wykres 26. Wynik porównania pośredniego profilu bezpieczeństwa kabozantynibu względem wandetanibu w leczeniu nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy u dorosłych pacjentów – biegunka stopnia ≥ 3	185
Wykres 27. Wynik porównania pośredniego profilu bezpieczeństwa kabozantynibu względem wandetanibu w leczeniu nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy u dorosłych pacjentów – nadciśnienie stopnia ≥ 3	186
Wykres 28. Wynik porównania pośredniego profilu bezpieczeństwa kabozantynibu względem wandetanibu w leczeniu nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy u dorosłych pacjentów – zmęczenie stopnia ≥ 3	186
Wykres 29. Wynik porównania pośredniego profilu bezpieczeństwa kabozantynibu względem wandetanibu w leczeniu nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy u dorosłych pacjentów – zmniejszenie apetytu stopnia ≥ 3	187
Wykres 30. Wynik porównania pośredniego profilu bezpieczeństwa kabozantynibu względem wandetanibu w leczeniu nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy u dorosłych pacjentów – wysypka stopnia ≥ 3	187
Wykres 31. Wynik porównania pośredniego profilu bezpieczeństwa kabozantynibu względem wandetanibu w leczeniu nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy u dorosłych pacjentów – osłabienie stopnia ≥ 3	188
Wykres 32. Wynik porównania pośredniego profilu bezpieczeństwa kabozantynibu względem wandetanibu w leczeniu nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy u dorosłych pacjentów – duszności stopnia ≥ 3	188
Wykres 33. Wynik porównania pośredniego profilu bezpieczeństwa kabozantynibu względem wandetanibu w leczeniu nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy u dorosłych pacjentów – ból pleców stopnia ≥ 3	189

14. ANEKS

14.1. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

Przeprowadzono przeszukania medycznych baz danych odnośnie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Cometriq® (kabozantynib, kapsułki twarde) w porównaniu do podania placebo lub wandetanibu w leczeniu dorosłych chorych z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy (zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem [32] oraz z propozycją programu lekowego [107]).

Przeszukanie baz danych przeprowadzono z możliwie dużą czułością, zgodnie z wytycznymi AOTM [78] i *Cochrane Collaboration* [79] oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [80]. W procesie przeszukiwania wybranych medycznych baz danych użyto słów kluczowych pogrupowanych w zależności od obszaru znaczeniowego. W strategii wyszukiwania wykorzystano synonimy zawarte w MeSH (ang. *Medical Subject Reading*) oraz EMTREE (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*). W trakcie wyszukiwania wykorzystano połączenia słów kluczowych utworzone przy użyciu operatorów logicznych AND oraz OR (operatory logiki Boole'a) oraz uwzględniono filtry. Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie, w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Wyszukiwaniem zajmowały się równolegle 2 osoby (J.K., A.M.), a ostateczna strategia była tworzona na drodze konsensusu między nimi (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej – P.K.). Stopień zgodności między analitykami wynosił około 98%. Wyszukiwanie ograniczono czasowo i zostało ono przeprowadzone w dniach 07.01.–10.01.2014 roku (data ostatniego wyszukiwania: 10.01.2014), aktualizacja w dniu 05.05.2014 roku (S.Ł.), dniu 17.10.2014 roku (P.M.) oraz w dniach 28-30.05.2015 (J.K.). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

W pierwszej kolejności poszukiwano istniejących już, niezależnych raportów oceny technologii medycznych (raportów HTA) oraz przeglądów systematycznych, metaanaliz lub analiz zbiorczych w bazach: *Medline*, *Embase*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz w *Cochrane Library*. Następnie poszukiwano badań pierwotnych w bazach: *Medline*, *Embase* oraz w *Cochrane Library*. Doniesień naukowych (badań pierwotnych i wtórnych) szukano także w innych niż *Medline*, *Embase* i *Cochrane Library*, naukowych bazach danych. Dodatkowo, pierwotnych badań klinicznych oraz opracowań (badań) wtórnych poszukiwano również w referencjach odnalezionych opracowań.

Cometriq® (kabozantynib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy. Analiza Kliniczna – przegląd systematyczny badań.



14.1.1. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH I BADAŃ PIERWOTNYCH

W tabeli poniżej przedstawiono słowa kluczowe wykorzystane przy przeszukaniu głównych medycznych baz danych: *Medline, Embase, Cochrane Library*, w celu zidentyfikowania opracowań (badań) wtórnych (przeглядów systematycznych, metaanaliz, raportów HTA czy analiz zbiorczych), a także pierwotnych badań klinicznych.

Tabela 22. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dotyczących zastosowania kabozantynibu w leczeniu dorosłych chorych z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy.

Słowa kluczowe	
Problem zdrowotny (populacja)	<i>(medullary thyroid AND (cancer OR cancers OR tumor OR tumors OR carcinoma OR carcinomas OR neoplasm OR neoplasms)) OR (thyroid AND (cancer OR cancers OR tumor OR tumors OR carcinoma OR carcinomas OR neoplasm OR neoplasms)) OR MTC OR (thyroid gland medullary carcinoma OR thyroid medulla carcinoma OR thyroid medullar carcinoma)</i>
AND	
Interwencja wnioskowana (kabozantynib)	<i>(cabozantinib) OR (cabozantinib malate OR cabozantinib s-malate OR cabozantinib s malate) OR (Cometriq) OR (XL184 OR XL 184 OR XL-184) OR (XL184 cpd OR XL 184 cpd) OR (BMS 907351 OR BMS907351 OR BMS-907351)</i>
AND	
Komparator (technologia opcjonalna); badania wtórne	<i>Brak ograniczeń odnośnie komparatora - pozwala to na możliwie szerokie przeszukanie baz danych.</i>
Komparator (technologia opcjonalna; wandetanib); pierwotne badania kliniczne	<i>(vandetanib OR vandetinib) OR (AZD 6474 OR AZD6474) OR (ZD6474 OR ZD 6474 OR ZD-6474) OR (Caprelsa) OR (Zactima)</i>
AND	
Punkty końcowe	<i>Nie stosowano ograniczeń w odniesieniu do punktów końcowych – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o możliwie wszystkich działaniach niepożądanych (ciężkich, rzadkich oraz takich, których nie sposób przewidzieć przed przeprowadzeniem analizy). Podobnie nie zawężano wyszukiwania do efektywności eksperymentalnej oraz efektywności klinicznej.</i>
AND	
Metodyka badania [opracowania (badania) wtórne]	<i>Baza PubMed: Humans, Meta-Analysis, Review, Systematic Reviews; Baza Embase: Humans, Meta-Analysis, Systematic Review; Baza Cochrane: nie stosowano limitów.</i>
Metodyka badania [pierwotne badania kliniczne]	<i>Baza PubMed: Humans, Clinical trial, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Case Reports Baza Embase: Humans, Controlled Clinical Trials, Randomized Controlled Trial Baza Cochrane – nie stosowano limitów.</i>
AND	
Język	<i>English, German, French, Polish</i>

Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych zostały zaprezentowane poniżej.

Poszukiwano pierwotnych badań klinicznych dla porównania kabozantynibu (produkt leczniczy Cometriq®) z placebo lub wandetanibem w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy.

Pierwotnych badań klinicznych do porównania kabozantynibu z placebo poszukiwano w badaniach odnalezionych w ramach efektywności praktycznej (gdzie zastosowano jedynie słowa kluczowe dla interwencji – kabozantynibu oraz problemu zdrowotnego, nie zawężając poszukiwań do komparatora). Z uwagi na brak badań bezpośrednio porównujących zastosowanie kabozantynibu z wandetanibem w analizowanym wskazaniu, poszukiwano również badań potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia porównania pośredniego kabozantynib vs wandetanib w populacji pacjentów z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy, z wykorzystaniem placebo jako wspólnego komparatora.

Tabela 23. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dotyczących zastosowania kabozantynibu w leczeniu dorosłych chorych z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy (data ostatniego wyszukiwania: 28-29.05.2015 rok).

Zapytanie	Słowa kluczowe/deskryptory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ^{3,&}
Problem zdrowotny (populacja)				
#1	<i>(medullary thyroid AND (cancer OR cancers OR tumor OR tumors OR carcinoma OR carcinomas OR neoplasm OR neoplasms))</i> ^{1,3} medullary AND ('thyroid'/exp OR thyroid) AND ('cancer'/exp OR cancer OR 'cancers'/exp OR cancers OR 'tumor'/exp OR tumor OR tumors OR 'carcinoma'/exp OR carcinoma OR carcinomas OR 'neoplasm'/exp OR neoplasm OR 'neoplasms'/exp OR neoplasms) ²	7 151	9 682	75
#2	<i>(thyroid AND (cancer OR cancers OR tumor OR tumors OR carcinoma OR carcinomas OR neoplasm OR neoplasms))</i> ^{1,3} 'thyroid'/exp OR thyroid AND ('cancer'/exp OR cancer OR 'cancers'/exp OR cancers OR 'tumor'/exp OR tumor OR tumors OR 'carcinoma'/exp OR carcinoma OR carcinomas OR 'neoplasm'/exp OR neoplasm OR 'neoplasms'/exp OR neoplasms) ²	65 762	90 237	1 149
#3	<i>MTC</i> ^{1,3} <i>mtc</i> ²	4 037	7 656	275
#4	<i>(thyroid gland medullary carcinoma OR thyroid medulla carcinoma OR thyroid medullar carcinoma)</i> ^{1,3} 'thyroid'/exp OR thyroid AND gland AND medullary AND ('carcinoma'/exp OR carcinoma) OR 'thyroid'/exp OR thyroid AND medulla AND ('carcinoma'/exp OR carcinoma) OR 'thyroid'/exp OR thyroid AND medullar AND ('carcinoma'/exp OR carcinoma) ²	1 843	122	10
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	67 836	95 425	1 396
Interwencja wnioskowana (kabozantynib)				
#6	<i>(cabozantinib)</i> ^{1,3} 'cabozantinib'/exp OR cabozantinib ²	173	1 120	26
#7	<i>(cabozantinib malate OR cabozantinib s-malate OR cabozantinib s malate)</i> ^{1,3} 'cabozantinib'/exp OR cabozantinib AND ('malate'/exp OR malate) OR 'cabozantinib'/exp OR cabozantinib AND 's malate' OR 'cabozantinib'/exp OR cabozantinib AND s AND ('malate'/exp OR malate) ²	1	7	0
#8	<i>(Cometriq)</i> ^{1,3} 'cometriq'/exp OR cometriq ²	5	1 090	0
#9	<i>(XL184 OR XL 184 OR XL-184)</i> ^{1,3} 'xl184'/exp OR xl184 OR xl AND 184 OR 'xl 184'/exp OR 'xl 184' ²	191	1 174	34
#10	<i>(XL184 cpd OR XL 184 cpd)</i> ^{1,3}	173	3	0

Cometriq® (kabozantynib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy. Analiza Kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Zapytanie	Słowa kluczowe/deskrytory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ^{3,&}
	'xl184'/exp OR xl184 AND cpd OR xl AND 184 AND cpd ² (BMS 907351 OR BMS907351 OR BMS-907351) ^{1,3}			
#11	bms AND 907351 OR 'bms907351'/exp OR bms907351 OR 'bms 907351'/exp OR 'bms 907351' ²	174	1 091	2
#12	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	191	1 205	44
Razem; opracowania (badania) wtórne				
#13	#5 AND #12	74	347	6
#14	#13*	25	11	3
#15	#14^	25	11	-
Razem; pierwotne badania kliniczne (efektywność praktyczna oraz kabozantynib vs placebo)				
#16	#5 AND #12	74	347	6
#17	#16**	9	7	3
#18	#17^	9	7	-
Komparator (technologia opcjonalna) - wandetanib				
#19	(vandetanib OR vandetinib) ^{1,3} 'vandetanib'/exp OR vandetanib OR 'vandetinib'/exp OR vandetinib ²	568	3 278	93
#20	(AZD 6474 OR AZD6474) ^{1,3} azd AND 6474 OR 'azd6474'/exp OR azd6474 ²	0	3 222	3
#21	(ZD6474 OR ZD 6474 OR ZD-6474) ^{1,3} 'zd6474'/exp OR zd6474 OR zd AND 6474 OR 'zd 6474'/exp OR 'zd 6474' ²	424	3 225	15
#22	(Caprelsa) ^{1,3} 'caprelsa'/exp OR caprelsa ²	366	3 223	3
#23	(Zactima) ^{1,3} 'zactima'/exp OR zactima ²	375	3 226	9
#24	#19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23	615	3 286	100
Razem; pierwotne badania kliniczne (kabozantynib vs wandetanib)				
#25	#12 AND #24	46	387	0
#26	#5 AND #25	38	235	0
#27	#26**	2	2	0
#28	#27^	2	2	-
Porównanie pośrednie (kabozantynib vs wandetanib z wykorzystaniem placebo jako wspólnego komparatora) wandetanib vs placebo				
#29	#5 AND #24	158	705	21
#30	#29**	24	15	13
#31	#30^	24	15	-

*zastosowane filtry dla opracowań (badań) wtórnych: **baza PubMed** = Humans, Meta-Analysis, Systematic Reviews, Review; **baza Embase** = Humans, Meta-Analysis, Systematic Review, tylko Embase; **baza Cochrane** = Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Database of Abstracts of Reviews of Effects oraz Technology Assessment. **zastosowane filtry dla pierwotnych badań klinicznych: **baza PubMed** = Humans, Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Case Reports; **baza Embase** = Humans, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial, tylko Embase; **baza Cochrane** = Cochrane Central Register of Controlled Trials. ^publikacje w językach: English, German, French, Polish. &Word variations have been search.

Podsumowanie: W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych i pierwotnych badań klinicznych, a następnie selekcji odnalezionych publikacji na podstawie tytułów, abstraktów oraz pełnych tekstów, zidentyfikowano badania (opracowania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne dotyczące zastosowania kabozantynibu w leczeniu dorosłych chorych z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy, spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy klinicznej. Nie odnaleziono badań

bezpośrednio porównujących zastosowanie kabozantynibu względem wandetanibu w analizowanym wskazaniu, odszukano jednak pierwotne badania kliniczne użyteczne w przeprowadzeniu porównania pośredniego z wykorzystaniem placebo jako wspólnego komparatora.

14.1.2. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH W INNYCH, DODATKOWYCH BAZACH

Przeprowadzono również przeszukania w pozostałych bazach naukowych (oprócz baz *Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase* i *Cochrane*), w celu odnalezienia badań pierwotnych oraz opracowań (badań) wtórnych. Strategia i wyniki wyszukiwania w dodatkowych bazach zostały zaprezentowane poniżej.

Tabela 24. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych dla zastosowania kabozantynibu w leczeniu dorosłych chorych z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy (data ostatniego wyszukiwania: 30.04.2015 rok).

Baza	Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik
Badania wtórne			
<i>Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)</i>	#1	<i>cabozantinib</i>	0
<i>American Cancer Society (ACS)</i>	#1	<i>cabozantinib</i>	12
<i>American Society of Clinical Oncology (ASCO)</i>	#1	<i>cabozantinib</i>	147
	#2	<i>cabozantinib AND medullary thyroid cancer</i>	28
<i>Centre for Reviews and Dissemination (CRD)</i>	#1	<i>cabozantinib</i>	2
<i>European Medicines Agency (EMA)</i>	#1	<i>cabozantinib</i>	270
	#2	<i>cabozantinib AND medullary thyroid cancer</i>	28
<i>European Society for Medical Oncology (ESMO)</i>	#1	<i>cabozantinib</i>	3
<i>Food and Drug Administration (FDA)</i>	#1	<i>cabozantinib</i>	10
<i>Health Canada (HC)</i>	#1	<i>cabozantinib</i>	1
<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)</i>	#1	<i>cabozantinib</i>	0
<i>National Cancer Institute (NCI)</i>	#1	<i>cabozantinib</i>	21
<i>National Comprehensive Cancer Network (NCCN)</i>	#1	<i>cabozantinib</i>	9
<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)</i>	#1	<i>cabozantinib</i>	2
<i>National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)</i>	#1	<i>cabozantinib</i>	0
<i>National Institute for Health Research Health Technology Assessment Programme (NIHR HTA)</i>	#1	<i>cabozantinib</i>	0
<i>Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb</i>	#1	<i>cabozantinib</i>	0
<i>The Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU)</i>	#1	<i>cabozantinib</i>	0
<i>The Uppsala Monitoring Centre</i>	#1	<i>cabozantinib</i>	3
<i>Thompson Micromedex®</i>	#1	<i>cabozantinib</i>	0
Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów	#1	<i>cabozantinib OR kabozantynib</i>	0

Cometriq® (kabozantynib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy. Analiza Kliniczna – przegląd systematyczny badań.



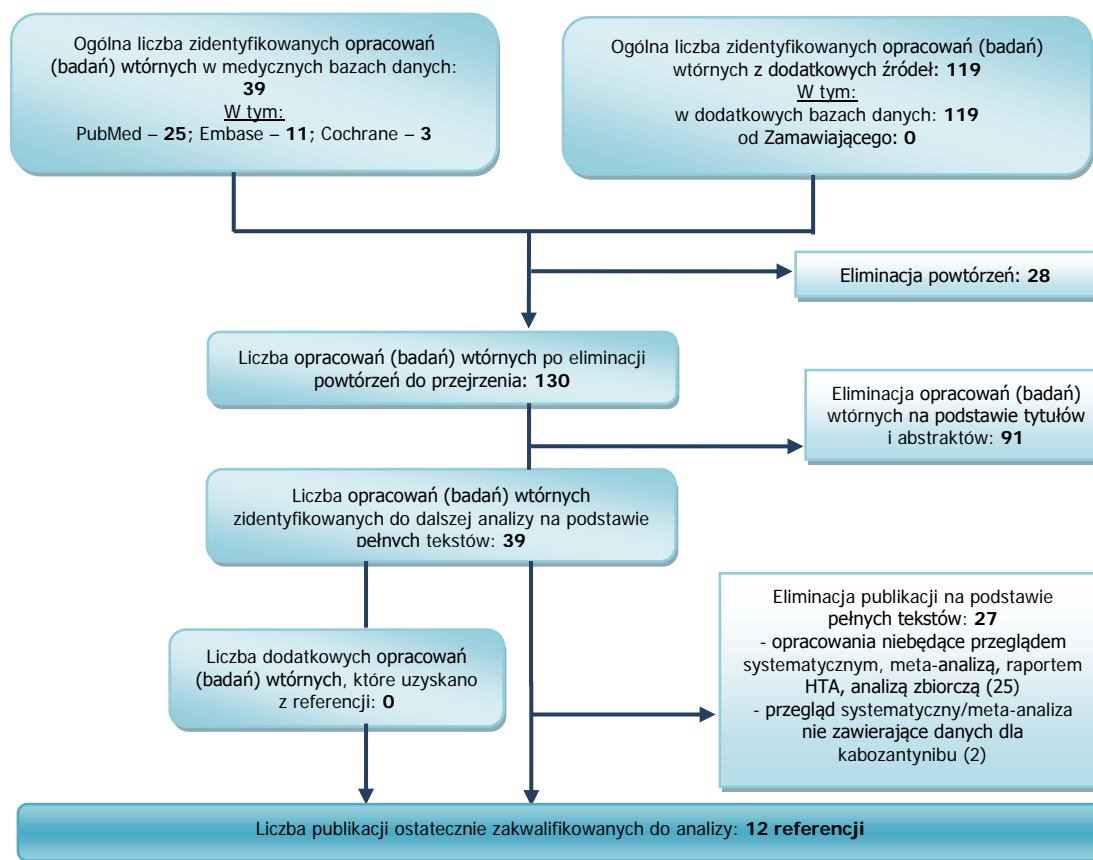
Baza	Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik
Badania wtórne			
Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)			
Pierwotne badania kliniczne			
<i>Trip Database</i>	#1	<i>cabozantinib</i>	100
	#2	<i>cabozantinib AND medullary thyroid cancer</i>	36
<i>U.S. National of Health; www.clinicaltrials.gov</i>	#1	<i>cabozantinib</i>	64
	#2	<i>cabozantinib AND medullary thyroid cancer</i>	10

Podsumowanie: W wyniku przeszukania dodatkowych baz danych odnaleziono opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne kwalifikujące się do włączenia w ramach niniejszej analizy klinicznej.

14.1.3. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH (DIAGRAMY PRISMA)

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono łącznie kilkaset publikacji (w tym głównie powtarzające się tytuły tych samych opracowań (badań) wtórnych/ pierwotnych badań klinicznych w poszczególnych bazach danych) dotyczących efektywności klinicznej analizowanych schematów terapeutycznych. Poniżej przedstawiono schematy (diagram zgodny z zaleceniami PRISMA) wyszukiwania w trzech podstawowych bazach danych medycznych (*Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase* i *Cochrane*), w których zawierają się także nieliczne publikacje odnalezione w pozostałych medycznych bazach danych (zwykle powtarzające się tytuły tych samych opracowań (badań) wtórnych/ pierwotnych badań klinicznych).

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych w 3 głównych bazach oraz w bazach dodatkowych

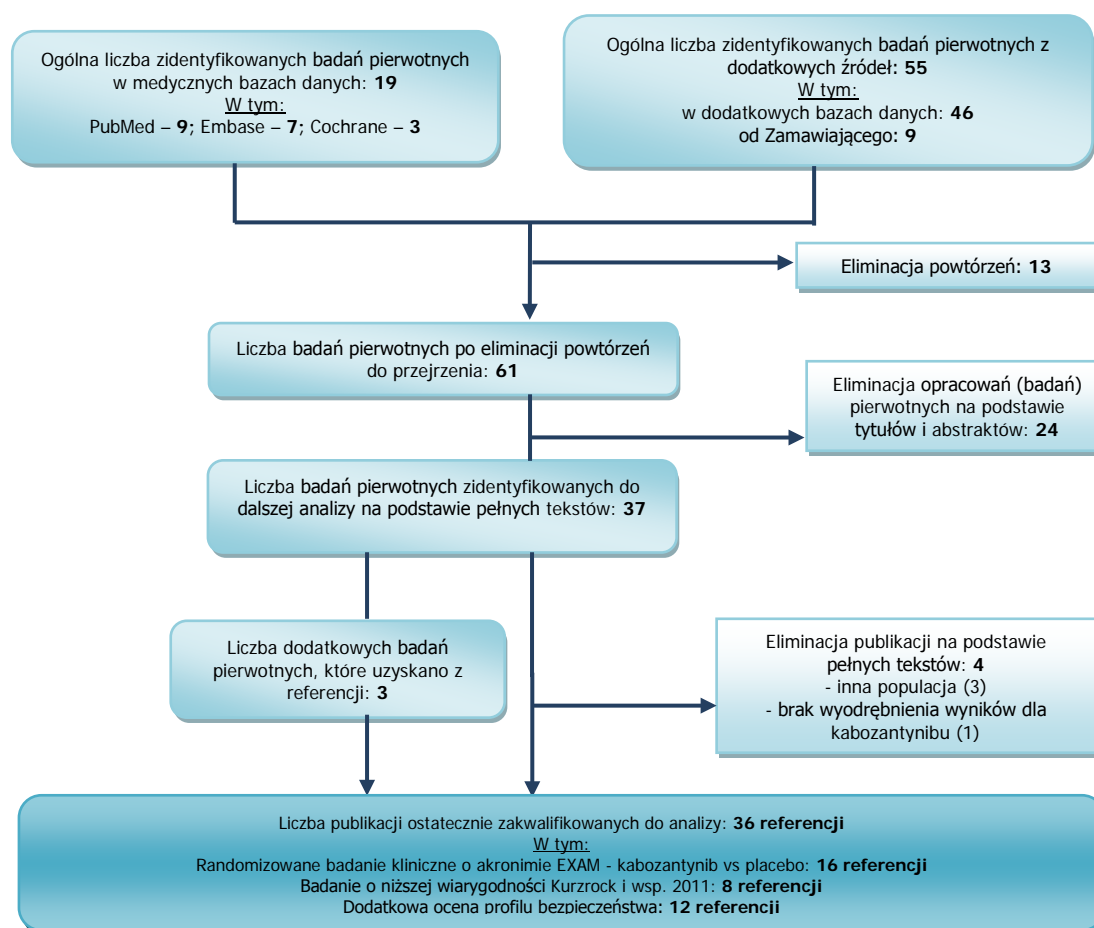


Schemat 2. Diagram selekcji opracowań (badań) wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) kabozantynibu (produkt leczniczy Cometriq®) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów opracowań (badań) wtórnych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Zidentyfikowano 12 referencji:

- 11 przeglądów systematycznych [44]–[54],
- 1 raport HTA [55].

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania badań pierwotnych wykorzystanych do porównania kabozantynibu względem placebo oraz dotyczących efektywności praktycznej kabozantynibu w 3 głównych bazach oraz w bazach dodatkowych



Schemat 3. Diagram selekcji badań pierwotnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) oraz efektywności praktycznej kabozantynibu (produkt leczniczy Cometriq®) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy.

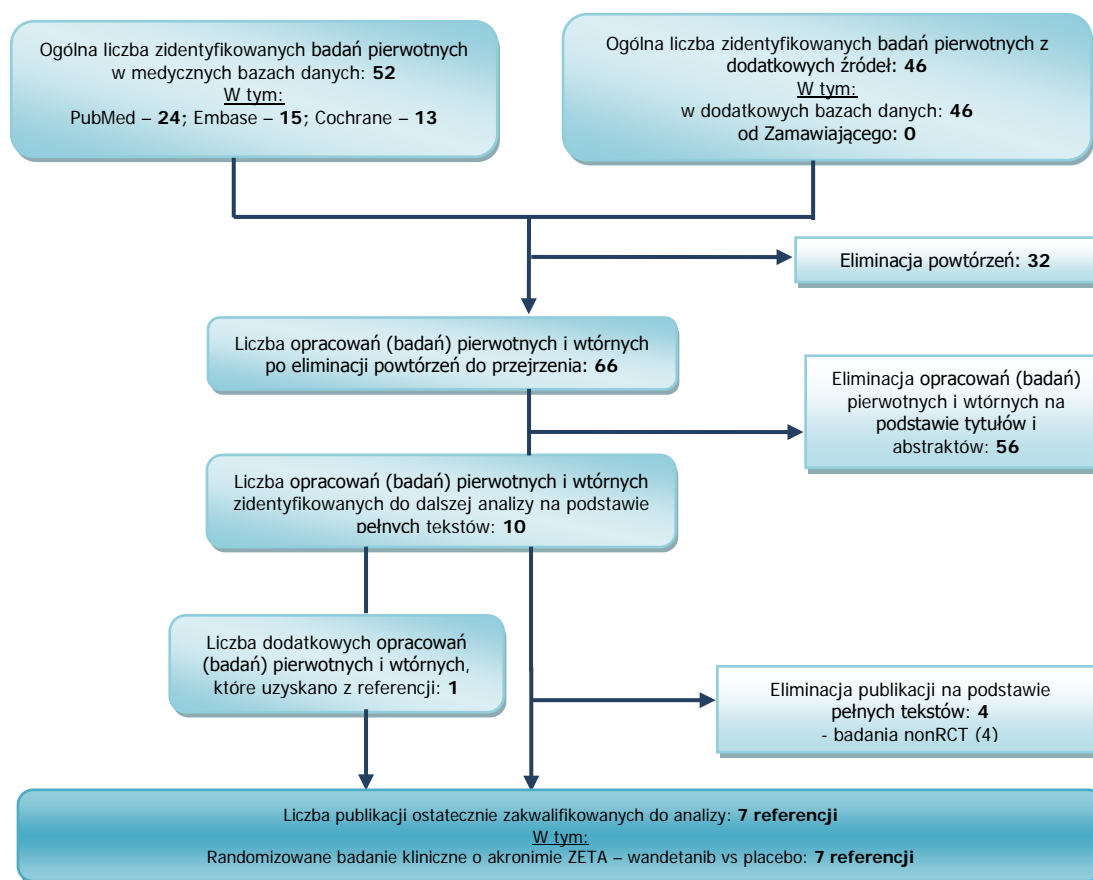
Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów badań pierwotnych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Zidentyfikowano 36 referencji:

- 1 badanie z randomizacją dotyczące bezpośredniego porównania efektywności klinicznej kabozantynibu (produkt leczniczy Cometriq®) względem placebo; badanie o akronimie EXAM [1]–[16],
- 1 badanie bez randomizacji I fazy bez grupy kontrolnej Kurzrock i wsp. 2011 dotyczące efektywności klinicznej kabozantynibu [24]–[31],

- 12 referencji włączonych do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa [32], [33], [34], [35], [36], [37], [38], [39], [40], [41], [42], [43].

Nie odnaleziono badań, które mogłyby zostać wykorzystane do porównania bezpośredniego kabozantynibu względem wandetanibu w analizowanym wskazaniu.

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania badań pierwotnych wykorzystanych do porównania pośredniego kabozantynibu względem wandetanibu w 3 głównych bazach oraz w bazach dodatkowych



Schemat 4. Diagram selekcji badań pierwotnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) kabozantynibu (produkt leczniczy Cometriq®) względem wandetanibu stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy – porównanie pośrednie.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów badań pierwotnych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Nie zidentyfikowano badań porównujących bezpośrednio kabozantynib względem wandetanibu. Poszukiwano zatem badań potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia porównania pośredniego z wykorzystaniem wspólnego komparatora (placebo). Zidentyfikowano 7 referencji:

- 1 badanie z randomizacją dotyczące bezpośredniego porównania efektywności klinicznej wandetanibu względem placebo; badanie o akronimie ZETA [17]–[23], potencjalnie przydatne do przeprowadzenia porównania pośredniego z badaniem o akronimie EXAM [1]–[16].

14.2. TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ

W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie zidentyfikowane publikacje dotyczące zastosowania kabozantynibu (produkt leczniczy Cometriq®) oraz wybranych komparatorów (technologii opcjonalnych) w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy.

W analizie nie brano pod uwagę publikacji:

- w których kabozantynib oraz wandetanib stosowano:
 - w leczeniu innych wskazań/ chorób niż analizowane,
 - porównywano z substancjami niewybranymi na komparatory (technologie opcjonalne),
- które dotyczyły badań:
 - oceniających właściwości farmakokinetyczne lub farmakodynamiczne,
 - przeprowadzonych na zdrowych ochotnikach,
 - przeprowadzonych z zastosowaniem modeli zwierzęcych,
 - oceniających efektywność kosztową,
- stanowiących opracowania wtórne o charakterze artykułów poglądowych (spośród opracowań wtórnych wykluczono wszystkie publikacje, które nie miały formy metaanalizy, analizy zbiorczej, raportu HTA lub przeglądu systematycznego).

W tabeli poniżej przedstawiono jedynie publikacje wykluczone po analizie pełnej treści artykułów.

Tabela 25. Przyczyny wykluczenia z Analizy Klinicznej publikacji dotyczących zastosowania kabozantynibu (produkt leczniczy Cometriq®) oraz wandetanibu w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy.

Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej	Referencje
Artykuły poglądowe	[58]–[81]
Inna populacja	[82]–[84]
Badania bez randomizacji z wykorzystaniem wandetanibu (brak grupy kontrolnej)	[85], [86]
Badania bez randomizacji z wykorzystaniem wandetanibu (opisy przypadków)	[87], [88]
Przegląd systematyczny/meta-analiza nie zawierające danych dla kabozantynibu	[89], [90]
Opracowanie kosztowe	[91]
Brak wyodrębnienia wyników dla kabozantynibu	[93]

14.3. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

Charakterystyka Produktu Leczniczego Cometriq® (kabozantynib) oraz komparatorów (technologii opcjonalnych) została szczegółowo przedstawiona w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa [97].

14.4. CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. *CRITICAL APPRAISAL*) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH

Tabela 26. Charakterystyki badań z randomizacją.

Referencja	Typ badania	Populacja	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Oceniane punkty końcowe (m.in.)	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
Badanie o akronimie EXAM [1]–[15]	Wieloośrodkowe (ośrodki kliniczne w 23 krajach), badanie z randomizacją (randomizacja ze stratyfikacją), podwójnie zamaskowane III fazy, z dwiema grupami równoległymi; typu IIA [^] , <i>superiority</i> . Czas badania: wrzesień 2008 – luty 2011. Sponsor: <i>Exelixis</i> . Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: 4/5. Ocena w skali GRADE: wysoka.	Dorośli pacjenci z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy. <u>Liczebność grup</u> Grupa badana: kabozantynib w dawce 140 mg, ITT: N=219, populacja bezpieczeństwa: N=214. Grupa kontrolna: placebo, ITT: N=111, populacja bezpieczeństwa: N=109. <u>Schemat leczenia</u> Kabozantynib lub placebo podawane w postaci kapsułek raz na dobę. Interwencje dodatkowe: dozwolone niektóre formy lokalnego leczenia przeciwnowotworowego (wykluczono leczenie systemowe) oraz stosowanie czynników stymulujących tworzenie kolonii granulocytów czy erytropoetyna, jak również leki przeciwbólowe. Wyniki skuteczności podano dla populacji ITT oraz PP, wyniki bezpieczeństwa w populacji bezpieczeństwa (szczegółowe definicje tych populacji znajdują się w rozdziale 5.1).	Leczenie: do czasu nieakceptowalnej toksyczności lub progresji choroby według kryteriów RECIST. Obserwacja: mediana 13,9 miesiąca (zakres 3,6–32,5 miesiąca).	55% z grupy kabozantynibu - przyczyny: 2% nie otrzymało leczenia, 26% progresja choroby, 16% działania niepożądane, 5% zgon, 1% wycofanie zgody pacjenta, 1% decyzja badacza, 1% inne. 86% z grupy placebo - przyczyny: 2% nie otrzymało leczenia, 60% progresja choroby, 8% działania niepożądane, 5% zgon, 12% wycofanie zgody pacjenta.	Skuteczność kliniczna: - czas przeżycia wolny od progresji choroby, - czas przeżycia całkowitego, - szacowany odsetek pacjentów wolnych od zdarzeń związanych z progresją choroby, - obiektywna odpowiedź na leczenie, - wskaźnik stabilizacji choroby, - przerwanie/kontynuacja leczenia w momencie zakończenia okresu obserwacji, - poziom markerów nowotworowych (kalcytoniny i antygenu rakowopłodowego). Profil bezpieczeństwa.	<u>Kryteria włączenia:</u> - dorośli pacjenci, z histologicznie potwierdzonym rozpoznaniem raka rdzeniastego tarczycy, który był nieoperacyjny, miejscowo zaawansowany lub z przerzutami (choroba mierzalna lub niemierzalna według kryteriów RECIST ang. <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>), - radiograficznie potwierdzona progresja choroby według zmodyfikowanych kryteriów RECIST w badaniu przesiewowym, w porównaniu do wyniku uzyskanego w ciągu 14 poprzedzających miesięcy, - sprawność według klasyfikacji ECOG ≤2, - prawidłowe funkcjonowanie organów oraz szpiku kostnego wyrażone wartościami: całkowita liczba neutrofilii ≥1500/mm ³ , płytki krwi ≥100 000/mm ³ , poziom hemoglobiny ≥9 g/dl, poziom bilirubiny ≤1,5 razy górna granica normy (nie stosuje się do osób z zespołem Gilberta), osoczowy poziom kreatyniny ≤1,5 mg/dl oraz poziom aminotransferazy alaninowej (ALT) i asparaginianowej (AST) ≤2,5 razy górna granica normy, - chorzy, u których ustąpiły istotne klinicznie działania niepożądane będące wynikiem stosowania innych leków przed włączeniem do badania, - osoby aktywne seksualnie muszą zgodzić się na stosowanie medycznie akceptowalnych metod antykoncepcji w czasie trwania badania i 3 miesiące po jego zakończeniu, - brak rozpoznania innego nowotworu (wyjątek stanowią: rak skóry niebędący czerniakiem, rak <i>in situ</i> macicy lub nowotwór zdiagnozowany w okresie ≥2 lat wcześniej) oraz brak dowodów złośliwości zmian (wyjątek stanowią: rak skóry niebędący czerniakiem oraz rak <i>in situ</i> macicy), - kobiety w wieku rozrodczym muszą mieć negatywny wynik testu ciążowego, - pisemna zgoda na udział w badaniu. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - chorzy, którzy otrzymali systemową terapię przeciwnowotworową w okresie 4 tygodni przed randomizacją (6 tygodni w przypadku leczenia z zastosowaniem nitrozomocznika i mitomycyny C), - przebyte naświetlanie ≥25% szpiku kostnego, - przebyte leczenie innymi lekami będącymi w trakcie badań w ciągu 4 tygodni przed randomizacją, - wcześniejsze leczenie z zastosowaniem XL184 (kabozantynib), - wystąpienie przerzutów do mózgu lub ucisku na rdzeń kręgowy, wyjątek stanowią przebyte na ≥4 tygodnie przed randomizacją radioterapii oraz uzyskanie stabilizacji bez stosowania sterydów oraz leków przeciwdrgawkowych na ≥10 dni przed randomizacją,

Referencja	Typ badania	Populacja	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Oceniane punkty końcowe (m.in.)	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
						<ul style="list-style-type: none"> - występowanie w historii choroby krwawych wymiotów lub krwiopłucia w objętości >2,5 ml czerwonej krwi, - stosunek białka w moczu do kreatyniny ≥ 1, - występowanie poważnych chorób innych niż nowotwór (np. nadciśnienie pomimo prawidłowego leczenia), -niezagojone rany po wcześniejszych zabiegach chirurgicznych, -arytmia sercowa, - ciąża lub karmienie piersią, - aktywna infekcja wymagająca leczenia systemowego, - niezdolność do zrozumienia i przestrzegania protokołu badania i wyrażenia świadomej zgody na udział w badaniu.
Badanie o akronimie ZETA [16]–[22]	<p>Wieloośrodkowe (ośrodki kliniczne w 23 krajach), badanie z randomizacją, podwójnie zamaskowane III fazy, z dwiema grupami równoległymi; typu IIA[^], <i>superiority</i>.</p> <p>Czas badania: grudzień 2006 – listopad 2007.</p> <p>Sponsor: AstraZeneca and by John Matthew, Mudskipper Bioscience.</p> <p>Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: 3/5. Ocena w skali GRADE: wysoka.</p>	<p>Dorośli pacjenci z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy.</p> <p><u>Liczebność grup</u></p> <p>Grupa badana: wandetanib w dawce początkowej 300 mg, ITT: N=231.</p> <p>Grupa kontrolna: placebo, ITT: N=100.</p> <p><u>Schemat leczenia</u></p> <p>Wandetanib lub placebo podawane w postaci tabletek raz na dobę.</p> <p>Wyniki skuteczności podano dla populacji ITT i PP, wyniki bezpieczeństwa w populacji bezpieczeństwa (szczegółowe definicje tych populacji znajdują się w rozdziale 5.2).</p>	<p>Leczenie: do czasu progresji choroby.</p> <p>Obserwacja: mediana 24 miesiąca.</p>	<p>Faza podwójnie maskowana:</p> <p>N=39 z grupy wandetanibu-przyczyny: N=21 zgon, N=1 z powodu toksyczności, N=15 wycofanie zgody pacjenta, N=2 brak stosowania się do zaleceń lekarskich.</p> <p>N=11 z grupy placebo-przyczyny: N=7 zgon, N=3 wycofanie zgody pacjenta, N=1 brak stosowania się do zaleceń lekarskich.</p>	<p>Skuteczność kliniczna:</p> <ul style="list-style-type: none"> - czas przeżycia wolny od progresji choroby, - czas przeżycia całkowitego, - odsetek pacjentów wolnych od zdarzeń związanych z progresją choroby, - obiektywna odpowiedź na leczenie, - wskaźnik kontroli choroby, - kontynuacja leczenia w momencie zakończenia okresu obserwacji, - poziom markerów nowotworowych (kalcytoniny i antygenu rakowopłodowego), - czas do pogorszenia bólu. <p>Profil bezpieczeństwa.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - dorośli pacjenci, z rozpoznaniem raka rdzeniastego tarczycy (rodzinnego lub sporadycznego), który był mierzalny, nieoperacyjny, miejscowo zaawansowany lub z przerzutami, - sprawność według klasyfikacji WHO =0-2, - osoczowy poziom kalcytoniny ≥ 500 pg/ml, - zdolność do połknięcia leku, - pisemna zgoda na udział w badaniu. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - poważne zaburzenia pracy serca, zaburzenia hematopoetyczne, wątroby lub nerek, - chorzy, którzy otrzymali chemioterapię i/lub radioterapię (za wyjątkiem radioterapii paliatywnej) w okresie 4 tygodni przed randomizacją, - poważny zabieg chirurgiczny w okresie 4 tygodni przed randomizacją, - wystąpienie przerzutów do mózgu lub ucisku na rdzeń kręgowy, wyjątek stanowi przebycie na ≥ 4 tygodnie przed randomizacją terapii oraz uzyskanie stabilizacji bez stosowania sterydów na ≥ 10 dni przed randomizacją, - wcześniejsze leczenie wandetanibem.

Tabela 27. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania z randomizacją o akronimie EXAM [1]–[15].

Cecha		Badanie o akronimie EXAM [1]–[15]	
		Grupa badana kabozantynib N=219	Grupa kontrolna placebo N=111
Wiek	średnia (lata)	55,0	55,0
	zakres (lata)	20–86	21–79
	≤65 (n/%)	172/78,5	86/77,5
	>65 (n/%)	47/21,5	25/22,5
Płeć (mężczyźni/kobiety)		151/68	70/41
Ocena sprawności w skali ECOG (n/%)	0	123/56,2	56/50,5
	1–2	95/43,4	55/49,5
Status mutacji RET (n/%)	pozytywny	101/46,1	58/52,3
	negatywny	31/14,2	10/9,0
	nieznany	87/39,7	43/38,7
Rodzaj raka rdzeniastego tarczycy (n/%)	dziedziczny	12/5,5	8/7,2
	sporadyczny	191/87,2	94/84,7
	nieznany	16/7,3	9/8,1
Status mutacji RETM918T	pozytywny	75/34,2	43/38,7
	negatywny	67/30,6	30/27,0
	nieznany	77/35,2	38/34,2
Pacjenci leczeni wcześniej terapią przeciwnowotworową (n/%)		85/38,8	48/43,2
Pacjenci leczeni wcześniej systemową terapią przeciwko rakowi rdzeniastemu tarczycy (n/%)		81/37,0	47/42,3
Pacjenci z co najmniej dwoma wcześniejszymi systemowymi terapiami przeciwnowotworowymi (n/%)		52/23,7	31/27,9
Pacjenci z wcześniejszą tyroidektomią (n/%)		201/91,8	104/93,7
Wcześniejsze leczenie inhibitorami kinaz tyrozynowych (n/%)	tak	44/20,1	24/21,6
	wandetanib	25/11,4	9/8,1
	sorafenib	11/5,0	8/7,2
	motesanib	7/3,2	2/1,8
	sunitinib	6/2,7	3/2,7
	nie	171/78,1	86/77,5
	nieznane	4/1,8	1/0,9
Liczba organów i lokalizacji anatomicznych zajętych przez nowotwór w momencie włączenia do badania (n/%)	0–1	28/12,8	15/13,5
	≥2	191/87,2	96/86,5

Cecha		Badanie o akronimie EXAM [1]–[15]	
		Grupa badana kabozantinib N=219	Grupa kontrolna placebo N=111
Główne miejsca przerzutu choroby (n/%)	węzły chłonne	175/79,9	86/77,5
	wątroba	152/69,4	67/60,4
	płuca	116/53,0	64/57,7
	kości	112/51,1	56/50,5

Tabela 28. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania z randomizacją o akronimie ZETA [16]–[22].

Cecha		Badanie o akronimie ZETA [16]–[22]		
		Grupa badana wandetanib N=231	Grupa kontrolna placebo N=100	
Wiek, średnia (lata)		50,7	53,4	
Płeć (n/%)	mężczyźni	134/58	56/56	
	kobiety	97/42	44/44	
Ocena sprawności w skali WHO (n/%)	0	154/67	58/58	
	1	67/29	38/38	
	2	10/4	4/4	
Rodzaj raka rdzeniastego tarczycy (n/%)	dziedziczny	28/12	5/5	
	sporadyczny lub nieznan	203/88	95/95	
	lokalnie zaawansowany	14/6	3/3	
	z przerzutami	ogółem	217/94	97/97
		wątroba	154/67	64/64
		węzły chłonne	135/58	68/68
		układ oddechowy	126/54	60/60
kości/układ lokomotoryczny		78/34	40/40	
szyja	33/14	17/17		
Liczba organów zajętych przez nowotwór (wykluczając tarczycę) (n/%)	0–1	29/13	8/8	
	≥2	202/87	92/92	
Pacjenci leczeni wcześniej systemową terapią przeciwko rakowi rdzeniastemu tarczycy (n/%)	0	141/61	58/58	
	≥1	90/39	42/42	
Status mutacji <i>RET</i> (n/%)	pozytywny	137/59	50/50	

Cometriq® (kabozantynib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy. Analiza Kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Cecha	Badanie o akronimie ZETA [16]–[22]	
	Grupa badana wandetanib N=231	Grupa kontrolna placebo N=100
negatywny	2/1	6/6
nieznany	92/40	44/44

Tabela 29. Charakterystyka badania klinicznego o niższej wiarygodności [23]–[30].

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
Badanie Kurzrock i wsp. 2011 [23]–[30]	Badanie I fazy, mające na celu ocenę bezpieczeństwa i skuteczności klinicznej kabozantynibu oraz ustalenie maksymalnej tolerowanej dawki leku. Wielośrodawkowe (5 ośrodków klinicznych w Stanach Zjednoczonych), bez randomizacji, otwarte, bez grupy kontrolnej, typu IV C [^] . Czas badania: wrzesień 2005 – sierpień 2008. Sponsor: <i>Exelixis</i> . Badanie opublikowane. Ocena w skali NOS: nie dotyczy. Ocena w skali GRADE: średnia.	Dorośli pacjenci z histologicznie potwierdzonym nowotworem litym lub chłoniakiem, które były nieoperacyjne lub przerzutowe. Włączona subpopulacja pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy. <u>Liczebność grup</u> Populacja ogólna: N=85, populacja z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy: N=37. <u>Schemat leczenia</u> Chorzy zostali przydzieleni do otrzymywania 13 dawek leku: dawka 1–9 (0,08; 0,16; 0,32; 0,64; 1,28; 2,56; 5,12; 7,68 i 11,52 mg/kg) raz na dobę przez 5 dni, a następnie 9 dni wolnych od podania leku, dawka 10–11 (175 i 265 mg), dawka 12–13 (175 i 250 mg). Pacjenci otrzymujący dawkę 10 i 11 stosowali ciągłą, ustaloną dawkę leku podawanego w postaci zawiesiny, pacjenci otrzymujący dawki 12 i 13 oraz maksymalną tolerowaną dawkę leku (175 mg) stosowali ciągłą, ustaloną dawkę leku podawaną w postaci kapsułek.	<u>Okres leczenia</u> : do czasu nieakceptowalnej toksyczności lub progresji choroby. <u>Okres obserwacji</u> : mediana ponad 17 miesięcy.	Nie podano.	Skuteczność kliniczna: - całkowita/częściowa odpowiedź na leczenie, - stabilizacja choroby, - zmniejszenie sumy rozmiarów guza w porównaniu z wartością początkową, - czas trwania odpowiedzi na leczenie, - czas do odpowiedzi guza, - czas trwania stabilizacji choroby, - czas trwania częściowej odpowiedzi na leczenie. Profil bezpieczeństwa.	<u>Kryteria włączenia</u> : - dorośli pacjenci, z histologicznie potwierdzonym rozpoznaniem guzów litych lub chłoniaków, które były nieoperacyjne lub przerzutowe, i którzy nieodpowiadali na standardową terapię lub wobec ich choroby nie było standardowego leczenia, - sprawność według klasyfikacji ECOG=0-2, - przewidywana długość życia powyżej 3 miesięcy, - prawidłowa liczba neutrofilii $\geq 1500/\mu\text{l}$, płytek krwi $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$, poziom hemoglobiny $\geq 9\ \text{g/dl}$, poziom bilirubiny $\geq 1,5\ \text{mg/dl}$, osoczkowy poziom kreatyniny $\leq 1,5\ \text{mg/dl}$ oraz poziom aminotransferazy alaninowej (ALT) i asparaginianowej (AST) $\leq 2,5$ razy górna granica normy, - pisemna zgoda na udział w badaniu. <u>Kryteria wykluczenia</u> : - chorzy, którzy otrzymali chemioterapię lub immunoterapię w okresie 4 tygodni przed rozpoczęciem badania (6 tygodni w przypadku leczenia z zastosowaniem nitrozomocznika), - chorzy, którzy otrzymali radioterapię lub leczenie z zastosowaniem leków eksperymentalnych w okresie 30 dni przed podaniem kabozantynibu, - wystąpienie przerzutów do mózgu, niekontrolowanej, współistniejącej choroby lub zakażenia wirusem HIV.

Tabela 30. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania bez randomizacji I fazy Kurzrock i wsp. 2011 (subpopulacja z rakiem rdzeniastym tarczycy) [23]–[30].

Cecha		Badanie Kurzrock i wsp. 2011 [23]–[30]
		Grupa badana kabozantynib N=37
Wiek	średnia (lata)	55
	zakres (lata)	35-72
Płeć	mężczyźni	31
	kobiety	6
Wcześniejsza chemioterapia	liczba pacjentów	20
	średnia liczba wcześniejszych linii leczenia	2
	zakres wcześniejszych linii leczenia	1-7
	liczba pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami kinaz tyrozynowych	16
Status mutacji <i>RET</i> (n/%)	ogółem	31
	komórki płciowe	3
	komórki somatyczne	22
	nieznany status dziedziczności	1
	brak mutacji	5

14.5. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ PRZYDATNYCH DO PRZEPROWADZENIA PORÓWNIANIA POŚREDNIEGO

Tabela 31. Charakterystyka badań klinicznych przydatnych do porównania pośredniego kabozantynibu względem wandetanibu poprzez wspólny komparator (placebo) [1]–[15] vs [16]–[22].

Referencja	Opis badania	Populacja	Schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Oceniane punkty końcowe (m.in.)	Ocena Jadad
<p>Badanie o akronimie EXAM [1]–[15] vs badanie o akronimie ZETA [16]–[22]</p>	<p>Wieloośrodkowe, , podwójnie zamaskowane badanie z randomizacją III fazy, z dwiema grupami równoległymi; typu IIA[^], <i>superiority</i>.</p> <p>W badaniu o akronimie EXAM pacjenci, u których nastąpiła progresja choroby w grupie placebo nie mogli przejść do przyjmowania kabozantynibu.</p> <p>W badaniu o akronimie ZETA pacjenci, u których nastąpiła progresja choroby w grupie placebo mogli przejść do fazy otwartej w której przyjmowali wandetanib, co oznacza, że wyniki z zakresu skuteczności w grupie placebo zawierały również wyniki pacjentów leczonych wandetanibem po progresji choroby (analizę przeprowadzono w populacji ITT).</p>	<p>Badanie o akronimie EXAM - dorośli pacjenci z <u>postępującym</u>, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy. <u>Liczebność grup</u> Grupa badana: kabozantynib: N=219, grupa kontrolna: placebo: N=111.</p> <p>Badanie o akronimie ZETA - dorośli pacjenci z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy. <u>Liczebność grup</u> Grupa badana: wandetanib: N=231, grupa kontrolna: placebo: N=100.</p>	<p>Kabozantynib w dawce 140 mg na dobę/ wandetanib w dawce 300 mg na dobę lub placebo podawane w postaci kapsulek/tabletek raz na dobę.</p> <p>Zarówno kabozantynib jak i wandetanib podawane zgodnie z dawkowaniem zalecanym w ChPL.</p>	<p>Leczenie: do czasu progresji choroby w obydwu badaniach, dodatkowo do czasu nieakceptowalnej toksyczności w badaniu o akronimie EXAM.</p> <p>Obserwacja: badanie o akronimie EXAM: mediana 13,9 miesiąca (zakres 3,6–32,5 miesiąca); badanie o akronimie ZETA: mediana 24 miesiąca.</p>	<p>Skuteczność kliniczna:</p> <ul style="list-style-type: none"> - czas przeżycia wolny od progresji choroby, - czas przeżycia całkowitego, - odsetek pacjentów wolnych od zdarzeń związanych z progresją choroby, - obiektywna odpowiedź na leczenie, - wskaźnik stabilizacji/kontroli choroby, - przerwanie/kontynuacja leczenia w momencie zakończenia okresu obserwacji, - poziom markerów nowotworowych (kalcytoniny i antygeny rakowopłodowego). <p>Profil bezpieczeństwa.</p>	<p>Badanie o akronimie EXAM – 4 punkty (ze względu na zastosowanie stratyfikacji podczas randomizacji). Badanie o akronimie EXAM – 3 punkty ze względu na brak podania opisu maskowania i randomizacji.</p>
Komentarz	<p>Identyczna metodyka badań (za wyjątkiem możliwości przejścia do fazy otwartej po progresji choroby w badaniu o akronimie ZETA)</p>	<p>Populacja włączona do badań podobna ale nie identyczna: do badania o akronimie EXAM włączono pacjentów z <u>postępującym</u> rakiem rdzeniastym tarczycy, w badaniu o akronimie ZETA choroba <u>postępująca nie stanowiła kryterium włączenia do badania</u>. Liczebności grupy badanej i kontrolnej w obydwu badaniach były bardzo zbliżone.</p>	<p>Identyczny sposób podawania leków (doustnie w postaci kapsulek/tabletek) raz na dobę.</p>	<p>Okres obserwacji w badaniu o akronimie ZETA był dłuższy, jednak obydwa badania nadal nie są zakończone.</p>	<p>W zakresie skuteczności możliwe było porównanie jedynie w zakresie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby oraz obiektywnej odpowiedzi na leczenie, podanego w badaniu o akronimie ZETA dla fazy podwójnie zamaskowanej.</p> <p>Pozostałe wyniki przedstawione w badaniu o akronimie ZETA były raportowane dla pacjentów, którzy początkowo rozpoczęli stosowanie wandetanibu (patrz opis badania w tabeli). Poziom markerów nowotworowych raportowano w badaniu o akronimie EXAM jako wartości ciągłe, natomiast w badaniu o akronimie ZETA jako odsetek pacjentów z biochemiczną odpowiedzią na leczenie, co uniemożliwiło porównanie pośrednie analizowanego punktu końcowego. Dodatkowo zdecydowano o porównaniu pośrednim</p>	<p>Zbliżona ocena w skali Jadad.</p>

Referencja	Opis badania	Populacja	Schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Oceniane punkty końcowe (m.in.)	Ocena Jadad
					wyników dotyczących przeżycia wolnego od progresji choroby oraz przeżycia całkowitego raportowanych dla fazy podwójnie zamaskowanej i otwartej łącznie w badaniu o akronimie ZETA względem raportowanych dla fazy podwójnie zamaskowanej w badaniu o akronimie EXAM.	
Porównanie pośrednie badań o akronimie EXAM i ZETA	Uznano, że przeprowadzenie porównania pośredniego pomiędzy zastosowaniem kabozantynibu i wandetanibu jest możliwe dla punktów końcowych z zakresu skuteczności klinicznej jakimi były czas przeżycia wolnego od progresji choroby oraz obiektywna odpowiedź na leczenie podane w badaniu o akronimie ZETA dla pacjentów przed przejściem do fazy otwartej oraz dla profilu bezpieczeństwa terapii. Dodatkowo zdecydowano o porównaniu pośrednim wyników dotyczących przeżycia wolnego od progresji choroby oraz przeżycia całkowitego raportowanych dla fazy podwójnie zamaskowanej i otwartej łącznie w badaniu o akronimie ZETA względem raportowanych dla fazy podwójnie zamaskowanej w badaniu o akronimie EXAM.					

14.6. BADANIA NIEOPUBLIKOWANE

W wyniku przeszukiwania stron internetowych rejestrów badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov) odnaleziono łącznie 2 badania nieopublikowane, dotyczące zastosowania kabozantynibu (produkt leczniczy Cometriq®) w leczeniu chorych z zaawansowanym rakiem rdzeniastym tarczycy. Badania te wydają się stanowić istotny punkt odniesienia dla przyszłej oceny klinicznej produktu leczniczego Cometriq® stosowanego w leczeniu dorosłych chorych z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy, w związku z powyższym ich charakterystyka i metody przeprowadzenia zostały szczegółowo opisane w tabeli poniżej.

Tabela 32. Charakterystyka nieopublikowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania kabozantynibu (produkt leczniczy Cometriq®).

Ref.	Identyfikator/ Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
[47]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT01896479.</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> A Randomized, Double-blind Study To Evaluate the Efficacy and Safety of Cabozantinib (XL184) at a Lower Dose/Day Compared to a 140 mg/Day in Progressive, Metastatic Medullary Thyroid Cancer Patients.</p> <p><u>Sponsor badania:</u> Exelixis.</p>	<p>Badanie z randomizacją, fazy IV, z grupą kontrolną, grupy równoległe, podwójnie zamaskowane.</p>	<p>Badanie nieprowadzące jeszcze rekrutacji uczestników.</p>	<p>Pacjenci z rakiem rdzeniastym tarczycy.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci w wieku co najmniej 18 lat, niezależnie od płci, - histologicznie potwierdzony rak rdzeniasty tarczycy, - choroba mierzalna, przerzutowa, potwierdzona wynikiem tomografii komputerowej, rezonansu magnetycznego, scyntyografią kości lub badaniem rentgenowskim wykonanym w ciągu 28 dni przed randomizacją, - choroba mierzalna według kryteriów RECIST 1.1 potwierdzona wynikiem tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego przeprowadzonego w ciągu 28 dni przed randomizacją, - udokumentowane pogorszenie choroby (choroba postępująca) w badaniu przesiewowym w porównaniu z poprzednim wynikiem badania tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego przeprowadzonego w ciągu 14 miesięcy przed włączeniem do badania, - ocena stanu zdrowia według ECOG ≤ 1, - brak działań niepożądanych związanych z wcześniejszym leczeniem, chyba, że nie są one klinicznie istotne i/lub ustabilizowane dodatkową terapią, - prawidłowa funkcja narządów i szpiku kostnego, - pacjenci aktywni seksualnie muszą stosować medycznie akceptowane metody antykoncepcji w trakcie badania i przez 4 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki badanego leku, - pacjentki niebędące w ciąży podczas badań przesiewowych. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wcześniejsze stosowanie kabozantynibu, - przyjmowanie jakiegokolwiek małej cząsteczki będącej inhibitorem kinazy lub terapii hormonalnej w ciągu 28 dni lub 5 okresów półtrwania (jeżeli okres półtrwania jest krótszy) przed randomizacją, - przyjmowanie jakiegokolwiek systemowej terapii przeciwnowotworowej w ciągu 28 dni przed randomizacją (42 dni dla nitrozomocznika lub / mitomycyny C), - przyjmowanie jakiegokolwiek leku eksperymentalnego w ciągu 28 dni przed randomizacją, - przyjmowanie radioterapii w ciągu 28 dni przed randomizacją lub leczenia radionuklidami w ciągu 42 dni przed randomizacją, - nieleczone i aktywne (postępujące lub wymagające stosowania leków przeciwdrgawkowych lub kortykosteroidów w celu kontroli objawów) 	112 osób.	<p><u>Grupa badana:</u> kabozantynib w kapsułce w dawce 140 mg raz na dobę oraz placebo w postaci tabletki.</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> kabozantynib w tabletkach w dawce niższej niż 140 mg raz na dobę oraz placebo w postaci kapsułki.</p>	<p>Grudzień 2013/wrzesień 2017.</p>

Ref.	Identyfikator/ Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
				<p>przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego; pacjenci muszą mieć ukończoną radioterapię na ≥ 28 dni przed randomizacją, a stan ich choroby musi być stabilny bez stosowania kortykosteroidów lub leków przeciwdrgawkowych na ≥ 10 dni przed włączeniem do badania,</p> <ul style="list-style-type: none"> - leczenie w dawkach terapeutycznych doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi lub hamującymi agregację płytek krwi, - poważna choroba (oprócz raka), - poważna operacja w ciągu 2 miesięcy przed randomizacją; całkowite wygojenie ran musi nastąpić na 1 miesiąc przed randomizacją (7 dni przed randomizacją w niewielkich zabiegach chirurgicznych), - pacjent nie jest w stanie połknąć kilku tabletek lub kapsułek, - kobiety w ciąży lub karmiące, - diagnoza innego nowotworu złośliwego w ciągu 2 lat przed randomizacją, z wyjątkiem powierzchniowych nowotworów skóry, lub zlokalizowanych guzów niskiego stopnia złośliwości, uważanych za uleczalne i nie poddanych leczeniu systemowemu. 			
[48]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT01683110.</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> An Open-Label, Expanded Access Study of Cabozantinib (XL184) in Subjects With Unresectable, Locally Advanced, or Metastatic Medullary Thyroid Cancer.</p> <p><u>Sponsor badania:</u> Exelixis.</p>	Badanie rozszerzonego dostępu.	Nie podano.	<p>Pacjenci z rakiem rdzeniastym tarczycy.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci w wieku co najmniej 18 lat, niezależnie od płci, - histologicznie potwierdzony, nieresekcyjny, miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak rdzeniasty tarczycy, - udokumentowana choroba postępująca potwierdzona przez badacza, - pacjenci leczeni wcześniej standardową terapią wobec nieresekcyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy lub pacjenci wobec których obecnie dostępna terapia jest uważana przez badacza za nieodpowiednią, - ocena stanu zdrowia według ECOG =0–2, - prawidłowa funkcja narządów i szpiku kostnego, - pacjent jest w stanie zrozumieć i spełnić wymogi protokołu i podpisał świadomą zgodę na udział w badaniu, - pacjenci aktywni seksualnie muszą stosować medycznie akceptowane fizyczne metody antykoncepcji (np. prezerwatywy) w trakcie badania i przez 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki badanego leku, nawet jeśli równocześnie stosowane są doustne środki antykoncepcyjne. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci przyjmujący chemioterapię cytotoksyczną (włączając eksperymentalną chemioterapię cytotoksyczną) lub leczeni czynnikami biologicznymi (np. przeciwciałami) w ciągu 4 tygodni przed włączeniem 	Nie podano.	<u>Grupa badana:</u> kabezantinib.	Nie podano.

Ref.	Identyfikator/ Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
				<p>do badania lub nitrozomocznikiem / mitomycyną C w ciągu 6 tygodni przed podaniem pierwszej dawki kabozantynibu,</p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci, którzy otrzymali radioterapię: do klatki piersiowej, jamy brzusznej lub miednicy, w ciągu 12 tygodni przed podaniem pierwszej dawki badanego leku lub mają trwające powikłania lub nie wyzdrowieli w pełni po uprzedniej radioterapii; do przerzutów do kości lub mózgu w ciągu 14 dni przed podaniem pierwszej dawki kabozantynibu; do dowolnego innego miejsca (miejsca) w ciągu 28 dni przed podaniem pierwszej dawki kabozantynibu, - przyjmowanie leczenia radionuklidami w ciągu 6 tygodni przed podaniem pierwszej dawki kabozantynibu, - przyjmowanie jakiegokolwiek małej cząsteczki będącej inhibitorem kinazy lub terapii hormonalnej w ciągu 14 dni lub 5 okresów półtrwania (jeżeli okres półtrwania jest dłuższy) przed podaniem pierwszej dawki kabozantynibu, - przyjmowanie jakiegokolwiek leku eksperymentalnego w ciągu 28 dni przed podaniem pierwszej dawki kabozantynibu, - działania niepożądane związane z wcześniejszym leczeniem (dozwolone są tylko działania niepożądane według klasyfikacji CTCAE stopnia ≤ 1 oraz łysienie i inne klinicznie nieistotne działania niepożądane), - aktywne przerzuty do mózgu lub zajęcie przestrzeni nadtworówkowej, - pacjent wymaga przewlekłego jednoczesnego leczenia silnymi induktorami CYP3A4 (np. deksametazon, fenytoina, karbamazepina, ryfampicyna, ryfabutyna, rifapentyna, fenobarbital i ziele dziurawca), - pacjent wymaga jednoczesnego leczenia, w dawkach terapeutycznych, lekami przeciwzakrzepowymi, takimi jak warfaryna lub jej pochodnymi, heparyną, inhibitorami trombiny lub czynnika Xa lub lekami przeciwplatekcyjnymi (np. klopidogrel); niskie dawki aspiryny (≤ 81 mg / dobę), niskie dawki warfaryny (≤ 1 mg / dobę) i profilaktyka heparyną o niskiej masie cząsteczkowej są dozwolone, - pacjent doświadczył: klinicznie znaczącego krwawienia z przewodu pokarmowego w ciągu 6 miesięcy przed podaniem pierwszej dawki kabozantynibu; krwiopłucia w objętości $>0,5$ łyżeczki (2,5 ml) czerwonej krwi w ciągu 3 miesięcy przed podaniem pierwszej dawki kabozantynibu; jakichkolwiek objawów wskazujących na krwotok płucny w ciągu 3 miesięcy przed podaniem pierwszej dawki kabozantynibu, - pacjent ma radiograficzne oznaki kavitacyjnego uszkodzenia płuc, - pacjent ma radiograficzne oznaki nowotworu będącego w kontakcie 			

Ref.	Identyfikator/ Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
				lub otaczającego wszelkie większe naczynia krwionośne, - pacjent miał oznaki inwazji przez nowotwór przewodu pokarmowego (przełyk, żołądek, jelito cienkie lub grube, odbytnica lub odbył) lub oznaki wewnątrzczawiczego lub wewnątrzoskrzelowego nowotworu w ciągu 28 dni przed podaniem pierwszej dawki kabozantynibu, - pacjent ma znaczną niekontrolowaną, współistniejącą lub niedawno przebytą chorobę (która może obejmować zaburzenia serca, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, poważne operacje), - pacjent nie jest w stanie połknąć kapsułek, - kobiety w ciąży lub karmiące piersią, - pacjent nie jest w stanie lub nie wyraża woli przestrzegania protokołu badania lub pełnej współpracy z badaczem, - diagnoza innego nowotworu złośliwego, wymagającego leczenia systemowego, w ciągu dwóch lat przed pierwszą dawką kabozantynibu, chyba, że nowotwór został wyleczony i pacjent nie przyjmuje żadnej innej terapii przeciwnowotworowej.			

14.7. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 1 badanie kliniczne o niższej wiarygodności (badanie bez randomizacji, I fazy, bez grupy kontrolnej), dotyczące zastosowania kabozantynibu w leczeniu pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy. [23]–[30].

W tabeli poniżej omówiono najważniejsze wyniki i wnioski wynikające z powyższego badania klinicznego o niższej wiarygodności. Podsumowanie analizy wyników i wniosków z badania o niższej wiarygodności zostało omówione w rozdziale 6 niniejszego opracowania.

Tabela 33. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności dotyczących zastosowania kabozantynibu w analizowanym wskazaniu.

Badanie bez randomizacji	
Referencja	Wynik (skuteczność kliniczna)
Kurzrock i wsp. 2011 [23]–[30]	<p><u>Skuteczność kliniczna (subpopulacja pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy): N=37:</u> całkowita odpowiedź na leczenie: 0/35 (0%); częściowa odpowiedź na leczenie: 10/35 (29%), 7 pacjentów z częściową odpowiedzią na leczenie otrzymywało maksymalną tolerowaną dawkę leku 175 mg; stabilizacja choroby utrzymująca się ≥6 miesięcy: N=15/37 (41%); częściowa odpowiedź na leczenie lub stabilizacja choroby utrzymująca się ≥6 miesięcy: N=25/37 (68%); co najmniej 30% zmniejszenie sumy rozmiarów guza w porównaniu z wartością początkową: 17/35 (49%). Trzy z 10 raportowanych częściowych odpowiedzi na leczenie obserwowano u pacjentów, u których wcześniejsze stosowanie inhibitorów kinaz tyrozynowych (m. in. wandetanibu) okazało się nieskuteczne. W okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 17 miesięcy (minimalny okres obserwacji wynosił 648 dni), 5 z 10 pacjentów z częściową odpowiedzią na leczenie nadal nie raportowało progresji choroby [23].</p> <p>Mediana długości trwania odpowiedzi na leczenie: nieosiągnięta [zakres: 4–35+ miesięcy]; mediana czasu do odpowiedzi guza: 50 dni [zakres: 21–365 dni]; czas trwania stabilizacji choroby: [zakres: 6,4–31,1]; czas trwania częściowej odpowiedzi na leczenie: [zakres: 3,9 do 34,7+ miesięcy].</p> <p>W okresie obserwacji wynoszącym co najmniej 52 miesiące, u 11/37 (30%) pacjentów raportowano kontrolę choroby, zdefiniowaną jako częściowa odpowiedź na leczenie lub brak progresji choroby przez ≥ 24 miesiące. Pięciu z 11 pacjentów z kontrolą choroby było nadal leczonych w okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 55 miesięcy (53–73 miesiące), u 4 z tych chorych wykazano częściową odpowiedź na leczenie, a u jednego stabilizację choroby. Mediana końcowej dawki kabozantynibu w populacji pacjentów obserwowanych w okresie co najmniej 52 miesięcy wynosiła 60 mg (zakres 20-140 mg). Przyczyny redukcji dawki w tej populacji pacjentów obejmowały: biegunkę (N=7), erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa /wysypka (N=6), zapalenie błon śluzowych/jamy ustnej (N=3), jadłowstręt (N=3), nudności (N=2) i wymioty (N=2) [24].</p>

Tabela 34. Analiza wyników z zakresu profilu bezpieczeństwa raportowanych w badaniu o niższej wiarygodności [23]–[30].

Działanie niepożądane	Grupa badana: kabozantynib; n (%)	
Działania niepożądane potencjalnie związane z zastosowanym leczeniem, występujące u co najmniej 10% pacjentów; populacja ogólna; N=86		
	Stopień nasilenia	
	1/2	3/4

14.7. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności

Działanie niepożądane	Grupa badana: kabozantynib; n (%)					
Biegunka	43 (50)			6 (7)		
Zmęczenie	39 (45)			9 (10)		
Zmniejszenie apetytu	40 (47)			1 (1)		
Nudności	36 (42)			1 (1)		
Erytrodystezja dłoniowo-podeszwowa	17 (20)			9 (10)		
Wysypka	22 (26)			0 (0)		
Zwiększenie aktywności AST	19 (22)			3 (3)		
Wymioty	21 (24)			0 (0)		
Zapalenie błon śluzowych	20 (23)			1 (1)		
Zmiany koloru włosów	19 (22)			0 (0)		
Zwiększenie aktywności ALT	16 (19)			3 (3)		
Ból ustny	16 (19)			0 (0)		
Zmniejszenie masy ciała	13 (15)			5 (6)		
Zaburzenia smaku	14 (16)			0 (0)		
Nadciśnienie	12 (14)			2 (2)		
Suchość skóry	10 (12)			0 (0)		
Neuropatia obwodowa	10 (12)			0 (0)		
Zwiększenie aktywności lipazy	4 (5)			9 (10)		
Zwiększenie aktywności amylazy	5 (6)			4 (5)		
Działania niepożądane występujące u pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy leczonych najwyższą tolerowaną dawką (175 mg raz na dobę w postaci kapsułek); N=25						
Działania niepożądane występujące u co najmniej 10% chorych				Ciężkie (ang. <i>serious</i>) działania niepożądane		
	Wszystkie stopnie nasilenia		Stopień nasilenia 3/4		Zaburzenia serca	3 (12,0)
	wszystkie	potencjalnie związane z zastosowanym leczeniem	wszystkie	potencjalnie związane z zastosowanym leczeniem	Zatrzymanie akcji serca	1 (4,0)
Biegunka	23 (92,0)	20 (80,0)	5 (20,0)	3 (12,0)	Zatrzymanie akcji sercowo-oddechowej	1 (4,0)
Zmęczenie	21 (84,0)	19 (76,0)	5 (20,0)	3 (12,0)	Wysiłek osierdziowy	1 (4,0)
Zmniejszenie apetytu	18 (72,0)	17 (68,0)	1 (4,0)	0 (0)	Zaburzenia oka	1 (4,0)
Nudności	20 (80,0)	18 (72,0)	1 (4,0)	0 (0)	Podwójne widzenie	1 (4,0)

Cometriq® (kabozantynib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy. Analiza Kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Działanie niepożądane	Grupa badana: kabozantynib; n (%)					
Erytrodystezja dłoniowo-podeszwowa	18 (72,0)	18 (72,0)	7 (28,0)	7 (28,0)	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	3 (12,0)
Wymioty	17 (68,0)	12 (48,0)	1 (4,0)	0 (0)	Ból brzucha	1 (4,0)
Zaparcia	13 (52,0)	3 (12,0)	0 (0)	0 (0)	Wodobrzusze	1 (4,0)
Zmniejszenie masy ciała	13 (52,0)	8 (32,0)	4 (16,0)	2 (8,0)	Przetoka żołądka	1 (4,0)
Wysypka	11 (44,0)	7 (28,0)	0 (0)	0 (0)	Nudności	1 (4,0)
Zwiększenie aktywności ALT	12 (48,0)	12 (48,0)	2 (8,0)	2 (8,0)	Wymioty	1 (4,0)
Nieprawidłowe wyniki testu stymulacji ACTH	11 (44,0)	3 (12,0)	0 (0)	0 (0)	Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	2 (8,0); w tym 1 (4,0) przypadek potencjalnie związany z zastosowanym leczeniem
Zwiększenie aktywności AST	10 (40,0)	10 (40,0)	1 (4,0)	1 (4,0)	Kamica żółciowa	1 (4,0)
Zaburzenia smaku	10 (40,0)	9 (36,0)	0 (0)	0 (0)	Hiperbilirubinemia	1 (4,0) - przypadek potencjalnie związany z zastosowanym leczeniem
Zmiany koloru włosów	9 (36,0)	9 (36,0)	0 (0)	0 (0)	Infekcje i zarażenia pasożytami	6 (24,0); w tym 1 (4,0) przypadek potencjalnie związany z zastosowanym leczeniem
Nadciśnienie	8 (32,0)	6 (24,0)	2 (8,0)	1 (4,0)	Biegunka bakteryjna	1 (4,0)
Ból ustny	10 (40,0)	9 (36,0)	0 (0)	0 (0)	Zapalenie jelita grubego wywołane <i>Clostridium</i>	1 (4,0)
Ból brzucha	5 (20,0)	1 (4,0)	1 (4,0)	0 (0)	Zapalenie uchyłków	1 (4,0)
Kaszel	8 (32,0)	0 (0)	1 (4,0)	0 (0)	Ropień płuc	1 (4,0)
Hipomagnezemia	6 (24,0)	1 (4,0)	0 (0)	0 (0)	Infekcja płuc wywołana <i>Pseudomonas</i>	1 (4,0)
Zwiększenie aktywności lipazy	9 (36,0)	9 (36,0)	7 (28,0)	7 (28,0)	Ropień okołoodbytnicza	1 (4,0) - przypadek potencjalnie związany z zastosowanym leczeniem
Ból pleców	6 (24,0)	1 (4,0)	0 (0)	0 (0)	Zapalenie płuc	2 (8,0)
Odwodnienie	3 (12,0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	Szok septyczny	1 (4,0)
Utrudnione przełykanie	7 (28,0)	3 (12,0)	0 (0)	0 (0)	Zaburzenia układu nerwowego	1 (4,0)
Duszności	6 (24,0)	0 (0)	1 (4,0)	0 (0)	Drgawki	1 (4,0)

14.7. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności



Działanie niepożądane	Grupa badana: kabozantynib; n (%)				Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Ból w kończynach	7 (28,0)	5 (20,0)	0 (0)	0 (0)		2 (8,0)
Gorączka	5 (20,0)	0 (0)	2 (8,0)	0 (0)	duszności	1 (4,0)
Zwiększenie aktywności amylazy	7 (28,0)	7 (28,0)	4 (16,0)	4 (16,0)	Zator płucny	1 (4,0)
Suchość skóry	8 (32,0)	8 (32,0)	0 (0)	0 (0)	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	1 (4,0) - przypadek potencjalnie związany z zastosowanym leczeniem
Hipokaliemia	5 (20,0)	2 (8,0)	2 (8,0)	0 (0)	Erytrodystezja dłoniowo-podeszwowa	1 (4,0) - przypadek potencjalnie związany z zastosowanym leczeniem
Zapalenie błon śluzowych	5 (20,0)	5 (20,0)	0 (0)	0 (0)		
Ból stawów	5 (20,0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
Dysfonia	6 (24,0)	4 (16,0)	0 (0)	0 (0)		
Obwodowa neuropatia	5 (20,0)	3 (12,0)	0 (0)	0 (0)		
Suchość ust	5 (20,0)	4 (16,0)	0 (0)	0 (0)		
Zwiększenie aktywności gammaglutamyltransferazy	5 (20,0)	4 (16,0)	1 (4,0)	0 (0)		
Hipokalcemia	5 (20,0)	3 (12,0)	2 (8,0)	1 (4,0)		
Ból mięśni	5 (20,0)	4 (16,0)	0 (0)	0 (0)		
Ból jamy ustnej i gardła	6 (24,0)	5 (20,0)	1 (4,0)	1 (4,0)		
Zapalenie płuc	5 (20,0)	0 (0)	4 (16,0)	0 (0)		
Zapalenie zatok	5 (20,0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
Infekcje górnych dróg oddechowych	5 (20,0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
Zwiększenie obwodu brzucha	4 (16,0)	3 (12,0)	0 (0)	0 (0)		
Niepokój	2 (8,0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
Podniesienie poziomu wapnia we krwi	5 (20,0)	1 (4,0)	0 (0)	0 (0)		
Podniesienie poziomu magnezu we krwi	3 (12,0)	1 (4,0)	0 (0)	0 (0)		
Drgawki	4 (16,0)	1 (4,0)	0 (0)	0 (0)		
Zespół piekących ust	5 (20,0)	4 (16,0)	0 (0)	0 (0)		
Ból głowy	4 (16,0)	1 (4,0)	0 (0)	0 (0)		
Bezsenna	3 (12,0)	1 (4,0)	0 (0)	0 (0)		

Cometriq® (kabozantynib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy. Analiza Kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Działanie niepożądane	Grupa badana: kabozantynib; n (%)			
Skurcze mięśni	4 (16,0)	3 (12,0)	0 (0)	0 (0)
Dyskomfort w obrębie jamy brzusznej	3 (12,0)	2 (8,0)	1 (4,0)	1 (4,0)
Łysienie	4 (16,0)	4 (16,0)	0 (0)	0 (0)
Niedokrwistość	1 (4,0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Zwiększenie ciśnienia krwi	2 (8,0)	2 (8,0)	0 (0)	0 (0)
Niestrawność	2 (8,0)	2 (8,0)	0 (0)	0 (0)
Hemoroidy	4 (16,0)	1 (4,0)	0 (0)	0 (0)
Hiperglikemia	4 (16,0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Niedociśnienie	3 (12,0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ból	3 (12,0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Zapalenie gardła	3 (12,0)	1 (4,0)	0 (0)	0 (0)
Tachykardia	2 (8,0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Spadek liczby leukocytów	4 (16,0)	2 (8,0)	0 (0)	0 (0)
WNIOSKI	Wyniki badania I fazy wskazują, że kabozantynib charakteryzuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa i jest skuteczny w leczeniu pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy.			

14.8. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano 12 opracowań (badań) wtórnych dotyczących m.in. zastosowania kabozantynibu w leczeniu raka tarczycy. Odnaleziono:

- 11 przeglądów systematycznych [44]–[54],
- 1 raport HTA [55].

Charakterystyka uwzględnionych opracowań (badań) wtórnych została zaprezentowana w tabeli poniżej. Podsumowanie analizy wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych zostało omówione w rozdziale 8 niniejszego opracowania.

Tabela 35. Charakterystyka opracowań (badań) wtórnych.

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
Przeglądy systematyczne				
Karras 2013 [37]	<u>Cel opracowania:</u> ocena zastosowania kabozantynibu w leczeniu raka tarczycy. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z rakiem tarczycy. <u>Interwencje:</u> kabozantynib.	<u>Przeszukano bazy:</u> <i>PubMed</i> (nie podano zakresu czasowego). <u>Kryteria włączenia:</u> badania kliniczne dotyczące zastosowania kabozantynibu w leczeniu raka tarczycy. <u>Badania włączone dotyczące kabozantynibu:</u> Kurzrock i wsp. 2011 [23], badanie o akronimie EXAM opisane w postaci abstraktu [11] i na stronie rejestrów badań klinicznych [15].	Autorzy zidentyfikowali i opisali wyniki dwóch badań dotyczących zastosowania kabozantynibu w leczeniu raka rdzeniastego tarczycy: badanie I fazy - Kurzrock i wsp. 2011 [23] oraz badanie III fazy o akronimie EXAM, przedstawione w postaci abstraktu [11] oraz na stronie rejestrów badań klinicznych [15], w którym kabozantynib prowadził do wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby o 7,2 miesiąca w porównaniu z placebo, w analizowanej populacji. Autorzy podkreślają, że kabozantynib może być stosowany wobec pacjentów z rakiem rdzeniastym tarczycy, u których konwencjonalne terapie okazały się nieskuteczne lub mało efektywne. Postulują też zastosowanie kabozantynibu zarówno w monoterapii jak i w połączeniu z innymi lekami z tej samej grupy terapeutycznej.	W analizie klinicznej uwzględniono badanie kliniczne Kurzrock i wsp. 2011 [23] oraz badanie o akronimie EXAM opisane w postaci abstraktu [11] i na stronie rejestrów badań klinicznych [15], dotyczące zastosowania kabozantynibu w analizowanym wskazaniu (pozostałe zidentyfikowane badania dotyczyły innych preparatów stosowanych w leczeniu raka tarczycy).
Hoy 2014 [44]	<u>Cel opracowania:</u> ocena zastosowania kabozantynibu w leczeniu raka rdzeniastego tarczycy. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z rakiem rdzeniastym tarczycy. <u>Interwencje:</u> kabozantynib.	<u>Przeszukano bazy:</u> <i>Medline</i> (od roku 1946) oraz <i>EMBASE</i> (od roku 1996) do 7 lipca 2014 roku. Uwzględniono dane opublikowane i nieopublikowane, listy referencyjne odnalezionych publikacji, strony rejestrów badań klinicznych, pozyskano też informacje z firm odpowiedzialnych za analizowany lek. <u>Kryteria włączenia:</u> badania dotyczące zastosowania kabozantynibu w leczeniu raka tarczycy. <u>Badania włączone dotyczące kabozantynibu:</u> badanie o akronimie EXAM opisane w publikacji pełnotekstowej [1], w postaci abstraktu [14] oraz informacje z ChPL [33].	W opracowaniu przedstawiono wyniki randomizowanego badania o akronimie EXAM, w którym wykazano 72% redukcję ryzyka zgonu lub progresji choroby w wyniku zastosowania kabozantynibu względem placebo. Profil bezpieczeństwa analizowanego leku jest typowy dla innych leków celujących w receptor czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego i obejmuje występowanie takich działań niepożądanych jak m. in.: perforacje żołądkowo-jelitowe, krwotoki, nadciśnienie i zakrzepicę żylną. Raportowane podczas terapii działania niepożądane udaje się rozwiązać poprzez terapię wspomagającą, redukcję dawki leku lub przerwanie jego stosowania. Autorzy podkreślają, że jak dotąd brak końcowych wyników badania o akronimie EXAM dotyczących przeżycia całkowitego, jednak opublikowane dotychczas dane wskazują, że kabozantynib jest cenną opcją terapeutyczną w leczeniu dorosłych chorych z postępującym, nieresekcyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy.	W analizie klinicznej uwzględniono badanie kliniczne o akronimie EXAM opisane w publikacji pełnotekstowej [1] oraz w postaci abstraktu [14], dotyczące zastosowania kabozantynibu w analizowanym wskazaniu (pozostałe zidentyfikowane badania dotyczyły innych preparatów stosowanych w leczeniu raka rdzeniastego tarczycy).
Nagilla 2012 [38]	<u>Cel opracowania:</u> ocena zastosowania kabozantynibu w leczeniu zaawansowanego raka rdzeniastego tarczycy. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z zaawansowanym rakiem rdzeniastym tarczycy. <u>Interwencje:</u> kabozantynib.	<u>Przeszukano bazy:</u> <i>Medline</i> oraz <i>ASCO</i> (ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i> ; nie podano zakresu czasowego), pozyskano również dane z ChPL dla wandetanibu. <u>Kryteria włączenia:</u> badania kliniczne dotyczące zastosowania kabozantynibu oraz innych inhibitorów kinaz tyrozynowych, w leczeniu zaawansowanego raka rdzeniastego tarczycy. <u>Badania włączone dotyczące kabozantynibu:</u> Kurzrock i wsp. 2011 [23], badanie o akronimie EXAM opisane w postaci abstraktu [11].	W opracowaniu przedstawiono wyniki badania I fazy - Kurzrock i wsp. 2011 [23] oraz badania III fazy o akronimie EXAM, przedstawione w postaci abstraktu [11], w którym kabozantynib prowadził do wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby o 7,2 miesiąca w porównaniu z placebo, w analizowanej populacji. Autorzy podkreślają, że kabozantynib jest jak dotąd jedynym lekiem, który prowadzi do wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby w postępującym raku rdzeniastym tarczycy i tym samym stanowi przełom w jego leczeniu. Jak dotąd brak wyników pozwalających wnioskować o wydłużeniu przeżycia	W analizie klinicznej uwzględniono badanie kliniczne Kurzrock i wsp. 2011 [23] oraz badanie o akronimie EXAM opisane w postaci abstraktu [11], dotyczące zastosowania kabozantynibu w analizowanym wskazaniu (pozostałe zidentyfikowane badania dotyczyły innych preparatów stosowanych w leczeniu zaawansowanego raka rdzeniastego tarczycy).

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
			całkowitego w analizowanej populacji wskutek zastosowania kabozantynibu (badanie o akronimie EXAM nadal trwa). Kabozantynib stanowi jednak skuteczną opcję terapeutyczną pozwalającą na poprawę rokowań pacjentów z zaawansowanym rakiem rdzeniastym tarczycy.	
Durante 2011 [39]	<u>Cel opracowania:</u> ocena zastosowania kabozantynibu w leczeniu zaawansowanego raka rdzeniastego tarczycy. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z zaawansowanym rakiem rdzeniastym tarczycy. <u>Interwencje:</u> kabozantynib.	<u>Przeszukano:</u> (nie podano baz danych, w których przeprowadzono wyszukiwanie) opublikowane artykuły, abstrakty konferencyjne oraz informacje podane na stronach specjalistycznych dotyczące efektywności klinicznej kabozantynibu oraz innych inhibitorów kinaz tyrozynowych w przerzutowym raku rdzeniastym tarczycy. <u>Kryteria włączenia:</u> badania kliniczne dotyczące zastosowania kabozantynibu oraz innych inhibitorów kinaz tyrozynowych w przerzutowym raku rdzeniastym tarczycy. <u>Badania włączone dotyczące kabozantynibu:</u> Kurzrock i wsp. 2011 opisane w postaci abstraktu [27], badanie o akronimie EXAM odnalezione na stronie rejestrów badań klinicznych [15].	Kabozantynib wykazał aktywność przeciwnowotworową w badaniu I fazy obejmującym 37 pacjentów z przerzutowym/lokalnie zaawansowanym rakiem rdzeniastym tarczycy. W badaniu tym częściową odpowiedź na leczenie obserwowano u około 1/3 pacjentów, stabilizację choroby trwającą co najmniej 6 miesięcy u około 40% chorych. Autorzy podkreślają, że choroba progresywna nie była kryterium włączenia do badania I fazy, stanowi jednak kryterium włączenia do trwającego (stan na 2011 rok) badania III fazy o akronimie EXAM [15]. Jednocześnie, do badania I fazy zrekrutowano chorych, którzy w większości leczenia byli wcześniej innymi lekami podawanymi systemowo (w tym inhibitorami kinaz tyrozynowych). W odniesieniu do profilu bezpieczeństwa kabozantynibu, jego tolerancję określono jako akceptowalną. Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych należały: zmęczenie, biegunka, podniesienie poziomu enzymów trzustkowych oraz erytrodystezja dłoniowo-podeszwowa, będąca często przyczyną konieczności redukcji dawki leku. Podkreślono, że profil bezpieczeństwa kabozantynibu różni się nieco od tego charakteryzującego inne leki z grupy inhibitorów kinaz tyrozynowych, np. podniesienie poziomu amylazy czy lipazy, jak również erytrodystezja dłoniowo-podeszwowa są rzadko obserwowane w przypadku stosowania wandetanibu.	W analizie klinicznej uwzględniono badanie kliniczne Kurzrock i wsp. 2011 opisane w postaci abstraktu [27] oraz badanie o akronimie EXAM odnalezione na stronie rejestrów badań klinicznych [15], dotyczące zastosowania kabozantynibu w analizowanym wskazaniu (pozostałe zidentyfikowane badania dotyczyły innych inhibitorów kinaz tyrozynowych lub zastosowania kabozantynibu w innych wskazaniach).
Lerch 2012 [40]	<u>Cel opracowania:</u> przegląd opcji farmakoterapeutycznych stosowanych w leczeniu zaawansowanego raka tarczycy. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z zaawansowanym rakiem tarczycy. <u>Interwencje:</u> terapie stosowane w leczeniu zaawansowanego raka tarczycy (m. in. kabozantynib i wandetanib).	<u>Przeszukano bazy:</u> Medline i Embase w okresie do końca września 2011 roku oraz listy referencyjne odnalezionych publikacji. <u>Kryteria włączenia:</u> prospektywne badania kliniczne dotyczące terapii stosowanych w leczeniu zaawansowanego raka tarczycy, raportujące wyniki dotyczące przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji choroby czy odpowiedzi na leczenie ocenianych według kryteriów RECIST, bez względu na język publikacji. <u>Badania włączone dotyczące kabozantynibu:</u> Kurzrock i wsp. 2011 [23], badanie o akronimie EXAM odnalezione na stronie rejestrów badań klinicznych [15].	Autorzy prezentują wyniki badania Kurzrock i wsp. 2011 [23], w którym kabozantynib prowadził do uzyskania częściowej odpowiedzi na leczenie u 29% pacjentów z przerzutowym lub nieresekcyjnym rakiem rdzeniastym tarczycy. Podano również informacje o dwóch trwających badaniach klinicznych (stan na rok 2011) prowadzonych w raku rdzeniastym tarczycy, z zastosowaniem kabozantynibu (badanie o akronimie EXAM) [15] oraz wandetanibu (badanie o akronimie ZETA) [20]. Podkreślono, że dane dotyczące najnowszych farmakoterapii stosowanych w w leczeniu zaawansowanego raka tarczycy są ograniczone ze względu na brak porównań bezpośrednich w badaniach z randomizacją pomiędzy badanymi lekami (komparatorem jest zwykle placebo).	W analizie klinicznej uwzględniono badanie kliniczne Kurzrock i wsp. 2011 [23] oraz badanie o akronimie EXAM odnalezione na stronie rejestrów badań klinicznych [15], dotyczące zastosowania kabozantynibu w analizowanym wskazaniu (pozostałe zidentyfikowane badania dotyczyły innych preparatów stosowanych w leczeniu zaawansowanego raka tarczycy).
Cabanillas 2014 [47]	<u>Cel opracowania:</u> ocena stosowania inhibitorów kinaz tyrozynowych w leczeniu raka rdzeniastego tarczycy.	<u>Przeszukano bazy:</u> przeprowadzono przegląd literatury anglojęzycznej. <u>Kryteria włączenia:</u> nie podano.	Autorzy powołują się na wyniki randomizowanego badania o akronimie EXAM ze szczególnym uwzględnieniem pacjentów o różnym statusie mutacji. W analizowanym badaniu chorzy z	W analizie klinicznej uwzględniono badanie kliniczne o akronimie EXAM opisane w publikacji pełnotekstowej

14.8. Analiza wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
	<p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z rakiem rdzeniastym tarczycy.</p> <p><u>Interwencje:</u> inhibitory kinaz tyrozynowych stosowane w leczeniu raka rdzeniastego tarczycy (m. in. kabozantynib i wandetanib).</p>	<p><u>Badania włączone dotyczące kabozantynibu:</u> badanie o akronimie EXAM opisane w publikacji pełnotekstowej [1] oraz w postaci abstraktu [14].</p>	<p>mutacjami <i>RET</i> leczeni kabozantynibem wykazywali dłuższe przeżycie wolne od progresji choroby od pacjentów w grupie placebo HR=0,23 [95%CI: 0,14; 0,38]. W grupie leczonej kabozantynibem przeżycie wolne od progresji choroby było dłuższe u pacjentów z mutacją M918T niż u chorych z innymi mutacjami <i>RET</i>. Pacjenci z mutacją <i>RAS</i> leczeni kabozantynibem również wykazywali dłuższe przeżycie wolne od progresji choroby od otrzymujących placebo HR=0,15 [95%CI: 0,02; 1,10]. Autorzy zebrali też informacje o najczęstszych działaniach niepożądanych towarzyszących terapii kabozantynibem do których należą: biegunka, zapalenie jamy ustnej, erytrodystezja dłoniowo-podeszwowa, utrata wagi, spadek apetytu, nudności, zmęczenie.</p>	<p>[1] oraz w postaci abstraktu [14], dotyczące zastosowania kabozantynibu w analizowanym wskazaniu (pozostałe zidentyfikowane badania dotyczyły innych preparatów stosowanych w leczeniu raka rdzeniastego tarczycy).</p>
Kapiteijn 2012 [41]	<p><u>Cel opracowania:</u> przegląd najnowszych opcji farmakoterapeutycznych stosowanych w leczeniu zaawansowanego raka tarczycy.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z zaawansowanym rakiem tarczycy.</p> <p><u>Interwencje:</u> terapie stosowane w leczeniu zaawansowanego raka tarczycy (m. in. kabozantynib i wandetanib).</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> Medline (PubMed), Embase, The Cochrane Library, abstrakty konferencyjne prezentowane na zjazdach onkologicznych oraz stronę rejestrów badań klinicznych www.clinicaltrials.gov (nie podano zakresu czasowego).</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania kliniczne dotyczące terapii stosowanych w leczeniu zaawansowanego raka tarczycy.</p> <p><u>Badania włączone dotyczące kabozantynibu:</u> Kurzrock i wsp. 2011 [23], badanie o akronimie EXAM odnalezione na stronie rejestrów badań klinicznych [15].</p>	<p>W opracowaniu przedstawiono wyniki badania I fazy - Kurzrock i wsp. 2011 [23], w którym kabozantynib prowadził do uzyskania częściowej odpowiedzi na leczenie u 29% pacjentów, podczas gdy 68% pacjentów raportowało częściową odpowiedź na leczenie lub stabilizację choroby przez okres ponad 6 miesięcy, w terapii przerzutowego lub nieresekcyjnego raka rdzeniastego tarczycy. Podano również informacje o trwającym badaniu klinicznym (stan na rok 2012) prowadzonym w raku rdzeniastym tarczycy, z zastosowaniem kabozantynibu (badanie o akronimie EXAM) [15]. Autorzy prezentują również wyniki badania o akronimie ZETA [16], w którym wandetanib prowadził do uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie u 43% chorych z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy. Autorzy podkreślają dynamiczny rozwój metod leczenia w analizowanym wskazaniu, jednak jak dotąd dane pochodzące z wiarygodnych prób klinicznych są ograniczone i konieczne są dalsze badania z zastosowaniem najnowszych metod leczenia zaawansowanego raka tarczycy.</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono badanie kliniczne Kurzrock i wsp. 2011 [23] oraz badanie o akronimie EXAM odnalezione na stronie rejestrów badań klinicznych [15], dotyczące zastosowania kabozantynibu w analizowanym wskazaniu (pozostałe zidentyfikowane badania dotyczyły innych preparatów stosowanych w leczeniu zaawansowanego raka tarczycy).</p>
Bowles 2011 [42]	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena zastosowania inhibitorów kinaz tyrozynowych (głównie kabozantynibu) w leczeniu nowotworów (w tym zaawansowanego raka rdzeniastego tarczycy).</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci onkologiczni.</p> <p><u>Interwencje:</u> inhibitory kinaz tyrozynowych (głównie kabozantynib).</p>	<p><u>Przeszukano:</u> stronę rejestrów badań klinicznych www.clinicaltrials.gov w dniu 1 sierpnia 2011 roku.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania kliniczne dotyczące zastosowania kabozantynibu oraz innych inhibitorów kinaz tyrozynowych, w leczeniu nowotworów (w tym zaawansowanego raka rdzeniastego tarczycy).</p> <p><u>Badania włączone dotyczące kabozantynibu w analizowanym wskazaniu:</u> Kurzrock i wsp. 2011 [23], badanie o akronimie EXAM odnalezione na stronie rejestrów badań klinicznych [15].</p>	<p>W opracowaniu przedstawiono wyniki badania I fazy - Kurzrock i wsp. 2011 [23] oraz podano informacje o trwającym badaniu klinicznym (stan na rok 2011) prowadzonym w raku rdzeniastym tarczycy, z zastosowaniem kabozantynibu (badanie o akronimie EXAM) [15]. Wyniki badań I i II fazy potwierdzają istotne działanie przeciwnowotworowe kabozantynibu, szczególnie w leczeniu raka rdzeniastego tarczycy oraz przerzutów raka do kości.</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono badanie kliniczne Kurzrock i wsp. 2011 [23] oraz badanie o akronimie EXAM odnalezione na stronie rejestrów badań klinicznych [15], dotyczące zastosowania kabozantynibu w analizowanym wskazaniu (pozostałe zidentyfikowane badania dotyczyły innych inhibitorów kinaz tyrozynowych lub zastosowania kabozantynibu w innych wskazaniach).</p>
Sherman	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena zastosowania</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> PubMed i Google Scholar (nie</p>	<p>W opracowaniu podkreślono, iż jak dotąd dwa leki zostały</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono</p>

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
2013 [43]	inhibitorów kinaz tyrozynowych w leczeniu raka rdzeniastego tarczycy. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z rakiem rdzeniastym tarczycy. <u>Interwencje:</u> inhibitory kinaz tyrozynowych (m. in. kabozantynib i wandetanib).	podano zakresu czasowego). <u>Kryteria włączenia:</u> badania kliniczne dotyczące zastosowania innych inhibitorów kinaz tyrozynowych w leczeniu raka rdzeniastego tarczycy. <u>Badania włączone dotyczące kabozantynibu:</u> Kurzrock i wsp. 2011 [23], badanie o akronimie EXAM opisane w postaci abstraktu [11].	zaaprobowane do stosowania w progresywnym, lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym raku rdzeniastym tarczycy: kabozantynib i wandetanib. Opisano pokrótce wyniki badania I fazy - Kurzrock i wsp. 2011 [23] oraz badania III fazy o akronimie EXAM, przedstawione w postaci abstraktu [11], w którym kabozantynib prowadził do wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby o 7,2 miesiąca w porównaniu z placebo, w analizowanej populacji. Należy podkreślić, że jedynie kabozantynib badany był w populacji pacjentów z postępującą chorobą, wandetanib również wydłużał czas przeżycia wolnego od progresji choroby, ale w populacji z mniej „agresywnym” stadium raka rdzeniastego tarczycy. Autorzy podkreślają konieczność powadzenia kolejnych badań w celu optymalizacji terapii raka rdzeniastego tarczycy z wykorzystaniem inhibitorów kinaz tyrozynowych, w celu zminimalizowania toksyczności leczenia przy zachowaniu maksymalnej skuteczności.	badanie kliniczne Kurzrock i wsp. 2011 [23] oraz badanie o akronimie EXAM opisane w postaci abstraktu [11], dotyczące zastosowania kabozantynibu w analizowanym wskazaniu (pozostałe zidentyfikowane badania dotyczyły innych preparatów stosowanych w leczeniu raka rdzeniastego tarczycy).
Gild 2011 [44]	<u>Cel opracowania:</u> ocena zastosowania inhibitorów kinaz tyrozynowych w leczeniu raka tarczycy. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z rakiem tarczycy. <u>Interwencje:</u> inhibitory kinaz tyrozynowych (m. in. kabozantynib i wandetanib).	<u>Przeszukano bazy:</u> PubMed oraz ASCO - od 2009 roku oraz listy referencyjne odnalezionych publikacji. <u>Kryteria włączenia:</u> badania kliniczne oraz abstrakty konferencyjne dotyczące zastosowania inhibitorów kinaz tyrozynowych w leczeniu raka tarczycy, opublikowane w języku angielskim. <u>Badania włączone dotyczące kabozantynibu:</u> Kurzrock i wsp. 2011 [23], badanie o akronimie EXAM (nie podano referencji).	Spośród badanych <i>in vitro</i> inhibitorów kinaz tyrozynowych kabozantynib i wandetanib wykazały najwyższą aktywność przeciwnowotworową w raku rdzeniastym tarczycy. Autorzy powołują się na wyniki badania I fazy - Kurzrock i wsp. 2011 [23], głównie w aspekcie bezpieczeństwa zastosowanej terapii. We wspomnianym badaniu do działań niepożądanych prowadzących do konieczności redukcji dawki lub przerwania terapii należały: erytrodystezja dłoniowo-podeszwowa, zapalenie błon śluzowych oraz podniesienie poziomu ALT i AST. Częściową odpowiedź raportowało 29% pacjentów, a stabilizację choroby przez co najmniej 6 miesięcy 41% chorych. W opracowaniu podano też informacje o trwającym (stan na 2011 rok) badaniu III fazy z zastosowaniem kabozantynibu w analizowanym wskazaniu, o akronimie EXAM.	W analizie klinicznej uwzględniono badanie kliniczne Kurzrock i wsp. 2011 [23] oraz badanie o akronimie EXAM (nie podano referencji), dotyczące zastosowania kabozantynibu w analizowanym wskazaniu (pozostałe zidentyfikowane badania dotyczyły innych preparatów stosowanych w leczeniu raka tarczycy).
Sherman 2009 [45]	<u>Cel opracowania:</u> przegląd celowanych terapii stosowanych w leczeniu zaawansowanego raka tarczycy. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z zaawansowanym rakiem tarczycy. <u>Interwencje:</u> terapie stosowane w leczeniu zaawansowanego raka tarczycy (m. in. kabozantynib i wandetanib).	<u>Przeszukano bazy:</u> PubMed i Google Scholar (nie podano zakresu czasowego). <u>Kryteria włączenia:</u> badania kliniczne i abstrakty konferencyjne dotyczące zastosowania kabozantynibu oraz innych inhibitorów kinaz tyrozynowych, w leczeniu zaawansowanego raka rdzeniastego tarczycy. <u>Badania włączone dotyczące kabozantynibu:</u> Kurzrock i wsp. 2011 opisane w postaci abstraktu [26].	Autorzy opierają się na wynikach trwającego (stan na 2009 rok) badania I fazy, oceniającego skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania kabozantynibu w populacji pacjentów z zaawansowanym rakiem rdzeniastym tarczycy. Podkreślają, że odpowiedź na leczenie kabozantynibem obserwowano u pacjentów, bez względu na status mutacji <i>RET</i> . Podają również informacje o planowanym badaniu III fazy o akronimie EXAM. Powołują się również na informacje dotyczące zastosowania wandetanibu w zaawansowanym raku tarczycy (badania w toku).	W analizie klinicznej uwzględniono badanie kliniczne Kurzrock i wsp. 2011 opisane w postaci abstraktu [26], dotyczące zastosowania kabozantynibu w analizowanym wskazaniu (pozostałe zidentyfikowane badania dotyczyły innych inhibitorów kinaz tyrozynowych).
Raporty HTA				
NHSC 2012 [46]	<u>Cel opracowania:</u> ocena zastosowania kabozantynibu w leczeniu raka rdzeniastego tarczycy. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z rakiem rdzeniastym tarczycy.	<u>Przeszukano bazy:</u> nie podano. <u>Kryteria włączenia:</u> badania kliniczne dotyczące zastosowania kabozantynibu w leczeniu raka rdzeniastego tarczycy. <u>Badania włączone dotyczące kabozantynibu:</u>	Autorzy przedstawili główne wyniki badania z randomizacją o akronimie EXAM, dotyczącego zastosowania kabozantynibu w leczeniu zaawansowanego raka rdzeniastego tarczycy, w porównaniu z placebo. Szczegółowe wyniki badania o akronimie EXAM zostały opisane w niniejszej Analizie Klinicznej.	W analizie klinicznej uwzględniono badanie o akronimie EXAM (nie podano referencji), dotyczące zastosowania kabozantynibu w analizowanym wskazaniu.

14.8. Analiza wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych

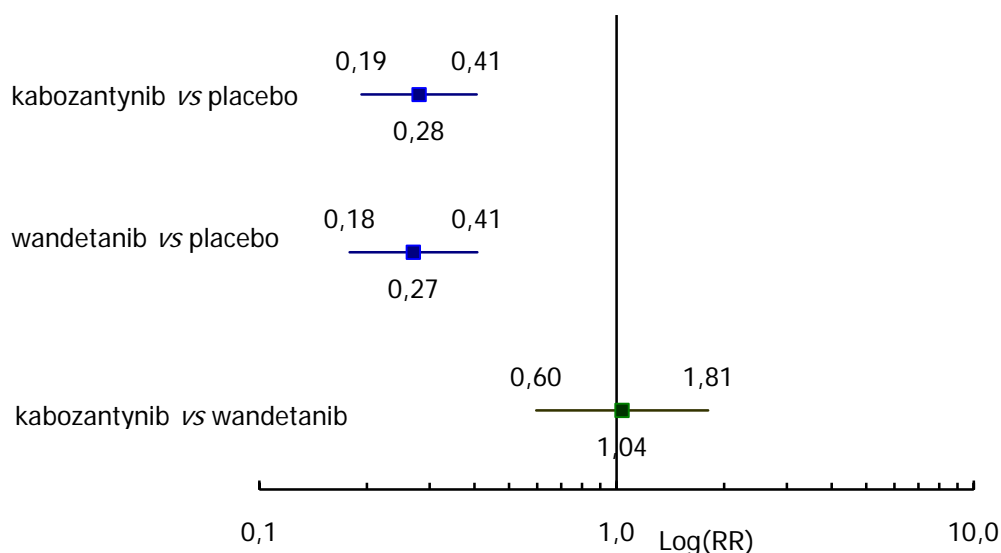
Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
	Interwencje: kabozantynib.	badanie o akronimie EXAM (nie podano referencji).		

14.9. OCENA WŁĄCZONYCH BADAŃ KLINICZNYCH (RCT) W SKALI JADAD

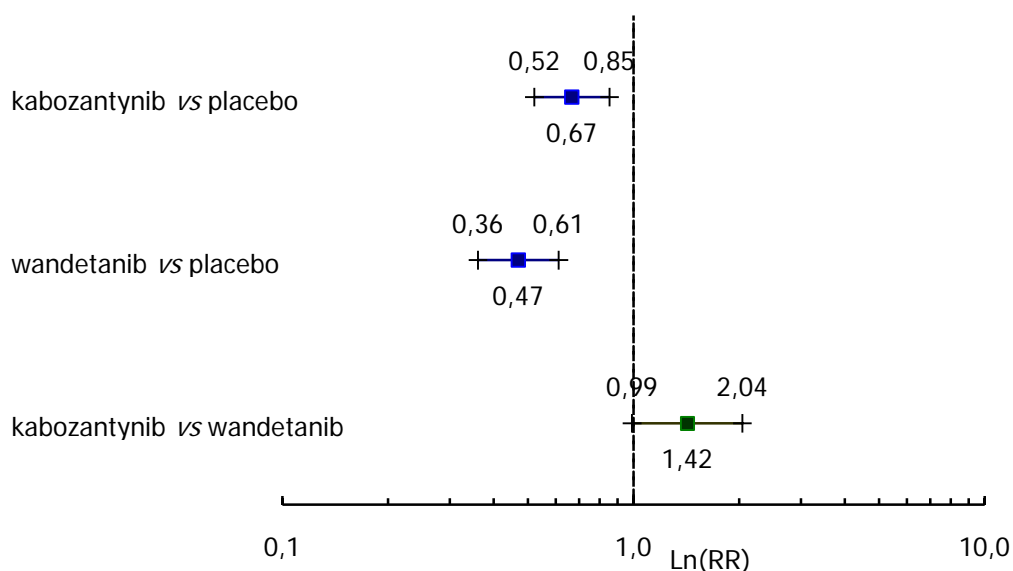
Tabela 36. Ocena w skali *Jadad* dla badań [1]–[15] i [16]–[22].

Badanie [ref]	Badanie o akronimie EXAM [1]–[15]			Badanie o akronimie ZETA [16]–[22]			
	Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz
	Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane.	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane.
	Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	Tak	1	Tak, badanie jest przeprowadzone z zamaskowaniem próby.	Tak	1	Tak, badanie jest przeprowadzone z zamaskowaniem próby.
	Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	1	Tak	Tak	1	Tak
	Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	Nie	0	Nie, zastosowano randomizację ze stratyfikacją.	Nie	0	Nie podano metody randomizacji.
	Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	Tak	1	Tak, podawane substancje były identyczne w wyglądzie, a zamaskowanie zastosowano wobec wszystkich uczestników badania.	Nie	0	Nie podano szczegółów odnośnie maskowania próby.
	Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0	-	Nie	0	-
	Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0	-	Nie	0	-
	SUMA PUNKTACJI		4			3	

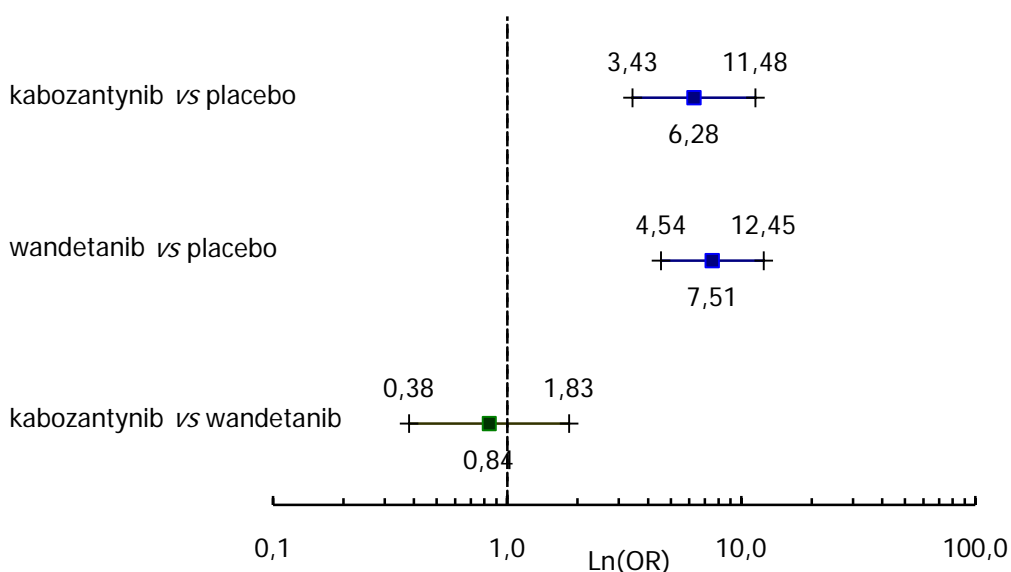
14.10. WYKRESY UZUPEŁNIAJĄCE ANALIZĘ KLINICZNĄ (WYKRESY DOTYCZĄCE PORÓWNAŃ POŚREDNICH)



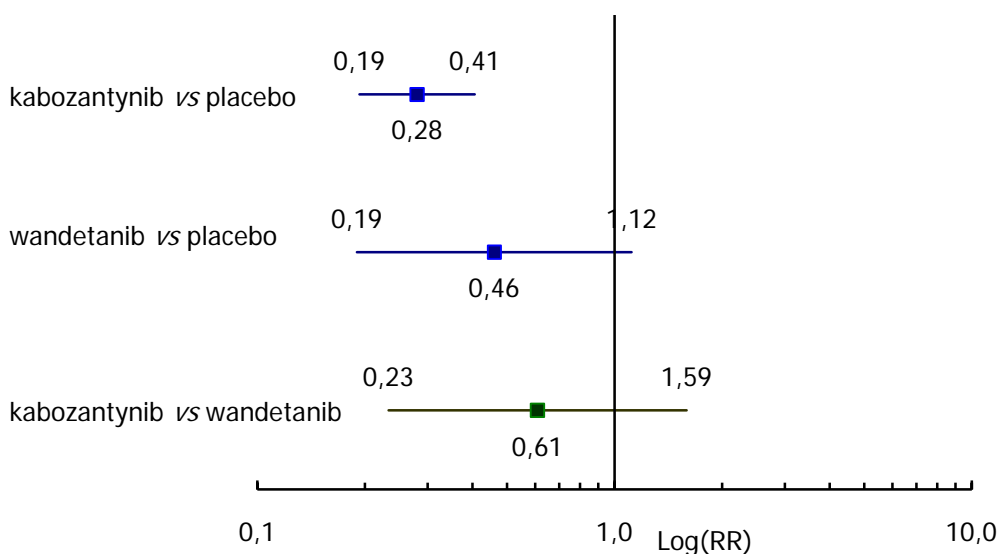
Wykres 1. Wynik porównania pośredniego skuteczności klinicznej kabozantynibu względem wandetanibu w leczeniu nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy u dorosłych pacjentów – czas przeżycia wolnego od progresji choroby, faza podwójnie zamaskowana badań.



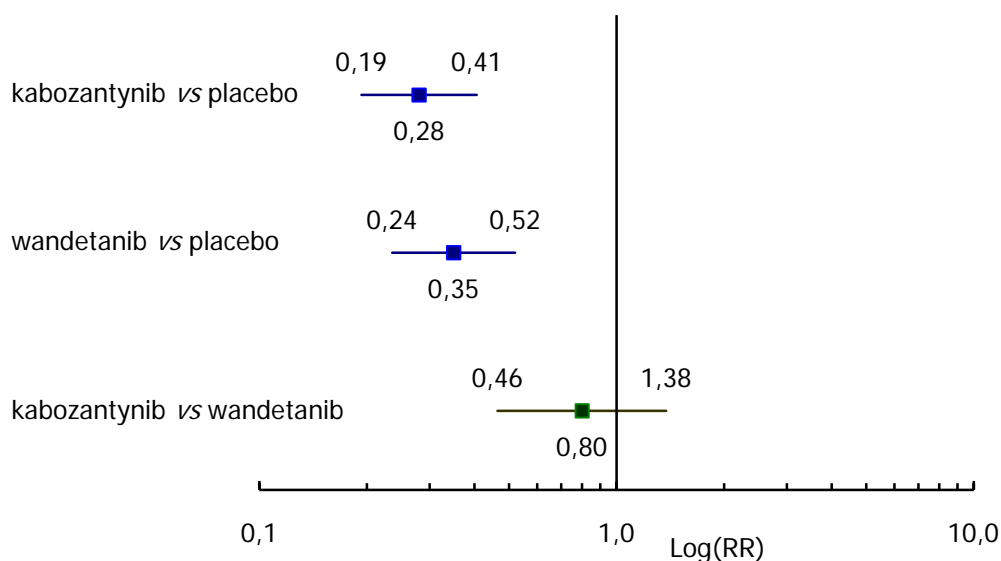
Wykres 2. Wynik porównania pośredniego skuteczności klinicznej kabozantynibu względem wandetanibu w leczeniu nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy u dorosłych pacjentów – zdarzenia związane z przeżyciem wolnym od progresji choroby ogółem, faza podwójnie zamaskowana badań.



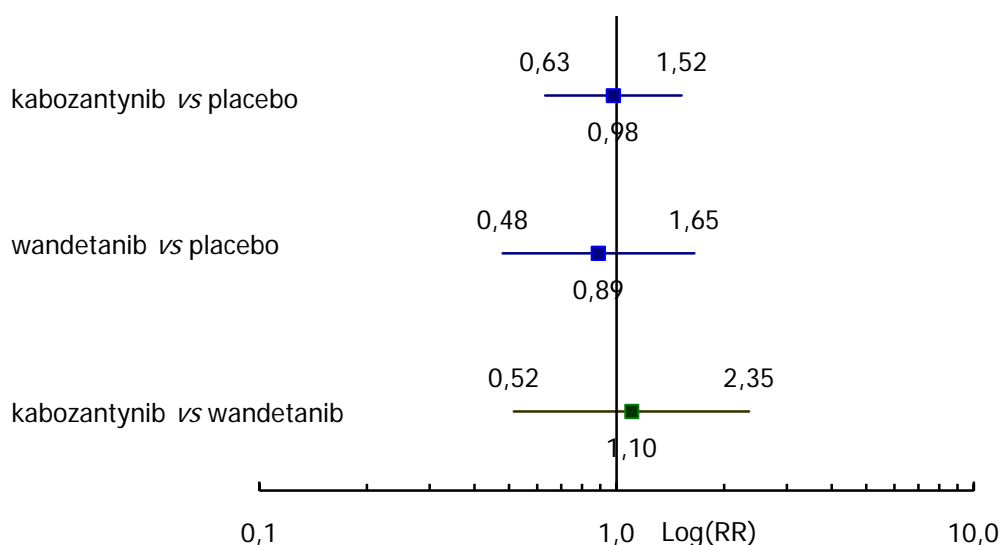
Wykres 3. Wynik porównania pośredniego skuteczności klinicznej kabozantynibu względem wandetanibu w leczeniu nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy u dorosłych pacjentów – obiektywna odpowiedź na leczenie, faza podwójnie zamaskowana badań.



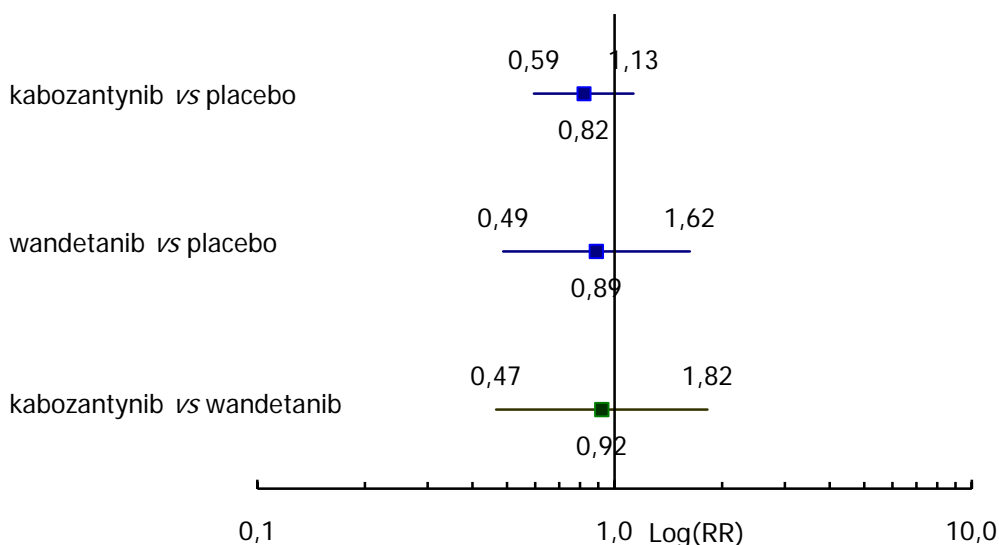
Wykres 4. Wynik porównania pośredniego skuteczności klinicznej kabozantynibu względem wandetanibu w leczeniu nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy u dorosłych pacjentów – czas przeżycia wolnego od progresji choroby, podstawowa analiza, faza podwójnie zamaskowana badania o akronimie EXAM vs faza podwójnie zamaskowana i otwarta łącznie badania o akronimie ZETA.



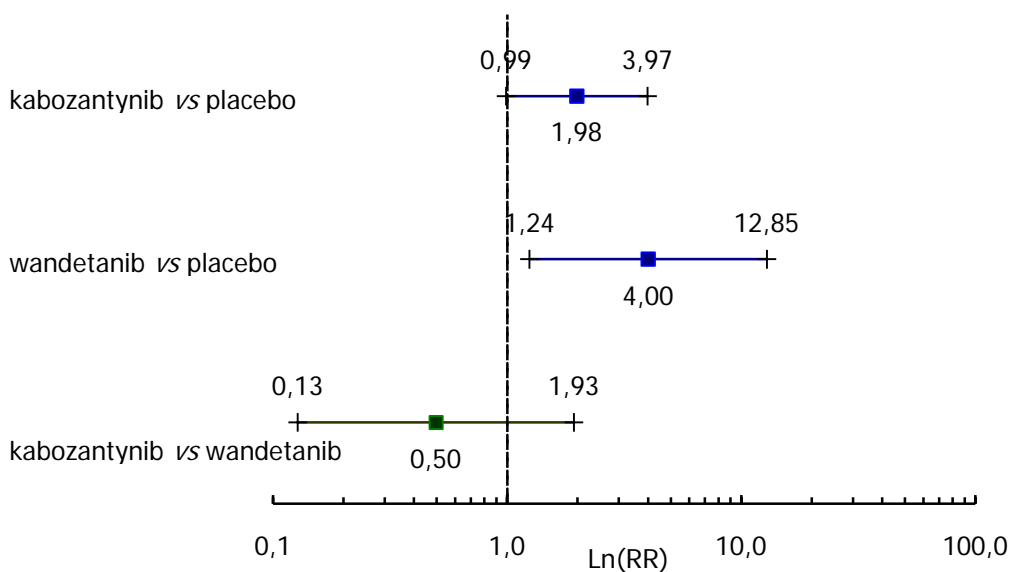
Wykres 5. Wynik porównania pośredniego skuteczności klinicznej kabozantynibu względem vandetanibu w leczeniu nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy u dorosłych pacjentów – czas przeżycia wolnego od progresji choroby, analiza FDA, faza podwójnie zamaskowana badania o akronimie EXAM vs faza podwójnie zamaskowana i otwarta łącznie badania o akronimie ZETA.



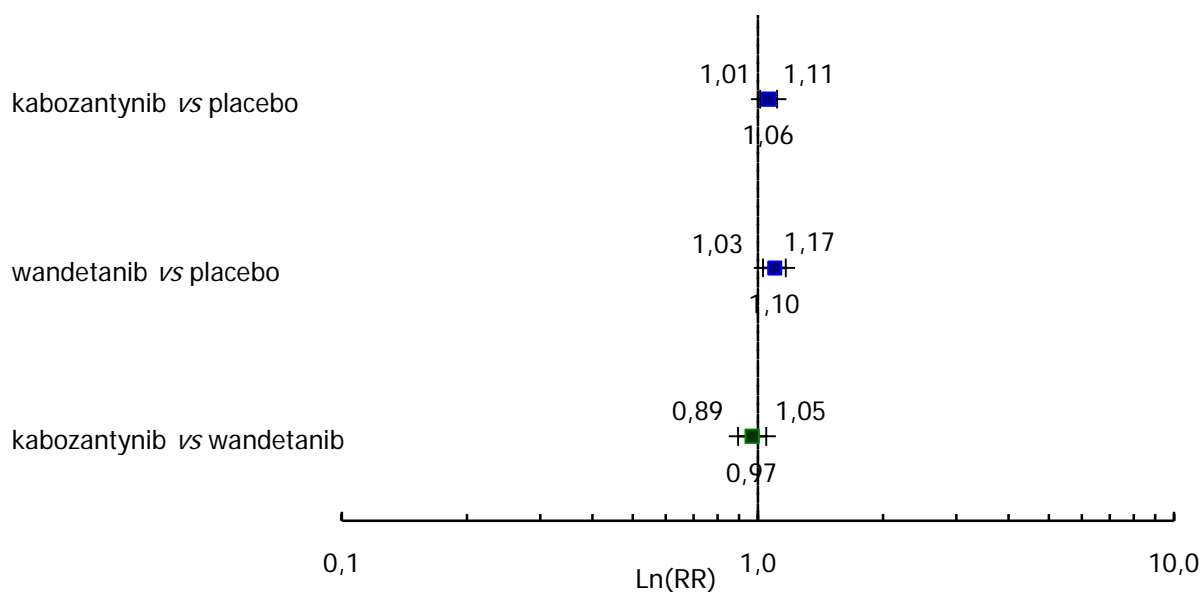
Wykres 6. Wynik porównania pośredniego skuteczności klinicznej kabozantynibu względem vandetanibu w leczeniu nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy u dorosłych pacjentów – czas przeżycia całkowitego, podstawowa analiza, faza podwójnie zamaskowana badania o akronimie EXAM vs faza podwójnie zamaskowana i otwarta łącznie badania o akronimie ZETA.



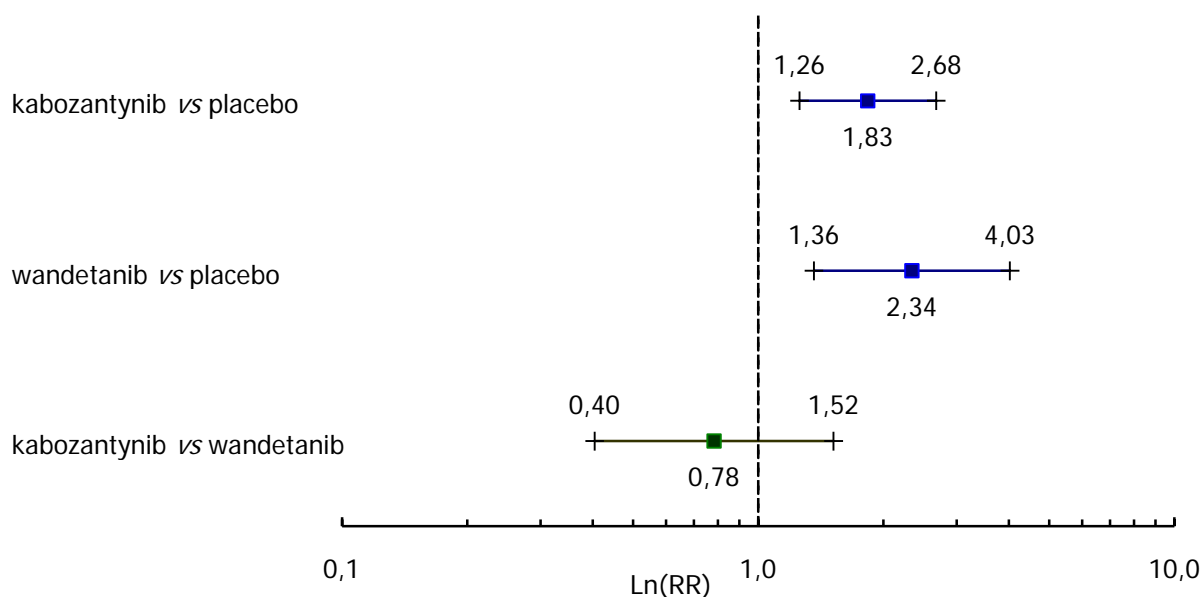
Wykres 7. Wynik porównania pośredniego skuteczności klinicznej kabozantynibu względem wandetanibu w leczeniu nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy u dorosłych pacjentów – czas przeżycia całkowitego, zaktualizowana analiza FDA, faza podwójnie zamaskowana badania o akronimie EXAM vs faza podwójnie zamaskowana i otwarta łącznie badania o akronimie ZETA.



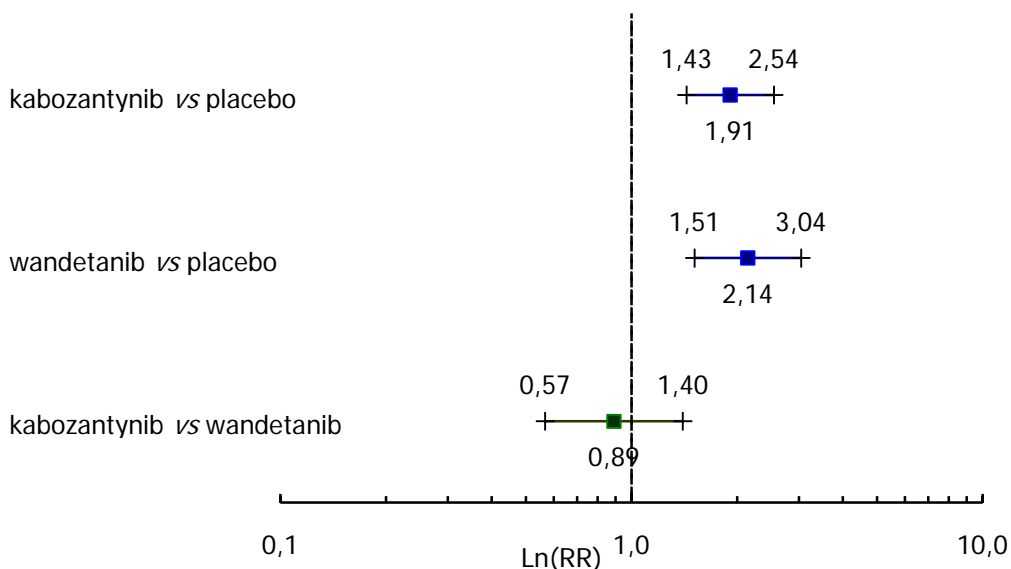
Wykres 8. Wynik porównania pośredniego profilu bezpieczeństwa kabozantynibu względem wandetanibu w leczeniu nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy u dorosłych pacjentów – przerwanie leczenia w fazie randomizowanej z powodu działań niepożądanych.



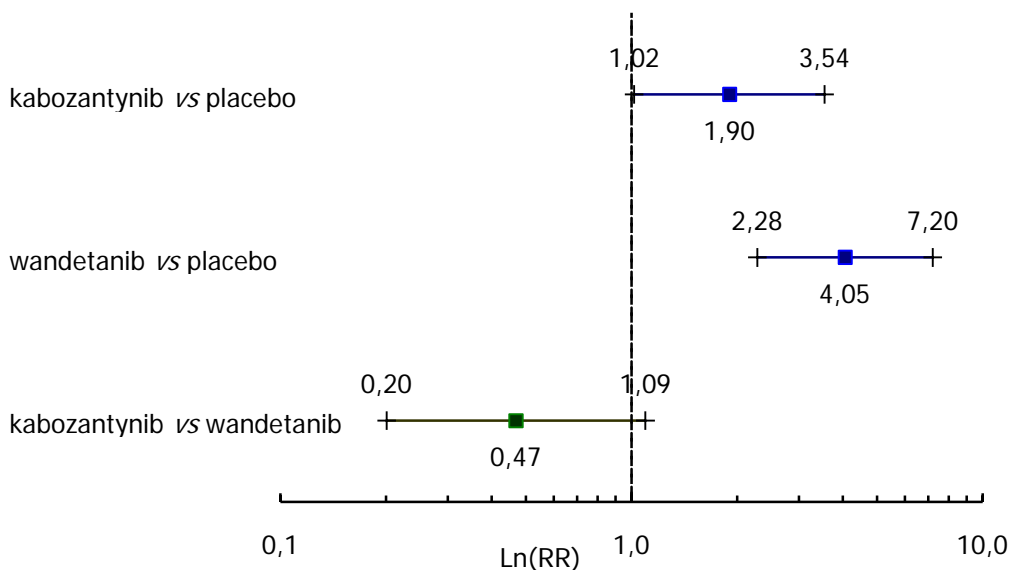
Wykres 9. Wynik porównania pośredniego profilu bezpieczeństwa kabozantynibu względem wandetanibu w leczeniu nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy u dorosłych pacjentów – działania niepożądane (ogółem).



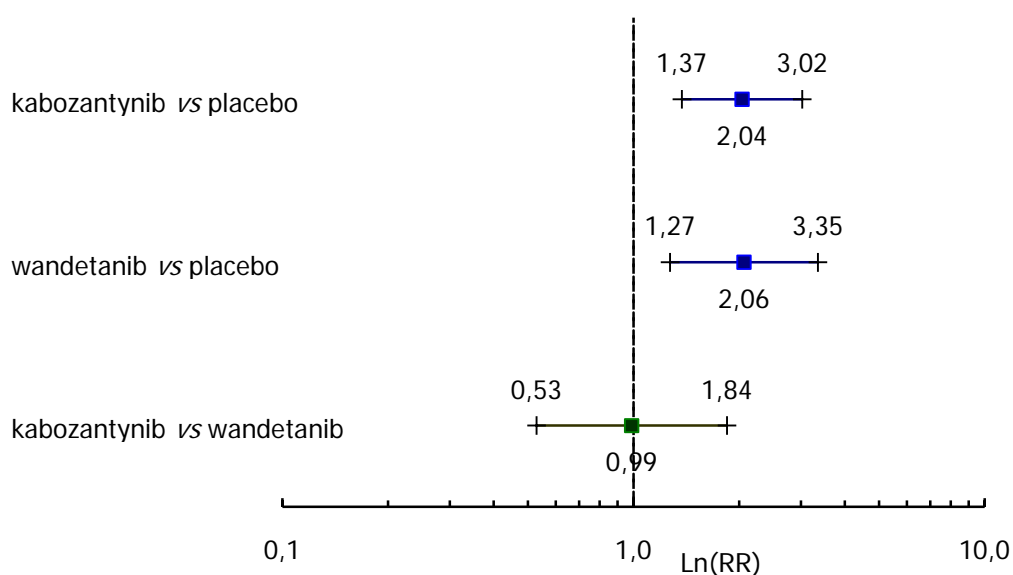
Wykres 10. Wynik porównania pośredniego profilu bezpieczeństwa kabozantynibu względem wandetanibu w leczeniu nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy u dorosłych pacjentów – ciężkie działania niepożądane (ogółem).



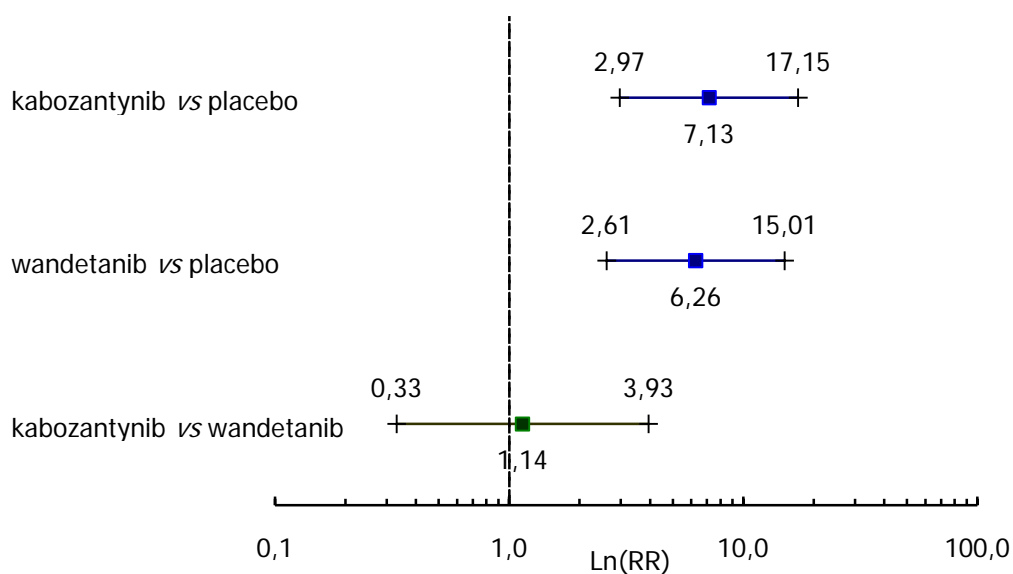
Wykres 11. Wynik porównania pośredniego profilu bezpieczeństwa kabozantynibu względem wandetanibu w leczeniu nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy u dorosłych pacjentów – biegunka bez względu na stopień nasilenia.



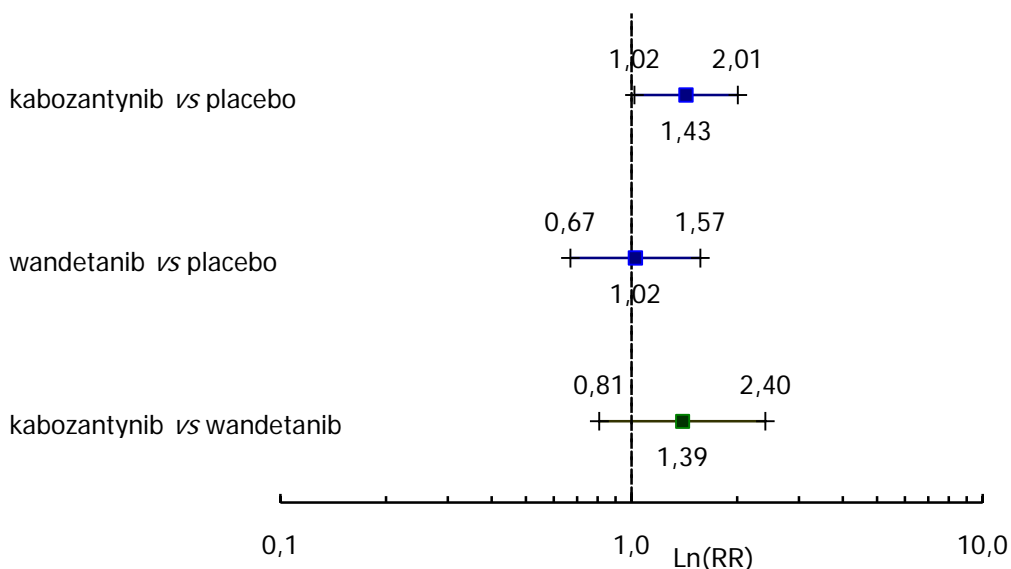
Wykres 12. Wynik porównania pośredniego profilu bezpieczeństwa kabozantynibu względem wandetanibu w leczeniu nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy u dorosłych pacjentów – wysypka bez względu na stopień nasilenia.



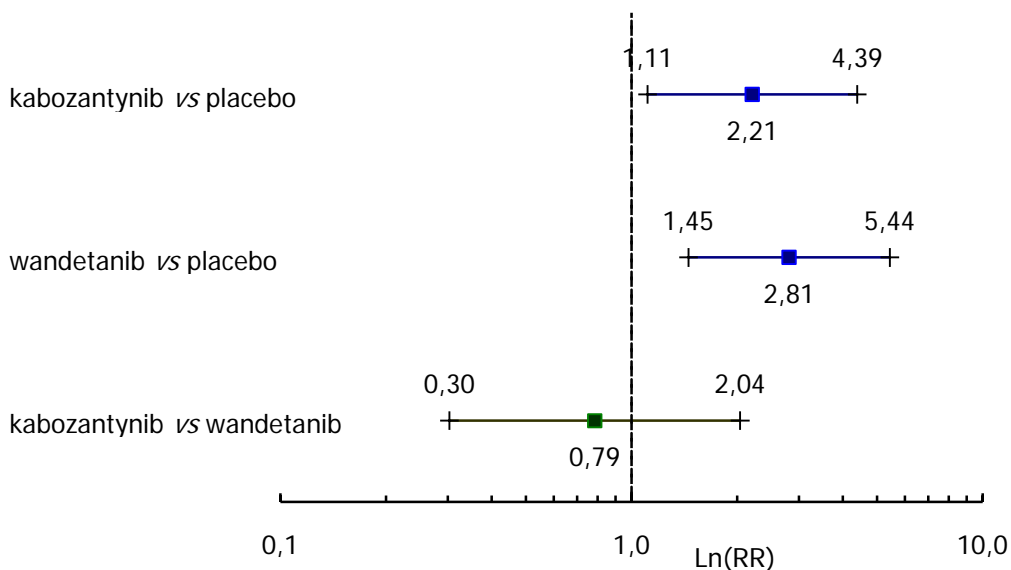
Wykres 13. Wynik porównania pośredniego profilu bezpieczeństwa kabozantynibu względem vandetanibu w leczeniu nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy u dorosłych pacjentów – nudności bez względu na stopień nasilenia.



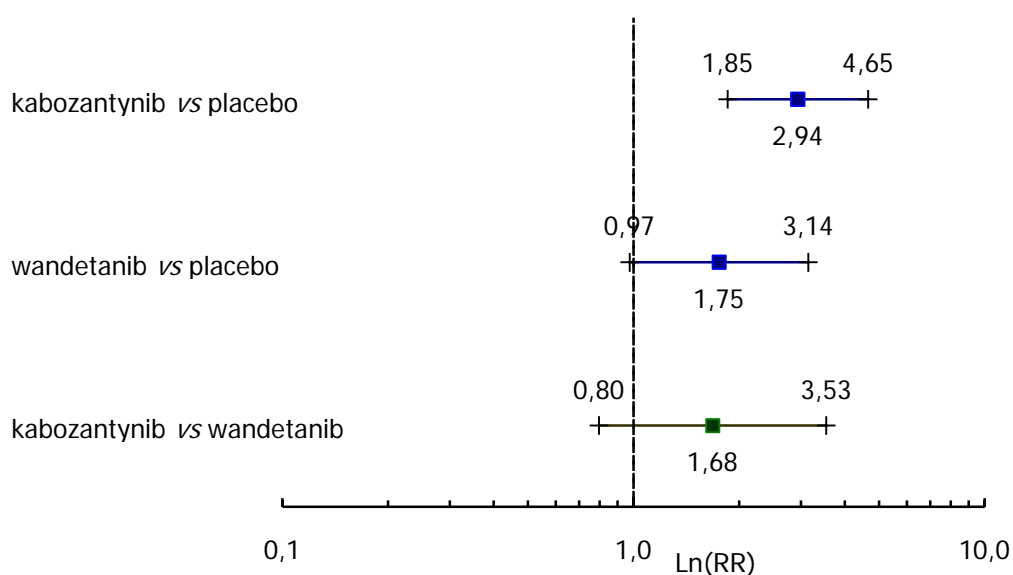
Wykres 14. Wynik porównania pośredniego profilu bezpieczeństwa kabozantynibu względem vandetanibu w leczeniu nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy u dorosłych pacjentów – nadciśnienie bez względu na stopień nasilenia.



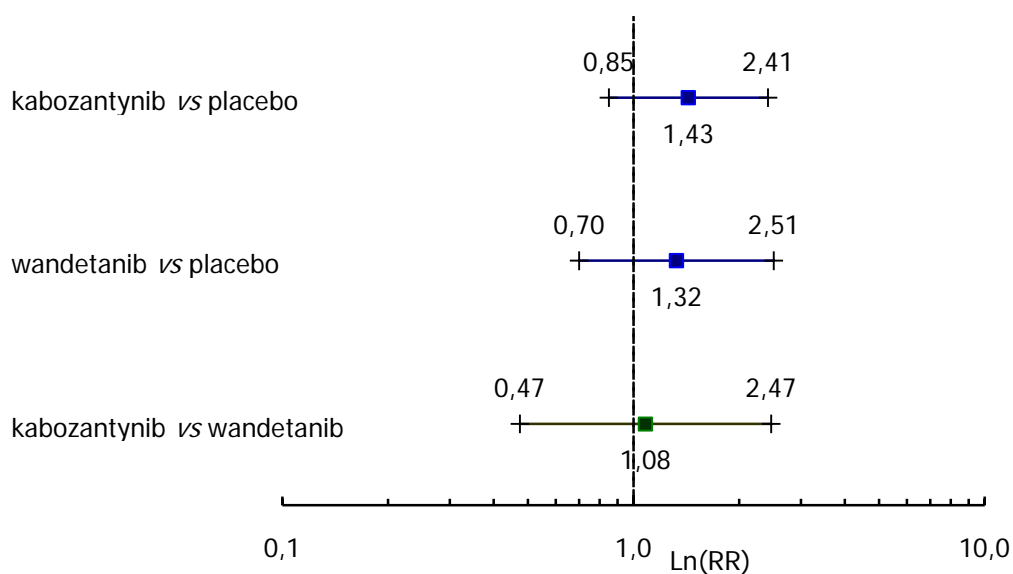
Wykres 15. Wynik porównania pośredniego profilu bezpieczeństwa kabozantinibu względem vandetanibu w leczeniu nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy u dorosłych pacjentów – zmęczenie bez względu na stopień nasilenia.



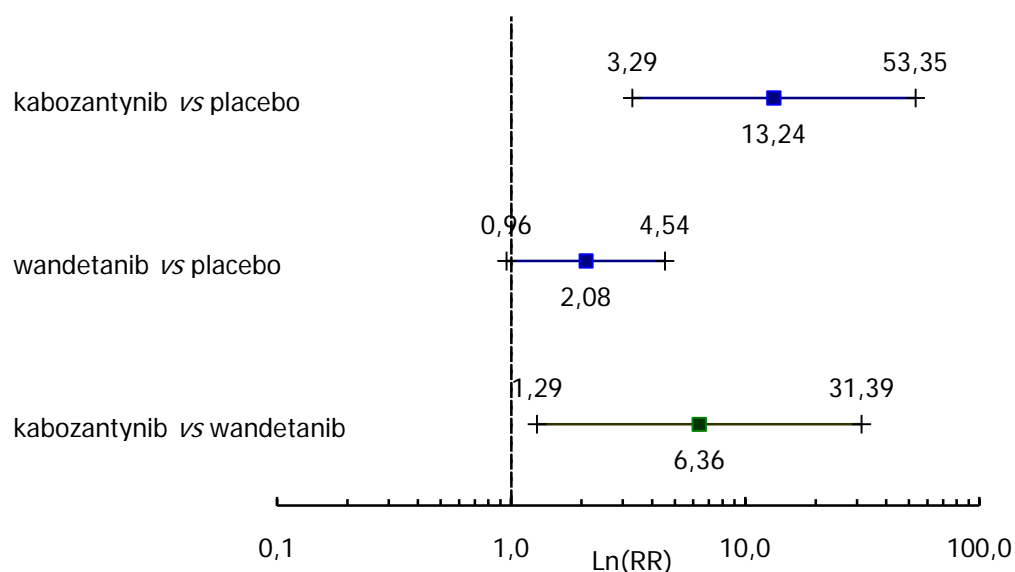
Wykres 16. Wynik porównania pośredniego profilu bezpieczeństwa kabozantinibu względem vandetanibu w leczeniu nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy u dorosłych pacjentów – ból głowy bez względu na stopień nasilenia.



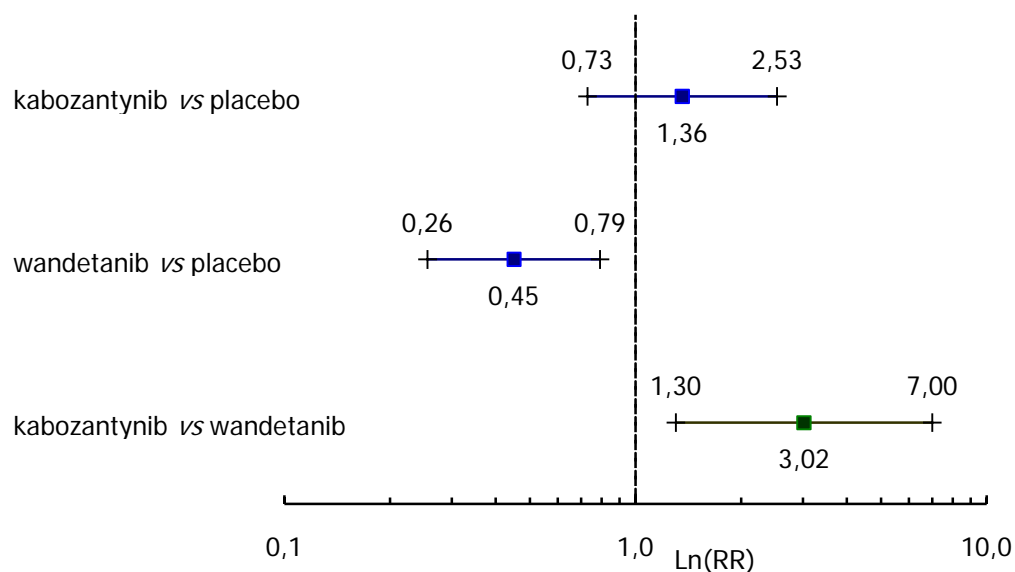
Wykres 17. Wynik porównania pośredniego profilu bezpieczeństwa kabozantynibu względem vandetanibu w leczeniu nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy u dorosłych pacjentów – zmniejszenie apetytu bez względu na stopień nasilenia.



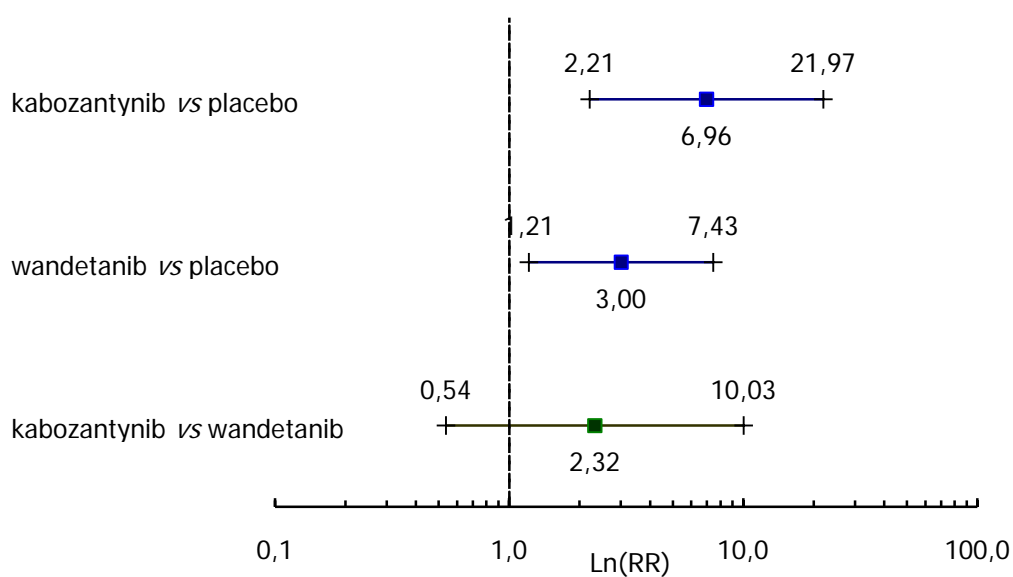
Wykres 18. Wynik porównania pośredniego profilu bezpieczeństwa kabozantynibu względem vandetanibu w leczeniu nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy u dorosłych pacjentów – osłabienie bez względu na stopień nasilenia.



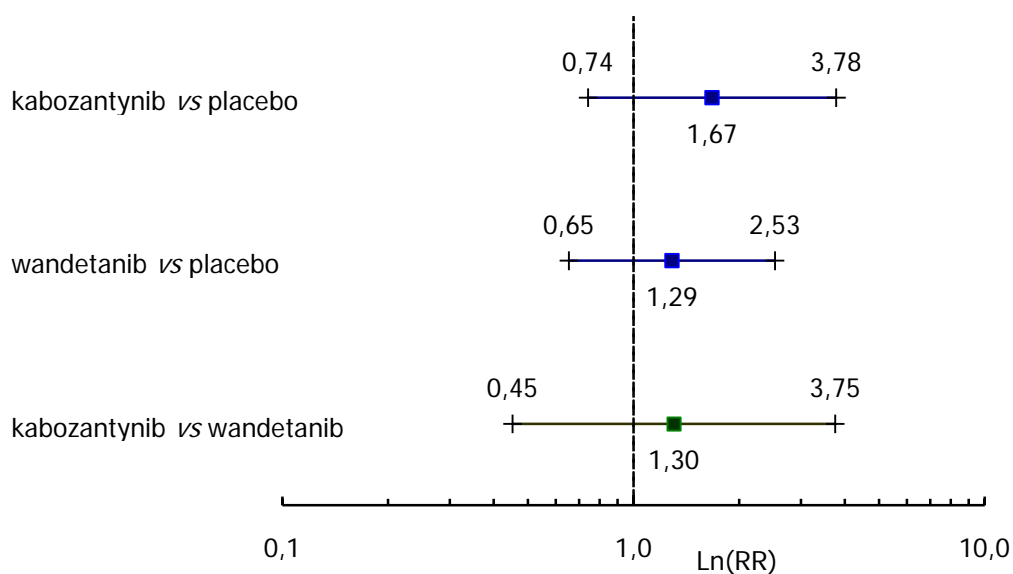
Wykres 19. Wynik porównania pośredniego profilu bezpieczeństwa kabozantinibu względem wandetanibu w leczeniu nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy u dorosłych pacjentów – wymioty bez względu na stopień nasilenia.



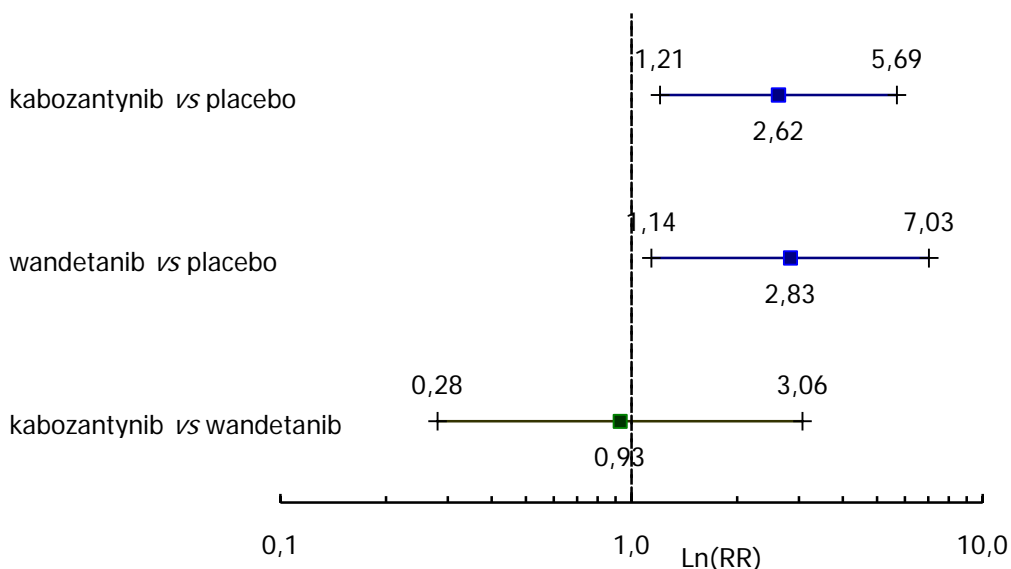
Wykres 20. Wynik porównania pośredniego profilu bezpieczeństwa kabozantinibu względem wandetanibu w leczeniu nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy u dorosłych pacjentów – ból pleców bez względu na stopień nasilenia.



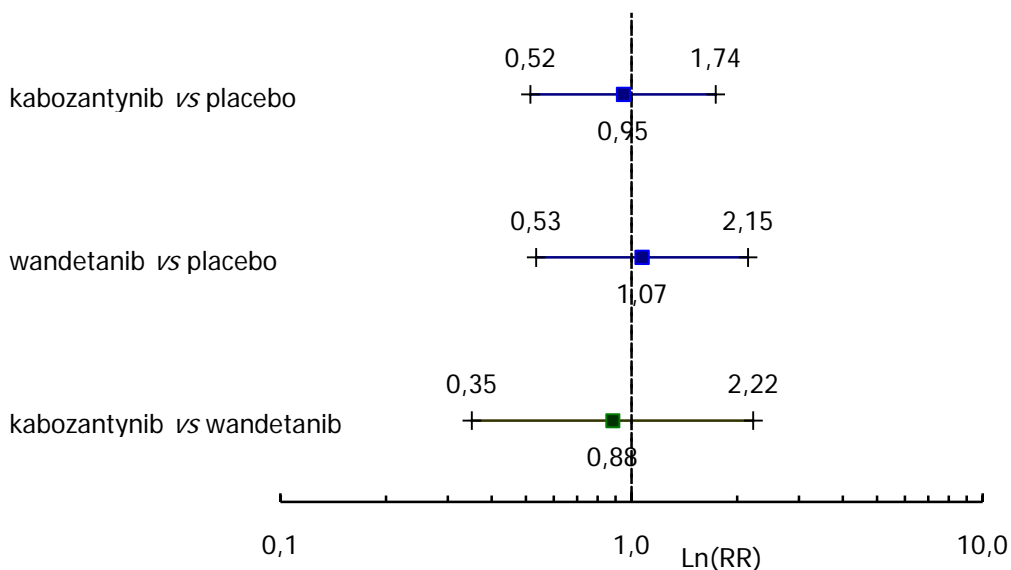
Wykres 21. Wynik porównania pośredniego profilu bezpieczeństwa kabozantynibu względem vandetanibu w leczeniu nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy u dorosłych pacjentów – suchość skóry bez względu na stopień nasilenia.



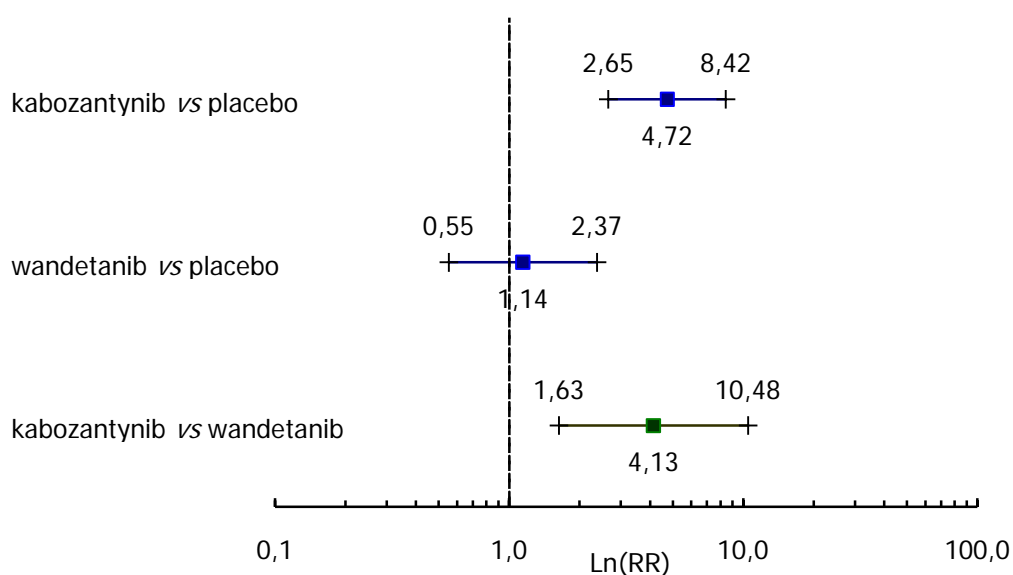
Wykres 22. Wynik porównania pośredniego profilu bezpieczeństwa kabozantynibu względem vandetanibu w leczeniu nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy u dorosłych pacjentów – bezsenność bez względu na stopień nasilenia.



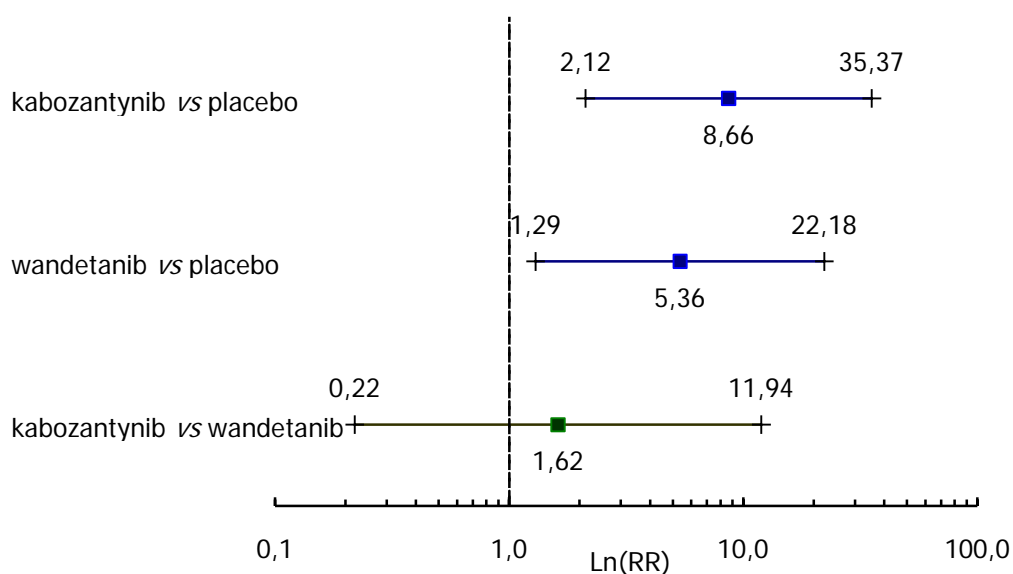
Wykres 23. Wynik porównania pośredniego profilu bezpieczeństwa kabozantynibu względem wandetanibu w leczeniu nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy u dorosłych pacjentów – ból brzucha bez względu na stopień nasilenia.



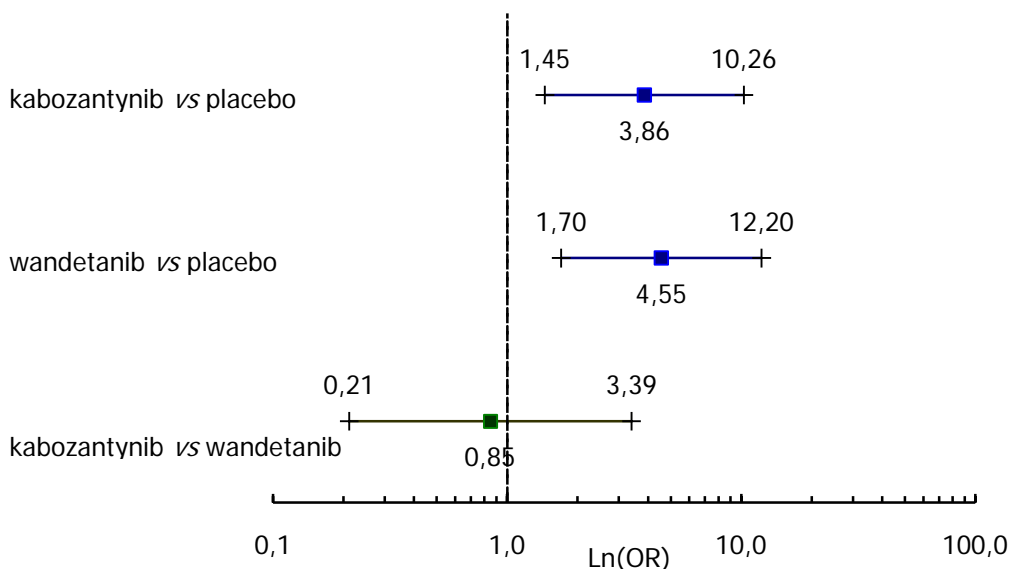
Wykres 24. Wynik porównania pośredniego profilu bezpieczeństwa kabozantynibu względem wandetanibu w leczeniu nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy u dorosłych pacjentów – kaszel bez względu na stopień nasilenia.



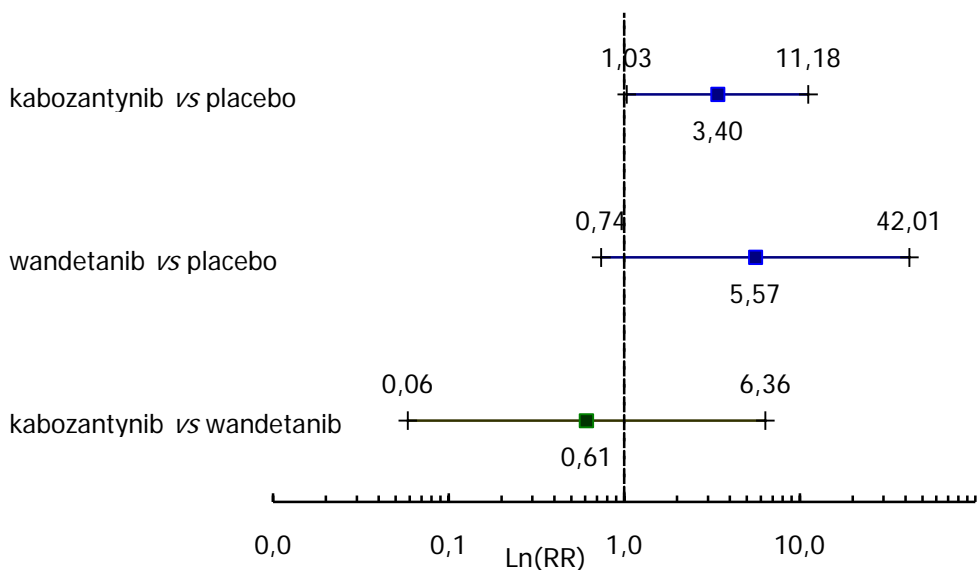
Wykres 25. Wynik porównania pośredniego profilu bezpieczeństwa kabozantynibu względem wandetanibu w leczeniu nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy u dorosłych pacjentów – zmniejszenie masy ciała bez względu na stopień nasilenia.



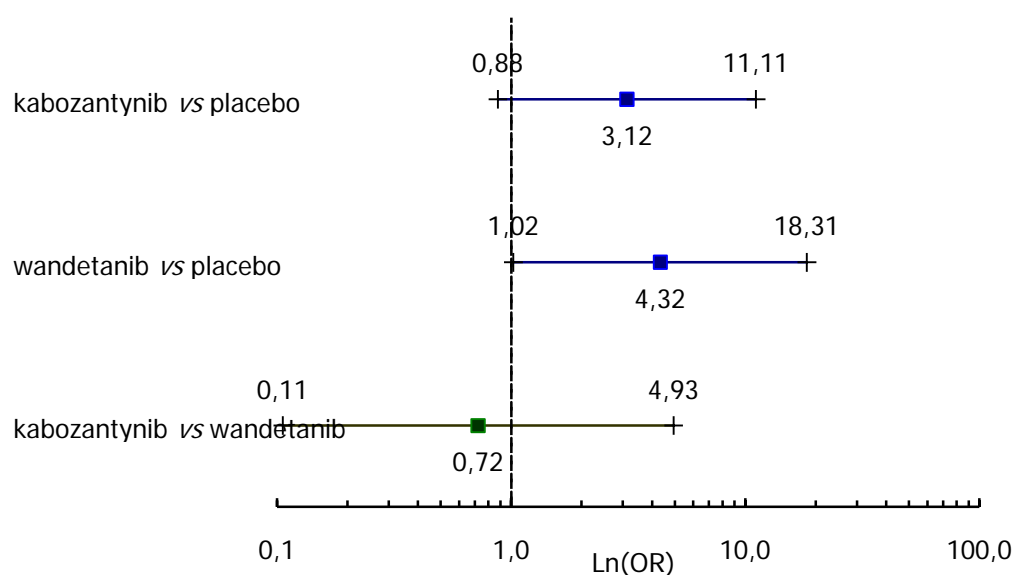
Wykres 26. Wynik porównania pośredniego profilu bezpieczeństwa kabozantynibu względem wandetanibu w leczeniu nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy u dorosłych pacjentów – biegunka stopnia ≥ 3 .



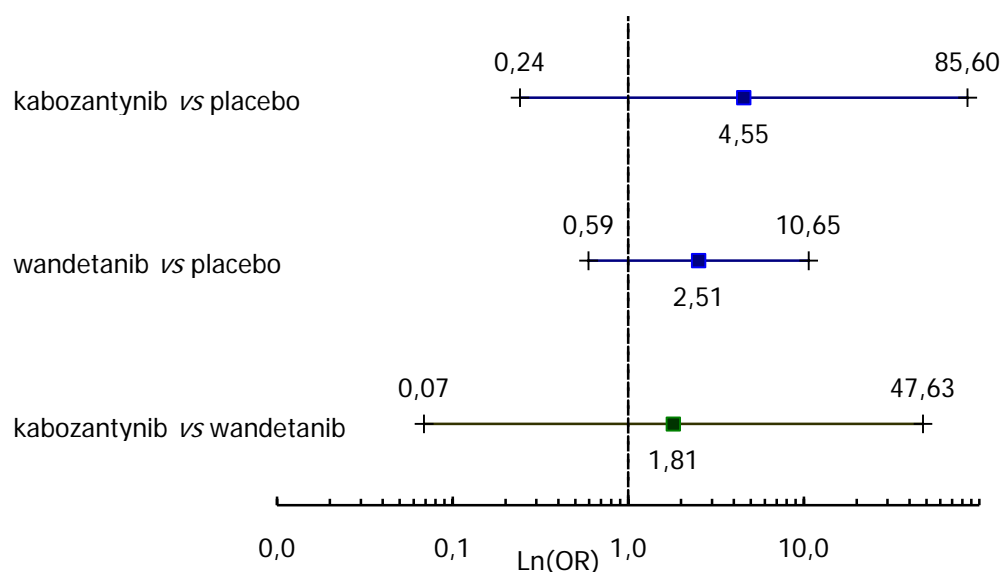
Wykres 27. Wynik porównania pośredniego profilu bezpieczeństwa kabozantinibu względem vandetanibu w leczeniu nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy u dorosłych pacjentów – nadciśnienie stopnia ≥ 3 .



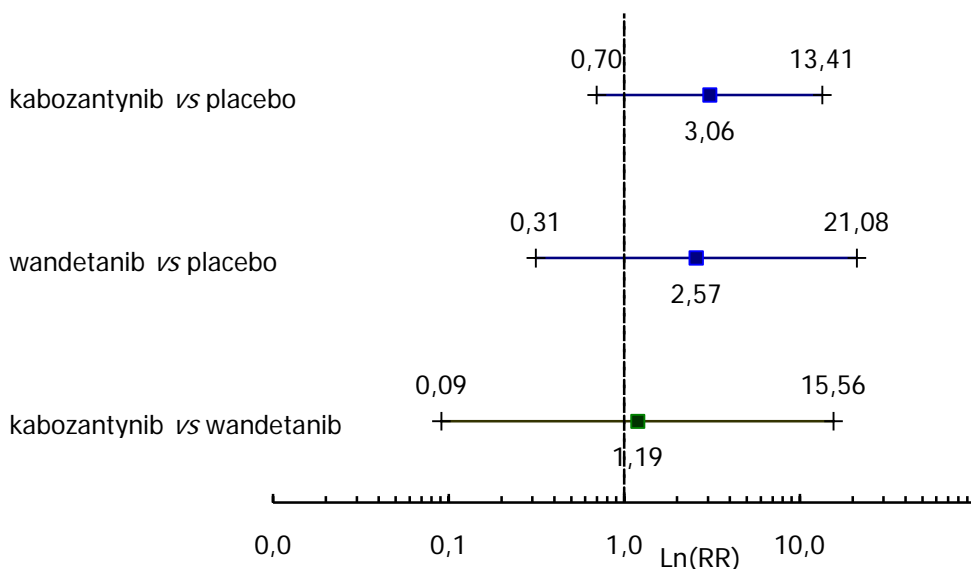
Wykres 28. Wynik porównania pośredniego profilu bezpieczeństwa kabozantinibu względem vandetanibu w leczeniu nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy u dorosłych pacjentów – zmęczenie stopnia ≥ 3 .



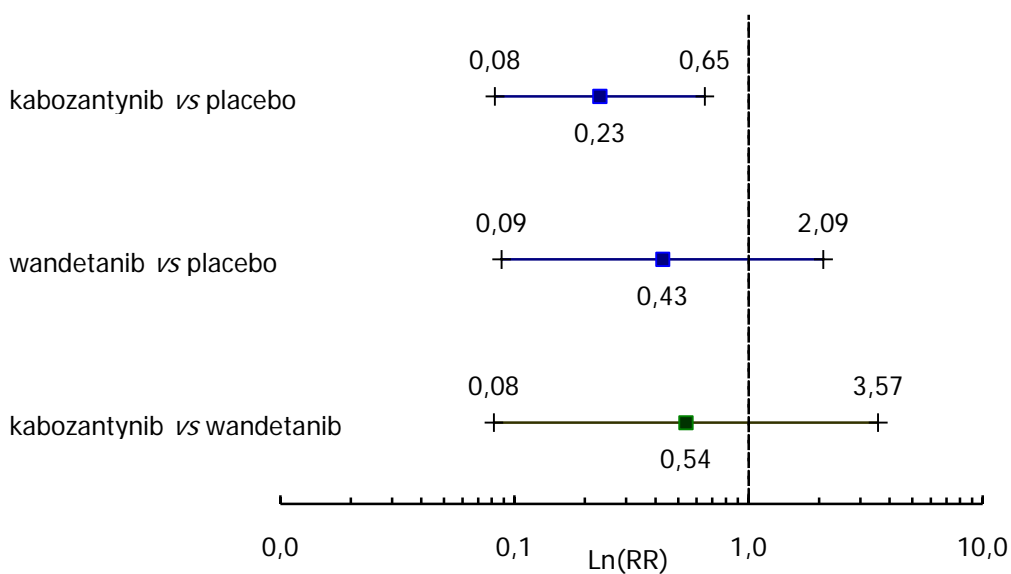
Wykres 29. Wynik porównania pośredniego profilu bezpieczeństwa kabozantynibu względem wandetanibu w leczeniu nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy u dorosłych pacjentów – zmniejszenie apetytu stopnia ≥ 3 .



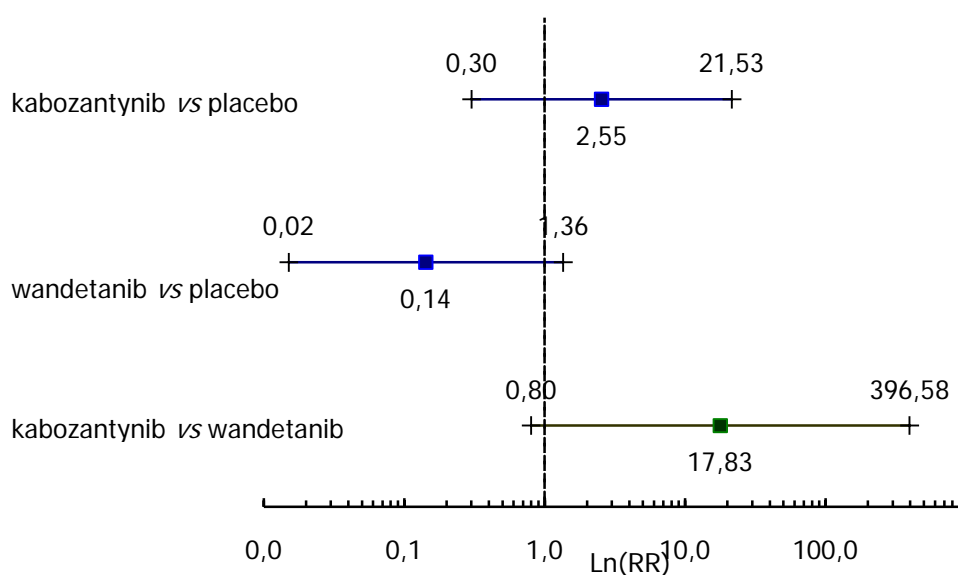
Wykres 30. Wynik porównania pośredniego profilu bezpieczeństwa kabozantynibu względem wandetanibu w leczeniu nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy u dorosłych pacjentów – wysypka stopnia ≥ 3 .



Wykres 31. Wynik porównania pośredniego profilu bezpieczeństwa kabozantinibu względem vandetanibu w leczeniu nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy u dorosłych pacjentów – osłabienie stopnia ≥ 3 .



Wykres 32. Wynik porównania pośredniego profilu bezpieczeństwa kabozantinibu względem vandetanibu w leczeniu nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy u dorosłych pacjentów – duszności stopnia ≥ 3 .



Wykres 33. Wynik porównania pośredniego profilu bezpieczeństwa względem vandetanibu w leczeniu nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy u dorosłych pacjentów – ból pleców stopnia ≥ 3 .

14.11. OCENA WŁĄCZONYCH BADAŃ KLINICZNYCH (NON-RCT) W SKALI NOS

Uwzględnione badanie o niższej wiarygodności Kurzrock i wsp. 2011 [23]–[30] nie zostało ocenione w skali NOS, ponieważ było to badanie bez grupy kontrolnej. W przypadku tego typu badań nie stosuje się tej skali oceny wiarygodności.

14.12. OPIS SKALI/ KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADANIACH UWZGLĘDNIONYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ

Tabela 37. Charakterystyka skali/ kwestionariuszy wykorzystanych w badaniach uwzględnionych w analizie klinicznej.

Nazwa skali/ kwestionariusza	Opis
MedDRA, ang. <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> - słownik terminów medycznych stosowanych podczas czynności rejestracyjnych	Słownik terminów medycznych, stosowany w celu klasyfikacji informacji dotyczących działań niepożądanych. Pozwala na odpowiednie kodowanie działań niepożądanych i przypisanie ich do odpowiedniej kategorii. Słownik MedDRA jest międzynarodowym standardowym słownikiem terminów stosowanych podczas zgłoszeń dotyczących bezpieczeństwa w czasie rejestracji leków [104].
RECIST, ang. <i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i> - kryteria odpowiedzi na leczenie w przypadku guzów litych	Kryteria pozwalające na ocenę odpowiedzi na leczenie w przypadku guzów litych. Opierają się przede wszystkim na pomiarze ognisk nowotworowych w jednym (największym) wymiarze. Maksymalna liczba ocenianych ognisk (ang. <i>Target Lesions</i>) ograniczona jest do 10. Pozwalają na ocenę czy u pacjenta nastąpiła poprawa, stabilizacja choroby czy też jej progresja [105].
Klasyfikacja działań niepożądanych NCI-CTCAE wersja 3.	Skala oceny stopnia nasilenia działań niepożądanych (http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf). 1 stopień nasilenia: łagodne działania niepożądane. 2 stopień nasilenia: umiarkowane działania niepożądane. 3 stopień nasilenia: poważne działania niepożądane. 4 stopień nasilenia: działania niepożądane zagrażające życiu lub powodujące niezdolność do funkcjonowania.

Nazwa skali/ kwestionariusza	Opis														
	5 stopień nasilenia: działania niepożądane związane ze śmiercią.														
Krótki Inwentarz Bólu (ang. Brief Pain Inventory)	Kwestionariusz służący do oceny ilościowej doznań bólowych.														
Ocena sprawności w skali ECOG ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group/WHO</i>	Skala oceny sprawności, pozwalająca określić stan ogólny i jakość życia pacjenta z chorobą nowotworową. Według mianownictwa WHO skala ta jest nazywana skalą Zubroda. http://ecog.dfci.harvard.edu/general/perf_stat.html														
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Stopień sprawności</th> <th>Definicja</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>sprawność prawidłowa, zdolność do samodzielnego wykonywania codziennych czynności</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>obecność objawów choroby, możliwość chodzenia i wykonywania lekkiej pracy</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>zdolność do wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, spędza w łóżku około połowy dnia</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, spędza w łóżku ponad połowę dnia</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>konieczność opieki osoby drugiej, spędza w łóżku cały dzień</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>zgon</td> </tr> </tbody> </table>	Stopień sprawności	Definicja	0	sprawność prawidłowa, zdolność do samodzielnego wykonywania codziennych czynności	1	obecność objawów choroby, możliwość chodzenia i wykonywania lekkiej pracy	2	zdolność do wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, spędza w łóżku około połowy dnia	3	ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, spędza w łóżku ponad połowę dnia	4	konieczność opieki osoby drugiej, spędza w łóżku cały dzień	5	zgon
	Stopień sprawności	Definicja													
	0	sprawność prawidłowa, zdolność do samodzielnego wykonywania codziennych czynności													
	1	obecność objawów choroby, możliwość chodzenia i wykonywania lekkiej pracy													
	2	zdolność do wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, spędza w łóżku około połowy dnia													
	3	ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, spędza w łóżku ponad połowę dnia													
4	konieczność opieki osoby drugiej, spędza w łóżku cały dzień														
5	zgon														

14.13. ANALIZA WYNIKÓW W SKALI GRADE

Tabela 38. Ocena jakości danych z badania z randomizacją o akronimie EXAM [1]–[15], dotyczącego zastosowania kabozantynibu (produkt leczniczy Cometriq®) w porównaniu do placebo w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy.

Badanie o akronimie EXAM [1]–[15]	
Rodzaj badania: z randomizacją, wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie z grupą kontrolną	Jakość wyników: wysoka
Jakość badania (ocena metodologii): wysoka	Ocena poziomu dowodów: A
Ograniczenia metodyki: zastosowano randomizację ze stratyfikacją	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI]
Skuteczność kliniczna	
Czas przeżycia wolny do progresji choroby ocena IRC (miesiące)	HR=0,28 [0,19; 0,40]; p<0,001
Czas przeżycia całkowitego ocena IRC	HR=0,98 [0,63; 1,52]; p>0,05
Szacowany odsetek pacjentów wolnych od zdarzeń związanych z progresją choroby; ocena IRC; po 12 miesiącach	RB=6,59 [3,44; 13,01]; p<0,05
Zdarzenia związane z przeżyciem wolnym od progresji choroby ogółem; ocena IRC	RR=0,67 [0,52; 0,86]; p<0,05
Obiektywna odpowiedź na leczenie ocena IRC	Peto OR=6,28 [3,43; 11,48]; p<0,05
Potwierdzona częściowa odpowiedź na leczenie ocena IRC	Peto OR=6,28 [3,43; 11,48]; p<0,05
Progresja choroby ocena IRC	RR=0,26 [0,15; 0,43]; p<0,05
Profil bezpieczeństwa	
Działania niepożądane ogółem, stopień nasilenia każdy	RR=1,06 [1,02; 1,13]; p<0,05
Działania niepożądane wg klasyfikacji CTCAE ogółem stopień nasilenia 3–4	RR=2,02 [1,60; 2,64]; p<0,05
Ciężkie (ang. <i>serious</i>) działania niepożądane, stopień nasilenia każdy	RR=1,83 [1,28; 2,70]; p<0,05
Ciężkie (ang. <i>serious</i>) działania niepożądane potencjalnie związane z zastosowanym leczeniem, stopień nasilenia każdy	RR=5,17 [2,55; 10,79]; p<0,05
Działania niepożądane prowadzące do trwałego przerwania leczenia, stopień nasilenia każdy	RR=1,98 [1,01; 3,95]; p<0,05
Działania niepożądane prowadzące do zgonu, stopień nasilenia każdy	RR=1,08 [0,50; 2,40]; p>0,05
Biegunka, stopień nasilenia każdy	RR=1,91 [1,46; 2,57]; p<0,05
Erytrodystezja dłoniowo-podeszwowa, stopień nasilenia każdy	RR=27,25 [7,71; 99,61]
Zmniejszenie masy ciała, stopień nasilenia każdy	RR=4,72 [2,72; 8,45]; p<0,05
Zmniejszenie apetytu, stopień nasilenia każdy	RR=2,94 [1,89; 4,69]; p<0,05

Cometriq® (kabozantynib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy. Analiza Kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Nudności, stopień nasilenia każdy	RR=2,04 [1,40; 3,05]; p<0,05
Zmęczenie, stopień nasilenia każdy	RR=1,43 [1,03; 2,02]; p<0,05

Tabela 39. Ocena jakości danych z badania z randomizacją o akronimie ZETA [16]–[22], dotyczącego zastosowania wandetanibu w porównaniu do placebo w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy.

Badanie o akronimie ZETA [16]–[22]	
Rodzaj badania: z randomizacją, wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie z grupą kontrolną	Jakość wyników: wysoka
Jakość badania (ocena metodologii): wysoka	Ocena poziomu dowodów: A
Ograniczenia metodyki: nie podano opisu sposobu maskowania i randomizacji	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI]
Skuteczność kliniczna	
Czas przeżycia wolny do progresji choroby pierwotna analiza	HR=0,46 [0,31; 0,69]; p<0,001
Czas przeżycia całkowitego	HR=0,89 [0,48; 1,65]; p>0,05
Odsetek pacjentów wolnych od zdarzeń związanych z progresją choroby po 6 miesiącach	RB=1,32 [1,14; 1,57]; p<0,05
Zdarzenia związane z przeżyciem wolnym od progresji choroby ogółem pierwotna analiza	RR=0,62 [0,48; 0,82]; p<0,05
Obiektywna odpowiedź na leczenie	RB=3,46 [2,10; 5,91]; p<0,05
Wskaźnik kontroli choroby	RB=1,32 [1,18; 1,53]; p<0,05
Profil bezpieczeństwa	
Przerwanie leczenia w fazie randomizowanej z powodu działań niepożądanych	RR=4,00 [1,35; 12,24]; p<0,05
Działania niepożądane (ogółem)	RR=1,10 [1,04; 1,19]; p<0,05
Ciężkie działania niepożądane (ogółem)	RR=2,34 [1,39; 4,05]; p<0,05
Biegunka	RR=2,14 [1,54; 3,08]; p<0,05
Wysypka	RR=4,05 [2,35; 7,24]; p<0,05
Nudności	RR=2,06 [1,30; 3,38]; p<0,05
Nadciśnienie	RR=6,26 [2,74; 14,79]; p<0,05
Zmęczenie	RR=1,02 [0,68; 1,58]; p>0,05
Ból głowy	RR=2,81 [1,50; 5,44]; p<0,05

Tabela 40. Ocena jakości danych z badań z randomizacją o akronimie EXAM [1]–[15] i ZETA [16]–[22], wykorzystanych do porównania pośredniego dotyczącego zastosowania kabozantynibu względem wandetanibu w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy.

Badanie o akronimie EXAM [1]–[15]	
Rodzaj badania: z randomizacją, wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie z grupą kontrolną	Jakość wyników: wysoka
Jakość badania (ocena metodologii): wysoka	Ocena poziomu dowodów: A
Ograniczenia metodyki: zastosowano randomizację ze stratyfikacją	
Badanie o akronimie ZETA [16]–[22]	
Rodzaj badania: z randomizacją, wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie z grupą kontrolną	Jakość wyników: wysoka
Jakość badania (ocena metodologii): wysoka	Ocena poziomu dowodów: A
Ograniczenia metodyki: nie podano opisu sposobu maskowania i randomizacji	
Porównanie pośrednie: wiarygodność wyników średnia ze względu na brak włączenia pacjentów z rakiem postępującym do badania o akronimie ZETA [16]–[22] oraz niewielką ilość porównanych punktów końcowych z zakresu skuteczności	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI]
Skuteczność kliniczna	
Czas przeżycia wolny do progresji choroby	HR=1,04 [0,60; 1,81]; p>0,05
Zdarzenia związane z przeżyciem wolnym od progresji choroby ogółem	RR=1,42 [0,99; 2,04]; p>0,05

Profil bezpieczeństwa	
Przerwanie leczenia w fazie randomizowanej z powodu działań niepożądanych	RR=0,50 [0,13; 1,93]; p>0,05
Działania niepożądane (ogółem)	RR=0,97 [0,89; 1,05]; p>0,05
Ciężkie działania niepożądane (ogółem)	RR=0,78 [0,40; 1,52]; p>0,05
Biegunka bez względu na stopień nasilenia	RR=0,89 [0,57; 1,40]; p>0,05
Wysypka bez względu na stopień nasilenia	RR=0,47 [0,20; 1,09]; p>0,05
Nudności bez względu na stopień nasilenia	RR=0,99 [0,53; 1,84]; p>0,05
Nadciśnienie bez względu na stopień nasilenia	RR=1,14 [0,33; 3,93]; p>0,05
Zmęczenie bez względu na stopień nasilenia	RR=1,39 [0,81; 2,40]; p>0,05
Ból głowy bez względu na stopień nasilenia	RR=0,79 [0,30; 2,04]; p>0,05
Wymioty bez względu na stopień nasilenia	RR=6,36 [1,29; 31,39]; p<0,05
Ból pleców bez względu na stopień nasilenia	RR=3,02 [1,30; 7,00]; p<0,05
Zmniejszenie masy ciała bez względu na stopień nasilenia	RR=4,13 [1,63; 10,48]; p<0,05

14.14. TABELE POMOCNICZE

Tabela 41. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii*.

Typ badania	Podtyp badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny	I A	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego.
	I B	Systematyczny przegląd literatury bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	II A	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją.
	II B	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	II C	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji.
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	III A	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	III B	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	III C	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	III D	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IV A	Seria przypadków – badanie pretest/posttest.
	IV B	Seria przypadków – badanie posttest.
	IV C	Inne badanie grupy pacjentów.
	IV D	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów.

*Na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: ang. CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews. Centre for Reviews and Dissemination (CRD) report #4, University of York, York 1996.*

Tabela 42. Opis arkusza skali *Jadad*.

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (zawiera słowa takie jak <i>randomly, random, randomisation</i>)?	+1 punkt
Czy podano opis randomizacji i metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	+1 punkt
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	-1 punkt
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	+1 punkt
Czy podano opis sposobu zaślepienie próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	+1 punkt
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	-1 punkt
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	+1 punkt
Ocena maksymalna	5 punktów

Cometriq® (kabozantynib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy. Analiza Kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Tabela 43. Opis skali GRADE.

Typ badania			Jakość dowodów naukowych	
Randomizowane lub quasi-randomizowane badanie kliniczne			wysoka	
Badania obserwacyjne			średnia	
Inne typy badań			niska	
Zmniejsz punktacje w przypadku, gdy:			Zwiększ punktacje w przypadku, gdy:	
Ograniczenia w metodyce badań (randomizacja, zaślepienie, kod alokacji)	poważne	-1	Silne związki/korelacja - istotny statystycznie wyniki RR >2 (< 0,5) w oparciu o wyniki ≥ 2 badań obserwacyjnych, bez znaczących czynników zakłócających	+1
	bardzo poważne	-2		
	istotna heterogenność	-1	Silny związek/korelacja - istotny statystycznie wyniki RR >2 (< 0,5) w oparciu bezpośrednie dowody bez poważnych zastrzeżeń do wiarygodności	+2
Niepewność co do kierunku wyników	niewielka	-1		
	duża	-2		
Rozrzuczone wyniki			Dowody na związek odpowiedzi z dawką.	+1
Wysokie ryzyko błędów reporting			Wszystkie wiarygodne znaczące czynniki zakłócające redukują dany efekt	+1

Tabela 44. Ocena poziomu dowodów naukowych w ocenie trójklasowej (A-B-C)*.

Poziom dowodów	Opis poziomu dowodów
A	Dane z randomizowanych, wieloośrodkowych badań klinicznych lub metaanaliz
B	Dane z badań z randomizacją jednoośrodkowych lub badań bez randomizacji
C	Tylko zgodne opinie ekspertów, przypadki lub standardy opieki

* na podstawie: Grabowski M, Filipiak KJ: Evidence Based Medicine na przykładzie badań z lekami hipolipemizującymi. 44 pytania i odpowiedzi. Wyd. Medical Education, 2008. ISBN 978-83-926656-2-5.

Tabela 45. Ocena jakości wyników naukowych zawartych w artykułach*.

Jakość metod przeprowadzenia badań lub wyników	Opis jakości	
	Metod przeprowadzenia badań	Wyników
Wysoka	Badanie z randomizacją podwójnie zamaskowane.	Dalsze badania prawdopodobnie nie zmienią naszego przekonania o trafności oszacowania efektu interwencji.
Średnia	Badanie z randomizacją pojedynczo zamaskowane.	Dalsze badania prawdopodobnie będą miały istotny wpływ na przekonanie o trafności oszacowania efektu i mogą również zmienić to oszacowanie.
Niska	Badania o niższej wiarygodności (bez randomizacji).	Dalsze badania najpewniej będą miały istotny wpływ na nasze przekonanie o trafności oszacowania efektu i najpewniej zmienią to oszacowanie
Bardzo niska	-	Jakiegokolwiek oszacowanie efektu jest bardzo niepewne

* na podstawie Guyatt GH i wsp. What is quality of evidence and why is it important to clinicians? BMJ, 2008; 336 (7651): 995-998.

Tabela 46. Formularz ekstrakcji danych z badań.

Badacz: dr n. med. Joanna Kryst, mgr Alicja Mikrut.

Szczegóły badania
Kod badania: Autorzy: Tytuł: Szczegóły dotyczące publikacji:
Ocena badania według Jadad:
Czy praca opisywana jest jako randomizowana? Czy praca opisywana jest jako badanie z podwójnie ślepa próbą? Czy w pracy znajduje się opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania? Czy opisano metodę randomizacji i była ona właściwa? Czy opisano metodę zamaskowania badania i była ona właściwa? Czy opisano metodę randomizacji, lecz nie była ona właściwa? Czy badanie było określone jako badanie z podwójnie ślepa próbą, lecz metoda zaślepienia badania była niewłaściwa?
Uczestnicy
Liczba pacjentów włączonych do badania: Liczba i lokalizacja ośrodków:

<u>Kryteria włączenia pacjentów do badania:</u> <u>Kryteria wykluczenia pacjentów z badania:</u>		
Interwencja		
	Rodzaj:	Liczba pacjentów:
Grupa badana:		
Grupa kontrolna:		
Charakterystyka pacjentów		
Poszczególne cechy	Grupa badana	Grupa kontrolna
Wyniki		
Oceniany parametr	Grupa badana	Grupa kontrolna

Informacja o Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa

www.centrumhta.com

Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa jest profesjonalnym ośrodkiem analitycznym, zajmującym się oceną efektywności klinicznej oraz ocenami ekonomicznymi procedur medycznych. Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa skupia się na ocenie wartości klinicznej i ekonomicznej leków, z wykorzystaniem nowoczesnych narzędzi analitycznych: **Medycyny Opartej na Dowodach Naukowych (EBM)** oraz **Oceny Technologii Medycznych (HTA)**.

Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa współpracuje z grupą kilkunastu konsultantów zajmujących się Oceną Technologii Medycznych (HTA); głównym konsultantem jest dr n. med. Paweł Kawalec, który usługami doradczymi w powyższym zakresie zajmuje się od ponad 9 lat, współpracując w międzyczasie z kilkunastoma firmami farmaceutycznymi i realizując dla nich ponad 350 projektów.

Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa zapewnia szybką realizację zleceń, wysoką jakość usług oraz konkurencyjne ceny. Gwarantujemy wykonanie zleceń zgodnie z wymogami wiarygodności: w przypadku analiz efektywności klinicznej, analiz farmakoekonomicznych oraz analiz wpływu na system ochrony zdrowia zgodnie z aktualnymi **Wytocznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM; www.aotm.gov.pl)**.

Produkty oferowane przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa:

- **Charakterystyka segmentu rynku farmaceutycznego w Polsce,**
- **Pełny raport HTA** obejmujący:
 - analizę problemu decyzyjnego,
 - analizę efektywności klinicznej określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
 - analizę użyteczności kosztów (opłacalności) określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
 - analizę finansowego wpływu decyzji o refundacji określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce (analiza wpływu na system ochrony zdrowia).
- **Przegląd systematyczny** dotyczący efektywności klinicznej wybranych substancji aktywnych w porównaniu z innymi alternatywnie stosowanymi lekami,
- **Analizę finansowego wpływu decyzji o refundacji** określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce, niezależnie od raportu HTA.