



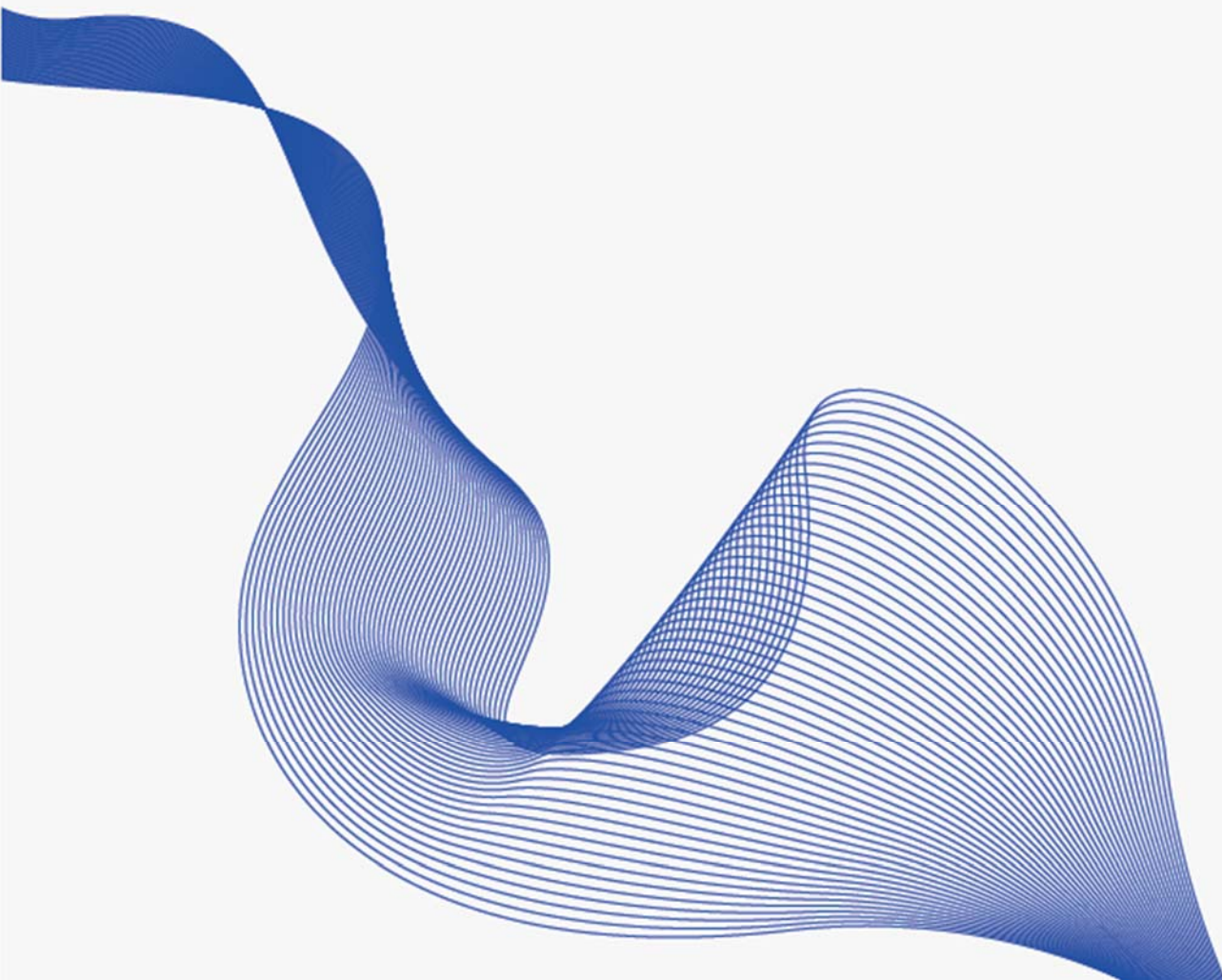
PRACOWNIA HTA

# ANALIZA KLINICZNA

**Wandetanib (Caprelsa®) w leczeniu agresywnego i objawowego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy**

**Wersja 2.00**  
Kraków, 22 sierpień 2018 r.

**Autorzy:**



**Pracownia HTA** Magdalena Mrożek-Gąsiorowska, Marcin Gąsiorowski, Oskar Pankiewicz S.C.

ul. Rusznikarska 12/42

31-261 Kraków

tel.: +48 12 444 10 92

e-mail: [biuro@pracowniaHTA.pl](mailto:biuro@pracowniaHTA.pl)

[www.pracowniaHTA.pl](http://www.pracowniaHTA.pl)

**Autorzy analizy i ich wkład w opracowanie analizy:**



*Projekt sfinansowany i zrealizowany na zlecenie firmy Sanofi – Aventis Sp. z o.o.  
Brak innego konfliktu interesów zgłoszony przez wszystkich autorów analizy*

***Wersja 2.0 analizy uwzględnia uwagi w sprawie spełniania wymagań minimalnych, zawarte w piśmie OT.4331.20.2018.TT.4***

***Wersja 1.0 analizy była przygotowana z uwzględnieniem przekonsultowanego programu, który następnie został zmieniony już po złożeniu wniosku o objęcie refundacją (ograniczenie populacji pacjentów do podgrupy RET+). Niemniej analiza była zgodna z wytycznymi AOTMiT i obejmowała najlepsze możliwe dane, w tym wszystkie dostępne wyniki dla populacji RET+***

**Projekt został sfinansowany i zrealizowany na zlecenie:**

Sanofi – Aventis Sp. z o.o.

ul. Bonifraterska 17

00-203 Warszawa

Kopiowanie, powielanie lub jakiegokolwiek inne wykorzystywanie tekstu w całości lub we fragmentach bez zgody właściciela praw majątkowych – zabronione.

# Spis treści

Spis treści.....	3
Wykaz skrótów i akronimów .....	5
Streszczenie .....	8
1. Wstęp.....	13
1.1. Cel analizy .....	13
1.2. Problem decyzyjny.....	14
1.2.1. Populacja .....	14
1.2.2. Interwencja.....	14
1.2.3. Komparatory i uzasadnienie ich wyboru .....	14
1.2.4. Punkty końcowe .....	15
2. Problem zdrowotny .....	17
3. Opis ocenianej interwencji oraz technologii opcjonalnych.....	18
4. Metodyka analizy klinicznej .....	19
4.1. Etapy analizy klinicznej .....	19
4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia doniesień naukowych.....	19
4.3. Źródła danych .....	22
4.4. Strategia wyszukiwania.....	23
4.5. Selekcja informacji.....	24
4.6. Ocena jakości informacji .....	24
4.7. Ekstrakcja danych .....	25
4.8. Analiza statystyczna wyników.....	26
5. Wyniki przeszukania źródeł informacji medycznej .....	27
6. Wyniki i wnioski z odnalezionych przeglądów systematycznych .....	30
7. Charakterystyka badań RCT uwzględnionych w analizie .....	37
7.1. Charakterystyka badania ZETA dla porównania wandetanib vs placebo .....	37
7.2. Charakterystyka badania EXAM dla porównania kabozantynib vs placebo .....	44
8. Porównanie bezpośrednio wandetanib vs placebo .....	50
8.1. Ocena skuteczności.....	50
8.1.1. Przeżycie wolne od progresji choroby.....	50
8.1.2. Przeżycie całkowite .....	56
8.1.3. Odpowiedź obiektywna na leczenie .....	58
8.1.4. Kontrola choroby.....	61
8.1.5. Biochemiczna odpowiedź na leczenie .....	61
8.1.6. Czas do nasilenia bólu .....	62
8.1.7. Jakość życia związana ze zdrowiem .....	63
8.2. Ocena profilu bezpieczeństwa.....	63
8.2.1. Zgony z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych lub działań niepożądanych.....	64
8.2.2. Zaprzestanie lub przerwanie leczenia albo konieczność redukcji dawki z powodu zdarzeń niepożądanych .....	64
8.2.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	65
8.2.4. Zdarzenia niepożądane (w tym $\geq 3$ stopnia) oraz działania niepożądane ogółem.....	65
9. Porównanie bezpośrednio kabozantynib vs placebo .....	69
9.1. Ocena skuteczności.....	69
9.1.1. Przeżycie wolne od progresji choroby.....	69

9.1.2.	Przeżycie całkowite.....	71
9.1.3.	Odpowiedź obiektywna na leczenie .....	74
9.1.4.	Kontrola choroby.....	75
9.1.5.	Biochemiczna odpowiedź na leczenie .....	75
9.1.6.	Czas do nasilenia bólu.....	76
9.1.7.	Jakość życia związana ze zdrowiem .....	76
9.2.	Ocena bezpieczeństwa.....	76
9.2.1.	Zgony z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych lub działań niepożądanych.....	77
9.2.2.	Zaprzestanie lub przerwanie leczenia albo konieczność redukcji dawki z powodu zdarzeń niepożądanych.....	78
9.2.3.	Ciężkie zdarzenia niepożądane .....	79
9.2.4.	Zdarzenia niepożądane (w tym $\geq 3$ stopnia) oraz działania niepożądane .....	79
10.	Porównanie pośrednie wandetanib vs kabozantynib .....	84
10.1.	Charakterystyka badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim .....	84
10.2.	Wyniki porównania pośredniego .....	87
11.	Charakterystyka i wyniki pozostałych badań pierwotnych .....	90
12.	Poszerzona ocena profilu bezpieczeństwa wandetanibu.....	97
12.1.	Informacje na temat bezpieczeństwa pochodzące ze stron URPL, EMA, FDA oraz WHO Uppsala Monitoring Centre .....	98
12.2.	Informacje dotyczące bezpieczeństwa produktu Caprelsa® zawarte w ChPL.....	98
13.	Podsumowanie wyników i wnioski końcowe .....	106
13.1.	Wyniki porównania bezpośredniego wandetanibu z placebo .....	106
13.2.	Wyniki porównania bezpośredniego kabozantynibu z placebo.....	108
13.3.	Wyniki porównania pośredniego wandetanibu z kabozantynibem.....	109
13.4.	Wnioski z pozostałych badań klinicznych, w tym badań oceniających efektywność praktyczną wandetanibu .....	110
13.5.	Wnioski z odnalezionych opracowań wtórnych.....	111
13.6.	Poszerzona analiza bezpieczeństwa.....	112
13.7.	Wnioski końcowe .....	112
14.	Ograniczenia.....	114
15.	Dyskusja .....	116
16.	Bibliografia .....	121
17.	Spis tabel .....	126
18.	Spis rysunków.....	128
19.	Aneks.....	129
19.1.	Strategie i wyniki wyszukiwania publikacji .....	129
19.2.	Doniesienia naukowe wykluczone z analizy wraz z przyczyną ich wykluczenia .....	132
19.3.	Badania kliniczne odnalezione w rejestrach badań klinicznych.....	137
19.4.	Klasyfikacja doniesień naukowych .....	141
19.5.	Formularze do oceny jakości doniesień naukowych oraz ekstrakcji danych .....	142

## Wykaz skrótów i akronimów

AE	Zdarzenie/zdarzenia niepożądane ( <i>Adverse event(s)</i> )
AK	Analiza kliniczna ( <i>Clinical Analysis</i> )
ALT	Aminotransferaza alaninowa ( <i>Alanine transaminase</i> )
AMSTAR	Skala oceny jakości przeglądów systematycznych i metaanaliz ( <i>A measurement tool to assess systematic reviews and meta-analysis</i> )
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji ( <i>Agency for Health Technology Assessment and Tariff System</i> )
APD	Analiza problemu decyzyjnego ( <i>Decision problem analysis</i> )
ASCO	Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej ( <i>American Society of Clinical Oncology</i> )
AST	Aminotransferaza asparaginianowa ( <i>Aspartate transaminase</i> )
AWA	Analiza weryfikacyjna Agencji (AOTMiT)
bd	Brak danych ( <i>No data available</i> )
CAB	Kabozantynib ( <i>Cabozantinib</i> )
CEA	Antygen rakowo-płodowy ( <i>Carcino-embryonic antigen</i> )
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego ( <i>Summary of Product Characteristics</i> )
CI	Przedział ufności ( <i>Confidence Interval</i> )
CR	Całkowita odpowiedź ( <i>Complete response</i> )
CSR	Raport z badania klinicznego ( <i>Clinical Study Report</i> )
CTCAE	Wspólne Kryteria Terminologiczne dla Zdarzeń Niepożądanych ( <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> )
ECOG	Wschodnia Grupa Współpracy Onkologicznej ( <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> )
EKG	Badanie elektrokardiograficzne ( <i>Electrocardiogram</i> )
EMA	Europejska Agencja ds. Leków ( <i>European Medicines Agency</i> )
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej ( <i>European Society for Medical Oncology</i> )
EXAM	Akronim badania RCT porównującego kabozantynib (Comatriq®) z placebo
FACT-G	Kwestionariusz oceny jakości życia związanej ze zdrowiem w chorobach nowotworowych ( <i>Functional Assessment of Cancer Therapy – General</i> )
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków ( <i>Food and Drug Administration</i> )
HR	Hazard względny ( <i>Hazard ratio</i> )
HTA	Ocena technologii medycznych ( <i>Health Technology Assessment</i> )
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ( <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> )

IRC	Niezależna Komisja ds. Oceny Radiologicznej ( <i>Independent Radiology Review Committee</i> )
IS	Istotny statystycznie ( <i>Statistically significant</i> )
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia ( <i>Intention To Treat analysis</i> )
MD	Średnia różnica ( <i>Mean Difference</i> )
MDASI	Skala do oceny objawów choroby ( <i>The MD Anderson Symptom Inventory</i> )
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia ( <i>modified Intention To Treat analysis</i> )
MTC	= RRT
MZ	Minister Zdrowia ( <i>Ministry of Health</i> )
N	Liczba osób ogółem
n	Liczba osób, u których wystąpił dany punkt końcowy
ND	Nie dotyczy ( <i>Not applicable</i> )
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia ( <i>National Health Fund</i> )
NICE	Brytyjska agencja HTA ( <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> )
NNH	Liczba pacjentów, u których stosowanie danej interwencji zamiast komparatora spowoduje pojawienie się jednego dodatkowego niekorzystnego efektu w określonym czasie ( <i>Number Needed to Harm</i> )
NNT	Oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym czasie ( <i>Number Needed to Treat</i> )
NS	Nieistotny statystycznie ( <i>Not statistically significant</i> )
OR	Iloraz szans ( <i>Odds Ratio</i> )
OS	Przeżycie całkowite ( <i>Overall survival</i> )
p	Wartość p ( <i>p-value</i> )
PD	Progresja choroby ( <i>Progressive disease</i> )
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby ( <i>Progression free survival</i> )
PICO	Populacja, Interwencja, Komparator, Efekty zdrowotne ( <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> )
PLC	Placebo ( <i>Placebo</i> )
PP	Analiza zgodna z protokołem ( <i>Per Protocol</i> )
PR	Częściowa odpowiedź ( <i>Partial response</i> )
PRISMA	Graficzne przedstawienie etapów selekcji badań klinicznych do przeglądu ( <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> )
RB	Korzyść względna ( <i>Relative Benefit</i> )
RCT	Randomizowane badanie kliniczne ( <i>Randomized Controlled Trial</i> )

RD	Różnica ryzyka ( <i>Risk Difference</i> )
RECIST	Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie w nowotworach litych ( <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i> )
RET	Przestawiony podczas transfekcji ( <i>REarranged During Transfection</i> )
RR	Ryzyko względne ( <i>Relative Risk</i> )
RRT	Rak rdzeniasty tarczycy ( <i>Medullary thyroid cancer</i> )
SAE	Ciężkie zdarzenie/zdarzenia niepożądane ( <i>Serious Adverse Event(s)</i> )
SD	Stabilizacja choroby ( <i>Stable disease</i> )
TKI	Inhibitor kinazy tyrozynowej ( <i>Tyrosine kinase inhibitor</i> )
TSH	Hormon tyreotropowy ( <i>Thyroid-stimulating hormone</i> )
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych ( <i>The Office for Registration of Medicinal Products, Medical Devices and Biocidal Products</i> )
VAN	Wandetanib ( <i>Vandetanib</i> )
VEGF	Czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego ( <i>Vascular endothelial growth factor</i> )
VEGFR	Receptor VEGF ( <i>VEGF receptor</i> )
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia ( <i>World Health Organization</i> )
ZETA	Akronim badania RCT porównującego wandetanib (Caprelsa®) z placebo

## Streszczenie

### Cel analizy

Celem analizy była ocena efektywności klinicznej, w tym skuteczności klinicznej (zarówno efektywności eksperymentalnej - *efficacy*, jak również efektywności praktycznej – *effectiveness*), a także profilu bezpieczeństwa wandetanibu (produkt leczniczy Caprelsa®) stosowanego w leczeniu agresywnego i objawowego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy. W pracy porównano efektywność kliniczną wandetanibu względem braku leczenia (jest to tzw. istniejąca praktyka ze względu na brak finansowania ze środków publicznych w Polsce innych leków zarejestrowanych do stosowania w ocenianym wskazaniu) oraz względem kabozantynibu (produkt leczniczy Cometriq®) - innego, dopuszczonego do obrotu na rynku w Polsce leku stosowanego w ocenianym wskazaniu.

### Metodyka analizy

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa została dokonana na podstawie wszystkich, spełniających kryteria włączenia, badań klinicznych odnalezionych w ramach systematycznego przeglądu źródeł informacji medycznej, przeprowadzonego zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Analiza spełnia również wymagania określone dla analiz klinicznych w Ustawie z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (*Dz.U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.*) oraz Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*Dz.U. z 2012 r. Nr 0 poz. 388*).

Ocenę efektywności klinicznej oparto w głównej mierze na wynikach randomizowanego badania ZETA bezpośrednio porównującego wandetanib względem placebo. Przedstawiono również wyniki innych badań eksperymentalnych oraz obserwacyjnych oceniających m.in. efektywność praktyczną, a także profil bezpieczeństwa wandetanibu. Analiza profilu bezpieczeństwa wandetanibu została również rozszerzona zgodnie z wymaganiami Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku i poszukiwano komunikatów bezpieczeństwa dla ocenianej interwencji. Wobec braku badań bezpośrednio porównujących wandetanib i kabozantynib, w analizie przedstawiono również wyniki badania EXAM (ocena efektywności klinicznej kabozantynibu względem placebo) celem przeprowadzenia porównania pośredniego obu interwencji. Przedstawiono także wyniki odnalezionych w sposób systematyczny przeglądów systematycznych oraz raportów HTA dotyczących ocenianego problemu zdrowotnego oraz interwencji i komparatora. Przeszukano wiele źródeł informacji medycznej, w tym najważniejsze elektroniczne bazy informacji medycznej tj. Medline, Embase i The Cochrane Library oraz rejestry badań klinicznych w celu identyfikacji wszystkich doniesień naukowych spełniających określone *a priori* kryteria włączenia. Selekcja badań klinicznych na każdym etapie dokonywana była przez co najmniej dwóch analityków pracujących niezależnie. Ostatnie przeszukanie najważniejszych źródeł informacji medycznej przeprowadzono w dniu 12 marca 2018 roku.

### Wnioski z odnalezionych opracowań wtórnych

Odnaleziono 9 przeglądów systematycznych dotyczących oceny efektywności klinicznej (skuteczności i/lub bezpieczeństwa) wandetanibu oraz kabozantynibu stosowanych u pacjentów z rakiem rdzeniastym tarczycy. Na podstawie wyników odnalezionych opracowań wtórnych ocenia się, że



u pacjentów z RRT wandetanib w stosunku do grupy kontrolnej (placebo) pozwala uzyskać istotnie statystycznie dłuższe przeżycie wolne od progresji choroby oraz istotnie statystycznie zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie. Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy wandetanibem a placebo w odniesieniu do przeżycia całkowitego. Jednak trzeba nadmienić, że było to utrudnione, czy wręcz niemożliwe ze względu na etyczne uwarunkowania uwzględnione w protokole badawczym. Ustalono bowiem, że pacjenci z grupy placebo po wystąpieniu progresji mogą przechodzić do grupy leczonej aktywnie wandetanibem, przy czym zgodnie z analizą ITT przyporządkowani byli do pierwotnie przypisanej grupy (placebo). Zastosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej związane jest z ryzykiem wystąpienia dość znacznej toksyczności, co może wiązać się z koniecznością zmniejszenia dawki albo przerwania czasowego lub całkowitego terapii. W odnalezionych przeglądach zaleca się prowadzenie ścisłej kontroli przebiegu terapii pod względem jej bezpieczeństwa, co pozwoli na podjęcie odpowiednich działań w razie wystąpienia toksyczności w celu uniknięcia przerwania terapii i w konsekwencji uzyskania jak największych korzyści klinicznych.

Autorzy prac wskazują, że inhibitory kinazy tyrozynowej, w tym wandetanib, stanowią często jedyną opcję terapeutyczną u pacjentów z rakiem tarczycy i progresją choroby.

W odnalezionych przeglądach systematycznych uwzględniono badania kliniczne, które również zostały uwzględnione w ramach niniejszej analizy albo zostały z niej wykluczone ze względu na niespełnianie ustalonych *a priori* kryteriów włączenia (w tym stosowanie innej dawki leku niż ta określona w ChPL). W najbardziej aktualnej z odnalezionych prac (Huo 2016) przeszukanie baz informacji medycznej przeprowadzono w kwietniu 2015 roku. Tym samym niniejsza analiza kliniczna stanowi najbardziej aktualny przegląd doniesień naukowych oceniających efektywność kliniczną wandetanibu i kabozantynibu stosowanych w terapii RRT.

### **Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych**

Odnaleziono jedno RCT, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo wandetanibu względem placebo (ZETA). W badaniu wzięło udział 331 dorosłych pacjentów z RRT w wieku od 18 do 84 lat (średnia wieku: 52 lat). Do grupy leczonej wandetanibem zrandomizowano 231 pacjentów, natomiast 100 pacjentów przydzielono losowo do grupy placebo. Większość pacjentów miała sporadyczną postać choroby oraz przerzuty, a także co najmniej dwa organy zajęte przez chorobę w chwili włączenia do badania. Wandetanib w ramach badania podawano w dawce wyjściowej 300 mg/dzień raz dziennie doustnie, natomiast w przypadku wystąpienia toksyczności możliwe było zmniejszenie dawki leku do 200 mg/dzień, a w dalszej kolejności do 100 mg/dzień. W przypadku stwierdzenia progresji choroby pacjenci przechodzili do fazy otwartej badania (faza *open-label*), w której wszystkim pacjentom proponowano wandetanib do momentu spełnienia jednego z kryteriów wykluczenia z badania lub zgonu pacjenta. Mediana okresu obserwacji (*follow-up*) dla punktu odcięcia w dniu 31 lipca 2009 r. wynosiła 24 miesiące (główna analiza dla punktu końcowego – przeżycie wolne od progresji choroby). Końcowa analiza dla przeżycia całkowitego została zaplanowana w badaniu, gdy zostanie osiągnięty wskaźnik zgonów na poziomie 50% (analizę tą przeprowadzono w punkcie odcięcia na dzień 7 września 2015 roku). Ocenę profilu bezpieczeństwa przeprowadzono natomiast dla fazy randomizowanej (mediana długości ekspozycji dla grupy leczonej wandetanibem wynosiła 90,1 tygodni, natomiast dla grupy placebo wynosiła 39,9 tygodni).

Odnaleziono jedno RCT, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo kabozantynibu względem placebo (EXAM). W badaniu wzięło udział 330 dorosłych pacjentów z RRT w wieku od 20 do 86 lat (mediana wieku: 55 lat). Do grupy leczonej kabozantynibem zrandomizowano 219 pacjentów,

natomiast 111 pacjentów przydzielono losowo do grupy placebo. Większość pacjentów miała sporadyczną postać choroby oraz przerzuty, a także co najmniej dwa organy zajęte przez chorobę w chwili włączenia do badania. Kabozantynib w ramach badania podawano w dawce wyjściowej 140 mg/dzień raz dziennie doustnie. Leczenie było stosowane do wystąpienia toksyczności leku lub progresji choroby (w przypadku wystąpienia toksyczności możliwa była redukcja dawki do minimum 60 mg/dzień). Mediana i zakres okresu obserwacji (*follow-up*) wynosiły odpowiednio 13,9 (3,6-32,5) miesięcy. Analizy przeprowadzono dla punktu odcięcia w dniu 15 czerwca 2011 r., z wyjątkiem analizy dla przeżycia wolnego od progresji choroby, dla której punkt odcięcia ustalono na dzień 6 kwietnia 2011 roku oraz analizy przeżycia całkowitego – analiza odpowiednio na dzień 28 sierpnia 2014 roku. Ocenę profilu bezpieczeństwa przedstawiono głównie dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji badania EXAM (mediana długości ekspozycji na kabozantynib wynosiła 10,8 miesięcy, natomiast dla grupy placebo wynosiła odpowiednio 3,4 miesiąca). W badaniu EXAM nie zakładano przejścia pacjentów do grupy leczonej aktywnie i próba została otwarta (odsłепiona) po przeprowadzeniu analizy dla przeżycia wolnego od progresji choroby oraz wstępnej analizy (*interim*) dla przeżycia całkowitego.

### **Porównanie bezpośrednie wandetanib vs placebo**

Wykazano istotne statystycznie wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie pacjentów leczonych wandetanibem w porównaniu do pacjentów, którzy otrzymywali placebo niezależnie od rodzaju przeprowadzonej analizy (w tym ocena przez badaczy lokalnych (HR=0,40 [0,27; 0,58]) oraz ocena centralna z (HR=0,46 [0,31; 0,69]) lub bez uwzględnienia (HR=0,27 [0,18; 0,41]) danych z fazy otwartej), a także w subpopulacji pacjentów z agresywną i objawową chorobą (HR=0,32 [0,19; 0,54] w analizie bez uwzględnienia fazy otwartej). Korzystny wpływ wandetanibu w zakresie PFS stwierdzono także w większości analizowanych podgrup. W podgrupach, dla których nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy wandetanibem a placebo, na ogół daje się zauważyć bardzo niską liczebność próby, co może stanowić przyczynę uzyskania takich wyników. Autorzy badania ZETA wskazują na generalnie stałą korzyść z zastosowania wandetanibu względem placebo w zakresie PFS we wszystkich predefiniowanych podgrupach, na co wskazuje nieistotny statystycznie wynik testu globalnej interakcji (p=0,177).

Wandetanib w porównaniu do placebo istotnie statystycznie zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie (RB=3,46 [2,10; 5,91]), a także kontroli choroby, biochemicznej odpowiedzi na leczenie (normalizacja lub  $\geq 50\%$  redukcja wyjściowego poziomu kalcytoniny oraz normalizacja lub  $\geq 50\%$  redukcja wyjściowego poziomu CEA), a także istotnie statystycznie wydłuża czas do wystąpienia nasilenia bólu.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do przeżycia całkowitego (HR=0,99 [0,72; 1,38]; analiza na dzień 7.09.2015 roku). Należy jednak zauważyć, że przedstawione wyniki dla przeżycia całkowitego uwzględniają również dane uzyskane z fazy otwartej badania, w której pacjenci z grupy placebo mogli przyjmować wandetanib, stąd uzyskane wyniki mogą być zaburzone.

Wandetanib w porównaniu z placebo nie wpływa istotnie statystycznie na zwiększenie ryzyka zgonów z powodu AE, natomiast zwiększa istotnie statystycznie ryzyko przerwania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych (AE) (RR=3,11 [1,96; 5,11]), konieczności redukcji dawki z powodu AE (RR=11,71 [4,10; 34,66]), utraty powodu AE (RR=4,00 [1,35; 12,24]), ciężkich AE (RR=2,34 [1,39; 4,05]), AE ogółem (RR=1,10 [1,04; 1,19]), a także AE co najmniej 3 stopnia (RR=2,29 [1,62; 3,34]) oraz działań niepożądanych ogółem (RR=1,61 [1,39; 1,93]). Wykazano, że wandetanib w porównaniu z placebo istotnie statystycznie zwiększa ryzyko wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych wysokiego stopnia (co najmniej 3 stopień) takich jak biegunka, nadciśnienie oraz wydłużenie odstępu QT. W

grupie placebo względem grupy wandetanibu obserwowano natomiast istotnie statystycznie wyższe ryzyko bólu pleców oraz omdleń co najmniej 3 stopnia.

### **Porównanie bezpośrednio kabozantynib vs placebo**

Wykazano istotne statystycznie wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie pacjentów leczonych kabozantynibem w porównaniu do pacjentów, którzy otrzymywali placebo niezależnie od rodzaju przeprowadzonej analizy (w tym ocena centralna (HR=0,28 [0,19; 0,40]) oraz ocena przez badaczy lokalnych (HR=0,29 [0,21; 0,42])). Korzystny wpływ kabozantynibu w zakresie PFS stwierdzono także w większości analizowanych podgrup. W podgrupach, dla których nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy kabozantynibem a placebo, na ogół daje się zauważyć bardzo niską liczebność próby, co może stanowić przyczynę uzyskania takich wyników.

Kabozantynib w porównaniu do placebo istotnie statystycznie zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie (RB=58,64 [6,31; 564,25]), a także kontroli choroby oraz biochemicznej odpowiedzi na leczenie (normalizacja lub  $\geq 50\%$  redukcja wyjściowego poziomu kalcytoniny oraz normalizacja lub  $\geq 50\%$  redukcja wyjściowego poziomu CEA). W badaniu EXAM nie oceniano punktu końcowego jakim jest czas do wystąpienia nasilenia bólu.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy kabozantynibem a placebo w odniesieniu do przeżycia całkowitego (HR=0,85 [0,64; 1,12]; analiza na dzień 28.08.2014 roku).

Kabozantynib w porównaniu z placebo nie wpływa istotnie statystycznie na zwiększenie ryzyka zgonów z powodu AE, natomiast zwiększa istotnie statystycznie ryzyko przerwania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych (AE) (RR=3,75 [2,52; 5,77]), konieczności redukcji dawki z powodu AE (RR=8,61 [4,89; 15,67]), utraty powodu AE (RR=1,98 [1,01; 3,95]), ciężkich AE (RR=1,83 [1,28; 2,70]), zdarzeń niepożądanych ogółem (RR=1,05 [1,02; 1,11]), a także zdarzeń niepożądanych co najmniej 3 stopnia (RR=2,09 [1,61; 2,81]) oraz działań niepożądanych ogółem (RR=1,33 [1,21; 1,51]). Wykazano, że kabozantynib w porównaniu z placebo istotnie statystycznie zwiększa ryzyko wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych wysokiego stopnia (co najmniej 3 stopień) takich jak: biegunka, erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, spadek masy ciała, obniżenie apetytu, zmęczenie, nadciśnienie oraz hipokalcemia. W grupie pacjentów otrzymujących placebo w porównaniu z grupą leczonych kabozantynibem istotnie statystycznie częściej występowały natomiast duszności co najmniej 3 stopnia.

### **Wnioski końcowe**

Rak rdzeniasty tarczycy jest stosunkowo rzadką chorobą onkologiczną. Wandetanib i kabozantynib to obecnie jedyne skuteczne opcje terapeutyczne zarejestrowane do stosowania w ocenianym wskazaniu.

Wyniki badania randomizowanego ZETA porównującego wandetanib względem placebo oraz wyniki innych badań eksperymentalnych, a także badań obserwacyjnych przeprowadzonych po wprowadzeniu produktu leczniczego Caprelsa® na rynek wskazują, że wandetanib jest skuteczną terapią agresywnego i objawowego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy w odniesieniu do wydłużenia czasu przeżycia do wystąpienia progresji choroby oraz zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie, a także kontroli choroby, zarówno w warunkach eksperymentalnych, jak i rzeczywistej praktyki klinicznej. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy wandetanibem a placebo w zakresie przeżycia całkowitego, jednak należy pamiętać, że w badaniu ZETA pacjenci, którzy byli leczeni placebo i u których doszło do progresji choroby, mogli rozpocząć terapię wandetanibem, co zaburzyło wyniki dotyczące przeżycia całkowitego. Podejście takie było podyktowane względami etycznymi i troską o

pacjentów z grupy kontrolnej, umożliwiając im otrzymanie aktywnej terapii wobec braku innych możliwości terapeutycznych. W ramach raportu NICE dokonano próby wyeliminowania wpływu cross-over na wyniki w zakresie przeżycia całkowitego. Wyniki wskazują na istotną klinicznie różnicę pomiędzy terapiami (OS dla placebo 19,3 miesiący vs OS dla wandetanibu 42,5 miesiąca). Profil bezpieczeństwa wandetanibu jest dobrze poznany. Lek charakteryzuje się stosunkowo dużą toksycznością, jednak przy ścisłym monitorowaniu terapii toksyczność ta może być dobrze kontrolowana poprzez zmniejszenie dawki leku oraz leczenie objawowe. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych co najmniej 3 stopnia należą biegunka, nadciśnienie, wydłużenie odstępu QT oraz zmęczenie.

W ramach porównania pośredniego nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy wandetanibem a kabozantynibem w odniesieniu do PFS. Należy uznać, że wandetanib i kabozantynib charakteryzują się zbliżonym poziomem skuteczności.

# 1. Wstęp

## 1.1. Cel analizy

Celem analizy była ocena efektywności klinicznej, w tym skuteczności klinicznej (zarówno efektywności eksperymentalnej - *efficacy*, jak również efektywności praktycznej – *effectiveness*), a także profilu bezpieczeństwa vandetanibu (produkt leczniczy Caprelsa®) stosowanego w leczeniu agresywnego i objawowego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy. W pracy porównano efektywność kliniczną vandetanibu względem braku leczenia (jest to tzw. istniejąca praktyka ze względu na brak finansowania ze środków publicznych w Polsce innych leków zarejestrowanych do stosowania w ocenianym wskazaniu) oraz względem kabozantynibu (produkt leczniczy Cometriq®) – innego leku zarejestrowanego i dopuszczonego do stosowania w ocenianym wskazaniu w Polsce.

Analizę podjęto w związku z Wezwaniem Ministra Zdrowia nr PLR.4601.768.2017.1.KWA z dnia 18 grudnia 2017 roku (wezwanie MZ w związku z rozpatrzonym wnioskiem o wyrażenie zgody na pokrycie kosztów leczenia w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej oraz opinii Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji o zasadności finansowania ze środków publicznych leku: Caprelsa, vandetanib, tabletki, 300 mg, 90 sztuk, we wskazaniu: rak rdzeniasty tarczycy z mutacją RET i przerzutami do wątroby (ICD-10: C73), na podstawie art. 47f ust. 4 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych). Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Caprelsa®, złożony na wezwanie MZ wskazane powyżej, zakłada finansowanie leku Caprelsa® ze środków publicznych w ramach programu lekowego.

Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [1] i spełnia wymagania dotyczące analiz klinicznych zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (*Dz.U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.*) [7] oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*Dz.U. z 2012 r. Nr 0 poz. 388*) [6].

## 1.2. Problem decyzyjny

W ramach analizy problemu decyzyjnego (APD) [5] jasno sprecyzowano badaną technologię medyczną – Caprelsa®, stosowaną w określonej sytuacji klinicznej (zgodnie ze wskazaniami do stosowania – w leczeniu agresywnego i objawowego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy). Poniżej przedstawiono opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO (populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe), natomiast w rozdziale 4.2 przedstawiono szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia doniesień naukowych.

### 1.2.1. Populacja

Populację docelową dla produktu leczniczego Caprelsa® stanowią pacjenci z agresywnym i objawowym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy (RRT).

Wnioskowana populacja jest zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym produktu leczniczego Caprelsa®.

### 1.2.2. Interwencja

Ocenianą interwencją jest wandetanib (Caprelsa®) stosowany w dawce 300 mg raz na dobę (z możliwością dostosowania dawki leku zgodnie z zasadami dawkowania określonymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Caprelsa®) [8].

### 1.2.3. Komparatory i uzasadnienie ich wyboru

Przy decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania dla ocenianej interwencji brano pod uwagę przede wszystkim stosowaną w Polsce praktykę kliniczną (interwencje finansowane ze środków publicznych), zarejestrowane wskazania do stosowania dla dostępnych na rynku leków, a także polskie i światowe wytyczne postępowania.

Na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego zdecydowano, że w ramach analizy produkt leczniczy Caprelsa® zostanie porównany względem następujących interwencji:

- brak leczenia (placebo), będący obecnie tzw. istniejącą praktyką w analizowanej populacji,
- kabozantynib - produkt leczniczy Cometriq®, stosowany w dawce 140 mg raz na dobę (z możliwością dostosowania dawki leku zgodnie z zasadami dawkowania określonymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Cometriq® [9]), będący w chwili obecnej jedyną aktywną technologią opcjonalną dla wandetanibu.

Obecnie w Polsce, zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 lutego 2018 r., w terapii raka tarczycy (rozpoznanie C.73 zgodnie z klasyfikacją ICD-10) finansowane są ze środków publicznych w ramach katalogu chemioterapii (katalog C) następujące leki: karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid,

dakarbazyne, doksorubicyna, etopozyd, ifosfamid, winblastyna, winkrystyna oraz winorelbina. Jak wykazano w APD, a także jak podkreślała AOTMiT w AWA dla produktu leczniczego Cometriq®, odnalezione wytyczne kliniczne wymieniają chemioterapię jako metodę o niskiej skuteczności lub jako metodę o braku udokumentowanych naukowo wskazań do jej stosowania w raku rdzeniastym tarczycy, zatem leki te nie stanowią odpowiedniego komparatora dla ocenianej interwencji [5].

Wybór komparatorów jest zgodny z Opinią Rady Przejrzystości nr 388/2017 z dnia 28 listopada 2017 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Caprelsa (vandetanib) we wskazaniu: rak rdzeniasty tarczycy z mutacją RET z przerzutami do wątroby (ICD10: C73), w której wskazano, że zdaniem ekspertów brak jest w omawianym wskazaniu dostępnych terapii o udowodnionej skuteczności finansowanych ze środków publicznych. Zespoły ekspertów towarzystw naukowych zalecają w tym wskazaniu również kabozantynib, którego wniosek refundacyjny został negatywnie rozpatrzony przez Prezesa AOTMiT, ze względu na brak odpowiednich dowodów skuteczności.

Wybór komparatorów jest zgodny także ze stanowiskiem AOTMiT wyrażonym w Opinii nr 13/2017 z dnia 1 grudnia 2017 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Caprelsa (vandetanib), tabletki á 300 mg, 90 sztuk, we wskazaniu rak rdzeniasty tarczycy z mutacją RET i przerzutami do wątroby (ICD10: C73), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. W opinii tej wskazano, że alternatywną technologią medyczną dla leku Caprelsa® mógłby stanowić preparat Cometriq® (kabozantynib). Lek ten jest wymieniany zarówno przez wytyczne, jak i ekspertów klinicznych. Jednak jego stosowanie w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej nie jest możliwe ze względów formalnych. Wskazano również, że wytyczne NCCN wymieniają także jako opcje terapeutyczne pozostałe inhibitory kinazy tyrozynowej (sorafenib, sunitinib, lenvatinib, pazopanib) oraz dakarbazyne, jednak odnośnie wskazanych inhibitorów kinazy tyrozynowej należy zaznaczyć, że leki te nie są zarejestrowane w leczeniu RRT, natomiast w przypadku dakarbazyne polskie wytyczne wskazują, że klasyczna chemioterapia znajduje małe zastosowanie w RRT. Dodatkowo ekspert kliniczny w swojej opinii wskazuje, że „chemioterapia zarejestrowana do leczenia RRT nie jest obecnie rekomendowana z uwagi na brak skuteczności w tej grupie chorych”.

#### **1.2.4. Punkty końcowe**

W ocenie skuteczności i bezpieczeństwa vandetanibu i kabozantynibu uwzględniono następujące punkty końcowe (efekty zdrowotne):

- przeżycie całkowite,
- przeżycie wolne od progresji choroby,

- obiektywna odpowiedź na leczenie,
- biochemiczna odpowiedź na leczenie,
- kontrola choroby,
- długość trwania odpowiedzi na leczenie,
- nasilenie bólu,
- jakość życia związana ze zdrowiem,
- zdarzenia niepożądane oraz działania niepożądane, w tym ciężkie i poważne przypadki,
- utrata z badania,
- przerwanie terapii,
- a także inne istotne klinicznie punkty końcowe, które zostały zidentyfikowane w badaniach klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego.



## 2. Problem zdrowotny

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego uwzględniający m.in. przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji, przedstawiono w APD oraz BIA, będących częściami raportu HTA dla ocenianej technologii medycznej [5].

Rak rdzeniasty tarczycy (RRT; łac. *carcinoma medullare glandulae thyroideae*; ang. *medullary thyroid cancer*, MTC) klasyfikowany jest zgodnie z Międzynarodową Klasyfikacją Chorób ICD-10 do nowotworów złośliwych tarczycy (*malignant neoplasm of thyroid gland*) – kod C.73. W klasyfikacji nie wyodrębniono podtypów dla tej jednostki chorobowej. Rak rdzeniasty tarczycy jest złośliwym nowotworem wywodzącym się z komórek C tarczycy (komórek okołopęcherzykowych tarczycy) wytwarzających kalcytoninę [5].

Złośliwe nowotwory układu wewnątrzwydzielniczego występują stosunkowo rzadko. Rak tarczycy należy jednak do dziesięciu najczęściej rozpoznawanych nowotworów złośliwych u kobiet w Polsce (zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów w 2015 r. znajdował się na siódmym miejscu, jeśli chodzi o liczbę zachorowań u kobiet). Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów w 2015 roku w Polsce odnotowano 3 529 zachorowania na raka tarczycy (2 924 u kobiet oraz 605 u mężczyzn) oraz 292 zgonów (91 mężczyzn, 201 kobiet) z powodu tego nowotworu. Najwięcej zachorowań obserwuje się u osób w 5.-7. dekadzie życia, szczególnie w wieku 55-64 lat. Rak rdzeniasty tarczycy stanowi niespełna 3% (dwie najświeższe dane z bazy SEER wskazują, że odsetek pacjentów z RRT w populacji pacjentów z rakiem tarczycy w ostatnich latach ulega zmniejszeniu i wynosi około 2,3-2,4%.) wszystkich nowotworów tarczycy, z czego 75% to postać sporadyczna. U pozostałych pacjentów rozpoznaje się postać dziedziczną, uwarunkowaną genetycznie [5].

Zestawienie odnalezionych wytycznych i rekomendacji klinicznych dotyczących postępowania w ocenianym wskazaniu oraz rekomendacji i decyzji finansowych dla wandetanibu i kabozantynibu przedstawiono również w analizie problemu decyzyjnego. We wszystkich rekomendacjach oraz zaleceniach postępowania oceniana interwencja - wandetanib, a także technologia opcjonalna – kabozantynib, wskazywane są jako opcje terapeutyczne w leczeniu pacjentów z RRT, które przynoszą dodatkowy efekt zdrowotny względem braku leczenia (placebo), poprawiając istotnie statystycznie wyniki dotyczące przeżycia bez progresji choroby [5].

### 3. Opis ocenianej interwencji oraz technologii opcjonalnych

W Polsce dostępne są dwa produkty lecznicze zarejestrowane do stosowania w ocenianym wskazaniu - Caprelsa® (wandetanib; VAN) oraz Cometriq® (kabozantynib; CAB). Żaden z tych leków nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych, dlatego brak leczenia stanowi tzw. istniejącą praktykę, z którą należy również porównać ocenianą interwencję [5].

Szczegółowy opis ocenianej interwencji, a także opis technologii opcjonalnych (tj. procedur medycznych w rozumieniu art. 5 pkt 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, możliwych do zastosowania w danym stanie klinicznym we wnioskowanym wskazaniu, dostępnych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej) zarejestrowanych do stosowania w ocenianym wskazaniu, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych (technologie opcjonalne finansowane ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej), z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania, przedstawiono w APD, będącej częścią raportu HTA dla ocenianej technologii medycznej [5].

## 4. Metodyka analizy klinicznej

### 4.1. Etapy analizy klinicznej

W ramach prac nad analizą kliniczną w pierwszej kolejności sprecyzowano kryteria włączenia i wykluczenia doniesień naukowych do analizy, następnie:

- opracowano strategię wyszukiwania odpowiedzi do zdefiniowanego problemu klinicznego,
- przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie doniesień naukowych w wybranych źródłach informacji medycznej,
- dokonano selekcji odnalezionych doniesień naukowych (na podstawie kryteriów włączenia oraz kryteriów wykluczenia),
- przygotowano formularze do ekstrakcji wyników oraz oceny badań klinicznych,
- scharakteryzowano oraz oceniono jakość i homogeniczność dostępnych doniesień,
- wyekstrahowano wyniki wszystkich włączonych badań klinicznych,
- przeprowadzono analizę wyników oraz analizę w podgrupach,
- opracowano podsumowanie wyników oraz wnioski końcowe.

Wyszukiwanie i selekcja danych odbywały się w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do wyszukiwania informacji medycznych, który zawierał m.in. kryteria włączania badań do analizy oraz kryteria ich wykluczania.

### 4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia doniesień naukowych

#### Kryteria włączenia:

##### **Populacja:**

Populację docelową stanowią pacjenci z agresywnym i objawowym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy.

Mając na uwadze zapisy proponowanego programu lekowego populację docelową stanowią osoby dorosłe z postępującym i objawowym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy, u których leczenie wandetanibem ma na celu zahamowanie rozwoju choroby.

**Interwencja:**

- wandetanib – produkt leczniczy Caprelsa® (tabletki powlekane 100 mg i 300 mg), stosowany w dawce 300 mg raz na dobę zgodnie ze wskazaniem do stosowania oraz schematem dawkowania opisanym w Charakterystyce Produktu Leczniczego, z możliwością dostosowania dawki leku [8]

**Komparatory:**

- placebo / brak aktywnego leczenia (tzw. „istniejąca praktyka”)
- kabozantynib - produkt leczniczy Cometriq® (kapsułki twarde 80 mg i 20 mg), stosowany w dawce 140 mg raz na dobę zgodnie ze wskazaniem do stosowania oraz schematem dawkowania opisanym w Charakterystyce Produktu Leczniczego, z możliwością dostosowania dawki leku [9]

Wyboru komparatorów do analizy dokonano w ramach analizy problemu decyzyjnego [5].

**Metodyka badań /doniesień naukowych:**

- randomizowane badania kliniczne dla wandetanibu oraz kabozantynibu (niezależnie od zastosowanego komparatora / grupy kontrolnej),
- badania nierandomizowane (zarówno eksperymentalne, jak również obserwacyjne, w tym rejestry i serie przypadków o populacji liczącej co najmniej 20 pacjentów) oceniające efektywność wandetanibu (wyniki badań bez grupy kontrolnej o niskiej liczbie próbie są mniej wiarygodne i często stanowią podgrupę badań wieloośrodkowych o większej liczbie, co niesie ryzyko dublowania wyników tych samych pacjentów, stąd zdecydowano się zastosować takie zawężenie, biorąc pod uwagę obecność wiarygodnych i dużych randomizowanych badań klinicznych dla obu leków),
- raporty HTA i przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy.

W analizie zostały uwzględnione prace opublikowane w postaci pełnego tekstu, a także rekordy badań dostępne w rejestrach badań klinicznych oraz komunikaty dotyczące bezpieczeństwa produktów leczniczych i wyniki przedstawione w ChPL ocenianych produktów. Uwzględniono również wyniki badań złożonych do publikacji w czasopiśmie naukowym (proces publikacji jest w toku) oraz dane dostarczone przez producenta leku i dane dostępne w raporcie NICE z 2017 roku dotyczącym oceny wandetanibu i kabozantynibu w leczeniu RRT.

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT selekcja badań pierwotnych dotyczyła publikacji w języku polskim i angielskim (przeszukano angojęzyczne oraz polskojęzyczne bazy informacji medycznej, przy czym nie dokonano zawężenia do języka publikacji w strategii wyszukiwania).

### **Punkty końcowe:**

W ocenie skuteczności i bezpieczeństwa wandetanibu i kabozantynibu uwzględniono następujące punkty końcowe (efekty zdrowotne):

- przeżycie całkowite,
- przeżycie wolne od progresji choroby,
- obiektywna odpowiedź na leczenie,
- biochemiczna odpowiedź na leczenie,
- kontrola choroby,
- długość trwania odpowiedzi na leczenie,
- nasilenie bólu,
- jakość życia związana ze zdrowiem,
- zdarzenia niepożądane oraz działania niepożądane, w tym ciężkie i poważne przypadki,
- utrata z badania,
- przerwanie terapii,
- a także inne istotne klinicznie punkty końcowe, które zostały zidentyfikowane w badaniach klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego.

### **Kryteria wykluczenia:**

Z analizy wykluczano badania kliniczne, w których oceniano wandetanib lub kabozantynib stosowane w leczeniu innych nowotworów (np. rak płuca, rak piersi lub inny niż RRT rak tarczycy) niż rak rdzeniasty tarczycy albo w populacji mieszanej, z której nie dało się wyodrębnić wyników dla podgrupy chorych z RRT. Wykluczane były także badania, w których leki stosowane były u dzieci albo w schemacie i dawkowaniu innym niż ten określony w ChPL ocenianych produktów leczniczych dla analizowanej populacji.

Spośród badań pierwotnych dla kabozantynibu wykluczano wszystkie nierandomizowane badania kliniczne, natomiast dla wandetanibu nie włączano opisów przypadków oraz serii przypadków o populacji mniejszej niż 20 pacjentów.

Spośród doniesień wtórnych, do analizy włączano wyłącznie raporty HTA oraz przeglądy systematyczne, natomiast przeglądy niesystematyczne i prace pogładowe zostały wykluczone na etapie oceny doniesień naukowych na podstawie pełnych tekstów (weryfikacja wraz z oceną systematyczności prac).

Nie włączano także badań klinicznych opublikowanych wyłącznie w formie doniesienia konferencyjnego oraz doniesień konferencyjnych dotyczących włączonych do analizy badań klinicznych, w których nie przedstawiono dodatkowych wyników.

W ramach niniejszej analizy nie oceniano punktów końcowych odnoszących się do oceny nieprawidłowości wyników badań laboratoryjnych (w tym np. poziomu hemoglobiny, ALT czy TSH), parametrów farmakokinetycznych ani parametrów farmakodynamicznych.

### 4.3. Źródła danych

W ramach analizy klinicznej przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie wszystkich doniesień naukowych, które dotyczą rozpatrywanego problemu zdrowotnego i spełniają kryteria włączenia do analizy. Poszukiwano m.in. już istniejących, niezależnych raportów oceny technologii (raporty HTA) oraz przeglądów systematycznych, a także badań pierwotnych.

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej:

- baza Medline (przeszukanie przez PubMed),
- baza Embase (Elsevier),
- The Cochrane Library,
- strony rejestrów badań klinicznych:
  - *ClinicalTrials.gov* (<https://www.clinicaltrials.gov/>),
  - *EU Clinical Trials Register* (<https://www.clinicaltrialsregister.eu/>),
  - *ISRCTN registry* (<http://www.isrctn.com/>),
  - *ClinicalTrials.com* (<http://www.clinicaltrials.com/>),
- strony zawierające informacje dotyczące bezpieczeństwa produktów leczniczych:
  - Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
  - Europejska Agencja ds. Leków – *European Medicines Agency* (EMA),
  - Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków – *Food and Drug Administration* (FDA),
  - *WHO Uppsala Monitoring Centre*.

By odnaleźć wszystkie doniesienia naukowe, spełniające kryteria włączenia do analizy, wykorzystano również odniesienia bibliograficzne zawarte w odnalezionych publikacjach.

Przy wyszukiwaniu doniesień naukowych do analizy klinicznej uwzględniono zarówno badania, których wyniki zostały opublikowane, jak również prace, których wyników nie opublikowano do tej pory (badania kliniczne odnalezione w rejestrach badań klinicznych – rozdział 19.3).

#### 4.4. Strategia wyszukiwania

W ramach prac nad analizą opracowano strategię wyszukiwania odpowiednią do zdefiniowanego problemu klinicznego. Dla poszczególnych baz informacji medycznej starano się zastosować strategię wyszukiwania o możliwie najwyższej czułości. W żadnej z przeszukanych baz nie zawężano przeszukania do określonych punktów końcowych mierzonych w badaniach, a także typu i metodyki doniesień naukowych. Wyszukiwania danych nie zawężano również do wybranych komparatorów (słowa kluczowe dla vandetanibu oraz kabozantynibu połączono operatorem „OR”, wyszukując szeroko doniesienia naukowe dotyczące obu leków).

Strategie wyszukiwania zastosowane w 3 najważniejszych bazach informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) nie różnią się czułością wyszukiwania (zastosowano te same słowa kluczowe we wszystkich bazach).

Przy wyszukiwaniu nie stosowano żadnych filtrów, a wyszukiwaniem objęty został przedział czasowy do dnia przeprowadzenia wyszukiwania.

Użyte w strategiach wyszukiwania słowa kluczowe dotyczące populacji, a także interwencji oraz komparatora zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 1), natomiast wyniki przeszukiwania poszczególnych źródeł informacji medycznej wraz ze szczegółową strategią uwzględniającą użyte operatory logiki Boole’a i słowa kluczowe oraz deskryptory, a także okres przeszukania, przedstawiono w aneksie (rozdział 19.1).

Tabela 1. Słowa kluczowe zastosowane w strategii wyszukiwania

Obszar	Słowa kluczowe
Populacja	medullary, medulla, thyroid, cancer, cancers, carcinoma, carcinomas, neoplasm, neoplasms, tumor, tumors, tumour, tumours, neoplasia, neoplasias, malignancy, malignancies, MTC
Interwencja	vandetanib, Caprelsa, Zactim, Zactima, Caprella, vandetinib, N-(4-bromo-2-fluorophenyl)-6-methoxy-7-((1-methylpiperidin-4-yl)methoxy)quinazolin-4-amine, AZD-6474, AZD 6474, AZD6474, ZD-6474, ZD 6474, ZD6474
Komparator	Cometriq, cabozantinib, XL184, XL 184, XL-184, BMS 907351, BMS907351, BMS-907351

## 4.5. Selekcja informacji

Proces weryfikacji odnalezionych doniesień naukowych pod względem ich przydatności do analizy (spełnianie przyjętych kryteriów) przeprowadzono etapowo (Rysunek 1). Na początku dokonano selekcji na podstawie abstraktów i tytułów (włączano wszystkie prace uznane za spełniające kryteria włączenia przez co najmniej jednego analityka), a następnie na podstawie pełnych tekstów publikacji (włączano prace uznane za przydatne przez dwóch analityków; w przypadku braku zgodności, decyzja była podejmowana w drodze konsensusu). Selekcja prac dokonywana była na podstawie przyjętych przed rozpoczęciem wyszukiwania kryteriów włączenia i wyłączenia (rozdział 4.2).

Na wszystkich etapach selekcja doniesień naukowych była wykonywana przez co najmniej dwóch analityków, pracujących niezależnie [REDAKTOWANE]. W ramach analizy oceniono stopień zgodności między analitykami dokonującymi selekcji na etapie analizy pełnych tekstów publikacji [REDAKTOWANE].

## 4.6. Ocena jakości informacji

Analizę efektywności klinicznej oparto na dowodach naukowych o najwyższym dostępnym poziomie wiarygodności zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii zawartą w wytycznych AOTMiT.

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT ocenę wiarygodności odnalezionych badań randomizowanych porównujących wandetanib z placebo oraz kabozantynib z placebo (badania włączone do głównej analizy) przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w *Cochrane Handbook* (ocena za pomocą narzędzia *Cochrane Collaboration* dla badań z randomizacją) (Tabela 58) [2].

Badania te oceniono dodatkowo w skali Jadad. Wynik uzyskany w tej skali mieści się w granicach od 0 do 5 punktów (im wyższy wynik, tym wyższa wiarygodność badania). Kwestionariusz oceny zawiera trzy podstawowe pytania:

- Czy badanie zostało opisane jako randomizowane?
- Czy badanie zostało opisane jako podwójnie zaślepienie?
- Czy podano informację o utracie i przyczynach utraty osób z okresu obserwacji?

Za każdą odpowiedź „tak” należy przyznać 1 punkt, natomiast za każdą odpowiedź „nie” – 0 punktów. Dodatkowo należy doliczyć 1 punkt, jeśli opisano metodę randomizacji i jest ona prawidłowa, a także w sytuacji, gdy opisano metodę podwójnego zaślepienia i jest ona prawidłowa. W przypadku, w którym opisano metodę randomizacji i jest ona nieprawidłowa, a także w sytuacji, gdy opisano metodę podwójnego zaślepienia i jest ona nieprawidłowa, należy odjąć 1 punkt (Tabela 59) [3].



W ocenie pozostałych pierwotnych badań klinicznych wykorzystano natomiast kwestionariusz NICE ukierunkowany na ocenę serii przypadków (badania bez grupy kontrolnej). Kwestionariusz ten zawiera 8 pytań:

1. Czy badanie opisano jako wielośrodkowe?
2. Czy jasno określono hipotezę/cel badania?
3. Czy jasno określono kryteria włączenia / wykluczenia z badania?
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?
5. Czy dane były zbierane prospektywnie?
6. Czy napisano, że pacjenci byli włączani do badania w sposób konsekwentny?
7. Czy dokładnie opisano najważniejsze wyniki badania?
8. Czy przeprowadzono stratyfikację wyników?

Za każdą odpowiedź „tak” należy przyznać 1 punkt, natomiast za każdą odpowiedź „nie” – 0 punktów, dlatego wynik oceny wiarygodności serii przypadków, uzyskany przy użyciu tego kwestionariusza mieści się w zakresie od 0 do 8 punktów. Kwestionariusz jest bardziej ukierunkowany na ocenę badań obserwacyjnych niż badań eksperymentalnych [1].

Do oceny przeglądów systematycznych wykorzystano skalę AMSTAR (przyjęte w literaturze kryteria oceny: <5 pkt - przegląd o niskiej jakości, ≥5 i <9 pkt – przegląd o umiarkowanej jakości, ≥9 pkt – przegląd o wysokiej jakości) [4].

Formularze oceny pierwotnych badań klinicznych oraz opracowań wtórnych, w których wykorzystano wskazane powyżej narzędzia oceny wiarygodności doniesień naukowych zamieszczono w aneksie (rozdział 19.5).

Zestawienie wszystkich prac włączonych do analizy klinicznej wraz z krytyczną oceną (*critical appraisal*) wykonano w oparciu o klasyfikację doniesień naukowych odnoszących się do terapii i dla każdego badania określono jego rodzaj zgodnie z tą klasyfikacją (rozdział 19.4).

Odnalezione badania kliniczne zostały ocenione niezależnie przez dwóch analityków biorących udział w pracach nad analizą kliniczną [REDACTED]. Poprawność oceny odnalezionych doniesień została sprawdzona dodatkowo przez trzeciego analityka [REDACTED].

#### **4.7. Ekstrakcja danych**

Ekstrakcja danych z poszczególnych doniesień naukowych włączonych do analizy została dokonana przez dwóch analityków [REDACTED] przy wykorzystaniu opracowanych wcześniej formularzy (wzory formularzy wraz z rodzajem informacji ekstrahowanych z opracowań przedstawiono

w rozdziale 19.5), natomiast jej poprawność (zgodność z danymi źródłowymi) została potwierdzona przez innego analityka [REDACTED].

## 4.8. Analiza statystyczna wyników

Dane dostępne w badaniach klinicznych tj. dane dotyczące liczby pacjentów ogółem oraz liczby pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy, odsetki pacjentów, wartości średnie, mediany, odchylenia standardowe, przedziały ufności oraz współczynniki istotności statystycznej (wartość p), a także wartości hazardu względnego zostały ekstrahowane, a następnie na ich podstawie zostały przeprowadzone odpowiednie obliczenia i analizy przez jednego z analityków [REDACTED]. Zarówno ekstrakcja, jak również obliczenia przeprowadzone w niniejszej analizie zostały poddane kontroli przez innego analityka [REDACTED].

Dla punktów końcowych dychotomicznych obliczono parametry względne (RR (*Relative Risk*) – ryzyko względne dla negatywnych punktów końcowych; RB (*Relative Benefit*) – korzyść względna dla pozytywnych punktów końcowych) i parametry bezwzględne (RD (*Risk Difference*) – bezwzględna różnica ryzyka; NNT – *Number Needed to Treat*; NNH – *Number Needed to Harm*) wraz z 95% przedziałami ufności (95% CI). Szczegółowe wyniki poszczególnych badań wraz z obliczonymi parametrami względnymi i bezwzględnymi zestawiono w odniesieniu do danego punktu końcowego w formie tabelarycznej.

Dla punktów końcowych ciągłych założono obliczanie wartości MD (*Mean Difference* – średnia różnica) dla poszczególnych badań klinicznych wraz z 95% przedziałami ufności (95% CI).

Wyniki dla punktów końcowych zależnych od czasu (*time to event*), takich jak przeżycie całkowite czy przeżycie wolne od progresji choroby, prezentowano w postaci median oraz hazardów względnych (HR, *Hazard Ratio*) wraz z 95% przedziałami ufności (95% CI).

Poszukiwano badań klinicznych bezpośrednio porównujących wandetanib i kabozantynib. Przyjęto jednak, iż w przypadku braku takich prac przeprowadzone zostanie porównanie pośrednie z wykorzystaniem tzw. wspólnego komparatora. W razie konieczności przeprowadzenia porównania pośredniego założono wykorzystanie metody Buchera. W celu dokonania takiego porównania przeprowadzono ocenę heterogeniczności włączonych badań dla obu porównań w odniesieniu do m.in. okresu obserwacji oraz różnic w charakterystykach populacji (w szczególności dotyczących zaawansowania choroby, obecności mutacji itp.). Analizowano również różnice pomiędzy badaniami pod względem metodyki prac oraz ich jakości i wiarygodności metodycznej. W razie stwierdzenia heterogeniczności, starano się wyodrębnić subpopulacje umożliwiające przeprowadzenie takiego porównania, w przeciwnym razie odstępowano od niego.

Przy opracowywaniu wyników korzystano z programu StatsDirect (wersja 2.8.0) oraz MS Excel 2013.

## 5. Wyniki przeszukania źródeł informacji medycznej

Informacje dotyczące systematycznego wyszukiwania wytycznych i zaleceń klinicznych oraz rekomendacji i decyzji finansowych, a także obecnej sytuacji dotyczącej leczenia RRT w Polsce i na świecie (w tym przeszukane źródła danych, sposób i wyniki wyszukiwania) przedstawiono w APD. W ramach analizy klinicznej (AK) poszukiwano przede wszystkim badań pierwotnych oraz przeglądów systematycznych dotyczących oceny efektywności klinicznej wandetanibu (Caprelsa®) oraz kabozantynibu (Cometriq®).

Ostatnie wyszukiwanie doniesień naukowych w 3 najważniejszych bazach informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) oraz pozostałych źródłach informacji medycznej przeprowadzono w dniu 12 marca 2018 roku. W wyniku pierwotnego przeszukiwania (przeszukanie przeprowadzone w dniu 5 stycznia 2018 roku) źródeł informacji medycznej wymienionych w rozdziale 4.3, zarówno najważniejszych baz informacji medycznej, jak również rejestrów badań klinicznych i stron instytucji zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych, odnaleziono łącznie 788 doniesień naukowych (w tym powtarzające się tytuły). Szczegółowe wyniki przeszukania źródeł informacji medycznej przedstawiono w rozdziale 19.1.

Po odrzuceniu duplikatów pozostało 643 doniesienia naukowe. Wstępną weryfikację odnalezionych prac przeprowadzono na podstawie tytułów oraz abstraktów, kwalifikując do dalszej analizy 97 doniesień naukowych. Publikacje te zweryfikowano pod kątem spełniania kryteriów włączenia bądź kryteriów wykluczenia na podstawie pełnych tekstów. Nie odnaleziono dodatkowych prac z przeglądu odniesień bibliograficznych zawartych we wstępie włączonych publikacjach.

Łącznie, spośród 97 prac, do analizy włączono 43 doniesienia naukowe:

- 9 przeglądów systematycznych [12-20] (rozdział 6),
- 2 randomizowane badania kliniczne opisane w 10 doniesieniach naukowych dla porównania wandetanibu z placebo oraz kabozantynibu z placebo (w tym publikacje pełnotekstowe oraz rekordy z rejestrów badań klinicznych, a także raport NICE) [21-30] (rozdział 7-9),
- 5 innych badań pierwotnych, w tym prac oceniających efektywność praktyczną wandetanibu [31-35] (rozdział 11),
- 19 rekordów odnalezionych w rejestrach badań klinicznych (rozdział 19.3),

natomiast 54 doniesienia naukowe wykluczono z analizy [36-89] (rozdział 19.2).

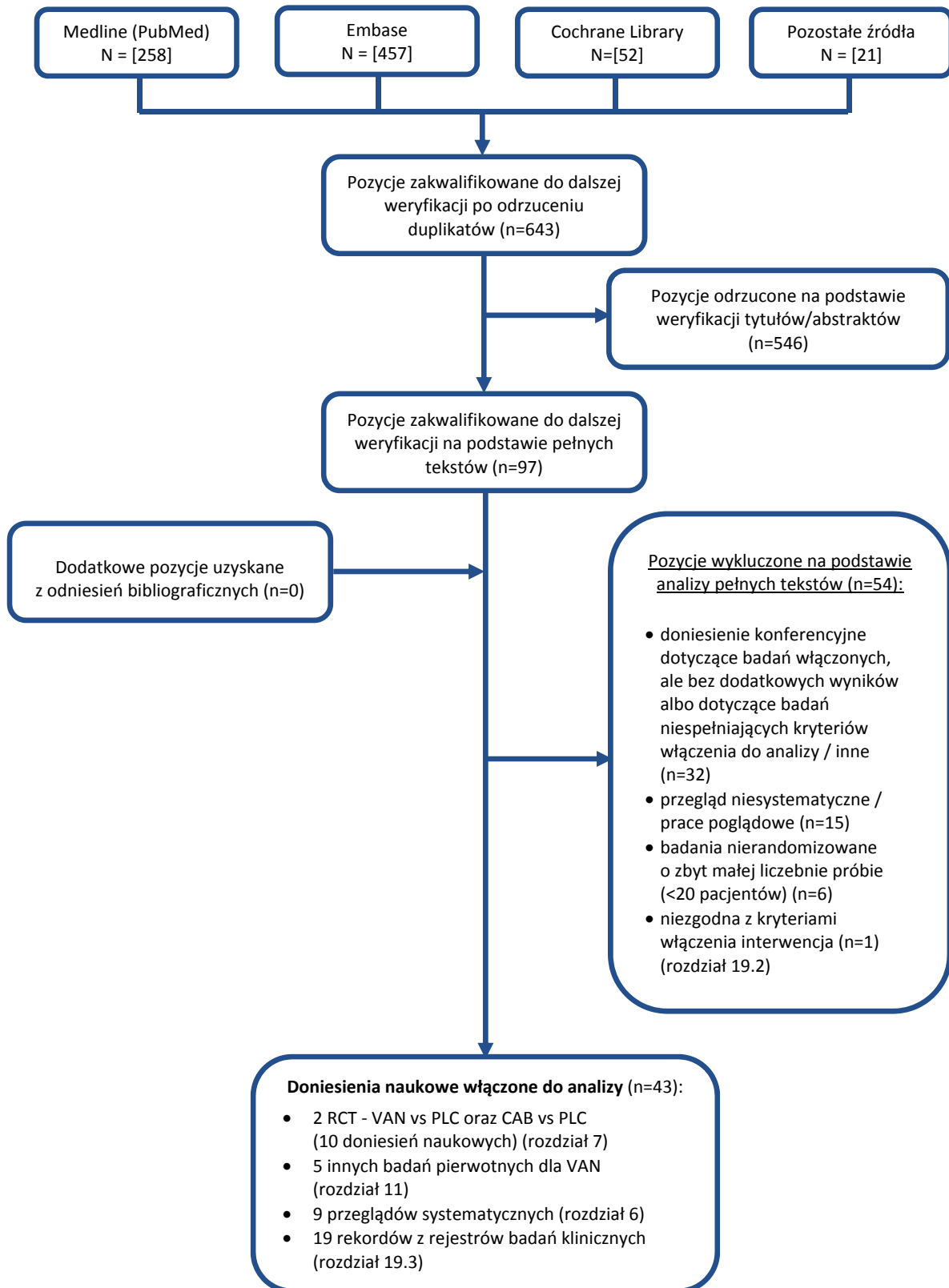
W celu aktualizacji analizy dokonano przeszukania m.in. trzech najważniejszych baz informacji medycznej, nie odnajdując dodatkowych doniesień naukowych.

W ramach analizy nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Caprelsa®, wydanych przez instytucje zajmujące się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych (rozdział 11).

Rysunek poniżej (Rysunek 1) przedstawia proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień naukowych wraz z najważniejszymi przyczynami wykluczenia prac na etapie weryfikacji pełnych tekstów. W rozdziale 19.2 przedstawiono natomiast szczegółowo przyczyny wykluczenia wszystkich doniesień naukowych wykluczonych z analizy na etapie weryfikacji w oparciu o pełne teksty. Najczęstszą przyczyną wykluczenia prac na tym etapie była niezgodność z kryteriami włączenia do analizy w odniesieniu do metodyki (przeglądy niesystematyczne / prace pogłądowe lub doniesienia konferencyjne). W przypadku etapu selekcji prac na podstawie tytułów i abstraktów najczęstszymi przyczynami wykluczenia prac była natomiast niezgodność w zakresie metodyki, a także niezgodność w zakresie populacji (np. inna choroba niż RRT albo badanie w populacji pediatrycznej) lub interwencji (schemat i dawkowanie leku).

Odnotowano całkowitą zgodność między analitykami ██████████ dokonującymi selekcji na etapie analizy pełnych tekstów publikacji. Wynika to po części z tego, iż przy włączaniu badań klinicznych do analizy nie stosowano zawężeń w stosunku do jakości i typu badań klinicznych (zarówno badania eksperymentalne, jak również obserwacyjne) ani okresu obserwacji i punktów końcowych, a kryteria włączenia odnoszące się do populacji, interwencji oraz komparatora były bardzo precyzyjnie określone.

**Rysunek 1. Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień naukowych (diagram PRISMA - Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)**



## 6. Wyniki i wnioski z odnalezionych przeglądów systematycznych

W ramach systematycznego przeszukania baz informacji medycznej przeprowadzonego w trakcie prac nad niniejszą analizą kliniczną odnaleziono 9 przeglądów systematycznych dotyczących oceny efektywności klinicznej (skuteczności i/lub bezpieczeństwa) wandetanibu oraz kabozantynibu stosowanych u pacjentów z RRT. W tabelach poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki oraz wnioski z odnalezionych prac (Tabela 2), a także szczegółową ocenę tych przeglądów z zastosowaniem skali AMSTAR (Tabela 3). Większość z odnalezionych prac to przeglądy systematyczne o umiarkowanej jakości mierzonej w tej skali (najczęstszym powodem obniżenia oceny był brak zestawienia badań wykluczonych z przeglądu, a także niewykorzystanie odpowiednio przeprowadzonej oceny jakości badań włączonych do przeglądu przy formułowaniu wniosków z przeglądu oraz brak oceny tendencji publikacji).

Pięć spośród 9 odnalezionych przeglądów systematycznych dotyczyło oceny profilu bezpieczeństwa wandetanibu (4 przeglądy, w których oceniano ryzyko wystąpienia konkretnych zdarzeń niepożądanych – odpowiednio wysypki, biegunki, nadciśnienia tętniczego oraz wydłużenia odstępu QT) lub kabozantynibu (jeden przegląd oceniający ryzyko występowania reakcji skórnych ręka-stop) stosowanych u pacjentów onkologicznych, w tym chorych na RRT. W 2 innych pracach dokonano oceny zarówno skuteczności, jak również profilu bezpieczeństwa wandetanibu u pacjentów z rakiem tarczycy ogółem lub wyłącznie z RRT, natomiast 2 pozostałe przeglądy miały szerszy charakter – w jednym oceniano efektywność różnych terapii, drugi skupiał się natomiast wyłącznie na inhibitorach kinazy tyrozynowej, stosowanych w leczeniu raka tarczycy (obie prace obejmowały ocenę wandetanibu i kabozantynibu w leczeniu RRT). W 6 spośród 9 opracowań wyniki włączonych badań klinicznych poddano kumulacji ilościowej, przeprowadzając metaanalizy.

Na podstawie wyników odnalezionych opracowań wtórnych ocenia się, że u pacjentów z RRT wandetanib w stosunku do grupy kontrolnej (placebo) pozwala uzyskać istotnie statystycznie dłuższe przeżycie wolne od progresji choroby oraz istotnie statystycznie poprawia wskaźnik odpowiedzi na leczenie. Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy wandetanibem a placebo w odniesieniu do przeżycia całkowitego.

Zastosowanie wandetanibu i kabozantynibu związane jest z ryzykiem wystąpienia dość znacznej toksyczności, co może wiązać się z koniecznością zmniejszenia dawki albo przerwania czasowego lub całkowitego terapii. W odnalezionych przeglądach zaleca się prowadzenie ścisłej kontroli przebiegu terapii pod względem jej bezpieczeństwa, co pozwoli na podjęcie odpowiednich działań w razie wystąpienia toksyczności w celu uniknięcia przerwania terapii i w konsekwencji uzyskania jak największych korzyści klinicznych. W pracy Cooper 2014 wśród najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w 3 lub 4 stopniu nasilenia objawów, występujących w trakcie leczenia wandetanibem

wymienia się biegunkę, nadciśnienie tętnicze, wydłużenie odstępu QT, zmęczenie oraz wysypkę.

Między innymi w pracy Klein Hesselink 2015 autorzy podkreślają, że inhibitory kinazy tyrozynowej, w tym wandetanib, stanowią często jedyną opcję terapeutyczną u pacjentów z rakiem tarczycy i progresją choroby.

W odnalezionych przeglądach systematycznych uwzględniono badania kliniczne, które również zostały uwzględnione w ramach niniejszej analizy albo zostały z niej wykluczone ze względu na niespełnianie ustalonych *a priori* kryteriów włączenia (w tym stosowanie innej dawki leku niż ta określona w ChPL).

W najbardziej aktualnej z odnalezionych prac, w przeglądzie Huo 2016, przeszukanie baz informacji medycznej przeprowadzono w kwietniu 2015 roku. Tym samym niniejsza analiza kliniczna stanowi najbardziej aktualny przegląd doniesień naukowych oceniających efektywność kliniczną wandetanibu i kabozantynibu stosowanych w terapii RRT (ostatnie przeszukanie źródeł informacji medycznej przeprowadzone zostało w ramach niniejszej analizy w dniu 12 marca 2018 roku).

Tabela 2. Przeglądy systematyczne oceniające efektywność kliniczną wandetanibu i/lub kabozantynibu w leczeniu RRT

Przegląd (typ; AMSTAR#)	Cel pracy	Metodyka	Wyniki / Wnioski
Lerch 2012 [12] (IB; 6/11)	Ocena efektywności nowych terapii stosowanych w zaawansowanym raku tarczycy, w tym VAN i CAB w leczeniu RRT	<p><b>Przeszukane bazy:</b> PubMed, Embase  <b>Okres przeszukiwania:</b> do końca IX.2011 r.  <b>Synteza danych:</b> jakościowa  <b>Kryteria włączenia:</b> prospektywne badania dla terapii stosowanych w leczeniu zaawansowanego raka tarczycy, niezależnie od języka publikacji, oceniające punkty końcowe takie jak: OS, PFS lub podobne albo odpowiedź na leczenie; wykluczano publikacje w formie doniesień konferencyjnych i listów  <b>Źródło finansowania:</b> autorzy nie uzyskali wynagrodzenia za przygotowanie publikacji oraz zadeklarowano brak innych konfliktów interesów</p>	<p>W pracy uwzględniono łącznie 24 badania o łącznej populacji 715 pacjentów, z czego 18 badań dotyczyło inhibitorów kinazy (672 osoby), pozostałe innych leków.  Odnaleziono 2 badania bez grupy kontrolnej dla wandetanibu u chorych z RRT (Wells 2010, Robinson 2010 – ocena dawki 100 mg). Tylko w jednym z nich przedstawiono wyniki dla PFS (mediana PFS = 27,9 mies.) (Wells 2010). Wstępne wyniki badania RCT Wells 2012 są zbieżne z wynikami badań bez grupy kontrolnej.  Odnaleziono 1 badanie (Kurzrock 2011) dla kabozantynibu, oceniające dawkę leku (od 0,08-11,52 mg/kg masy ciała) u pacjentów z RRT; w badaniu nie oceniano PFS/OS.</p> <p>Z uwagi na brak badań porównawczych ocena przydatności nowych terapii u pacjentów z zaawansowanym rakiem tarczycy jest ograniczona. Autorzy postulują przeprowadzenie odpowiednich badań z randomizacją, które stanowiłyby lepszą podstawę do podjęcia decyzji terapeutycznych w tej populacji.</p>
Rosen 2012 [13] (IA; 6/11)	Ocena ryzyka wystąpienia wysypki ogółem i poważnej / ciężkiej wysypki (wysokiego stopnia) u osób leczonych VAN	<p><b>Przeszukane bazy:</b> Pubmed, <i>American Society of Clinical Oncology (ASCO)</i>, <i>Web of Science</i>  <b>Okres przeszukiwania:</b> do VII.2011 r.  <b>Synteza danych:</b> ilościowa i jakościowa  <b>Kryteria włączenia:</b> badania II i III faz, w których stosowano VAN w zalecanej dawce (300 mg/dzień) u pacjentów z RRT, rakiem drobnokomórkowym lub niedrobnokomórkowym płuc albo przerzutowym rakiem piersi, badania oceniające ryzyko wystąpienia wysypki, opublikowane w języku angielskim  <b>Źródło finansowania:</b> <i>Memorial Sloan-Kettering, Dermatology Foundation Career and Development Award</i></p>	<p>Do analizy włączono 9 badań (3 RCT III fazy, 5 RCT II fazy oraz badanie II fazy bez grupy kontrolnej. Dwa z 9 uwzględnionych badań przeprowadzono u pacjentów z RRT (Wells 2010 – pełny tekst, badanie bez grupy kontrolnej oraz Wells 2010 – abstrakt konferencyjny ze wstępnymi wynikami badania RCT Wells 2012).</p> <p>U pacjentów z RRT częstość występowania wysypki ogółem wynosiła 54,3% [95%CI: 33,4%; 73,8%], natomiast wysypki wysokiego stopnia wynosiła 3,4% [95%CI: 1,8%; 6,5%].</p> <p>W wyniku kumulacji ilościowej danych z badań RCT, niezależnie od rozpoznania, wykazano istotnie statystycznie wyższe ryzyko wysypki ogółem u pacjentów stosujących wandetanib w dawce 300 mg w porównaniu do grupy kontrolnej (RR=2,43 [1,37; 4,29]; p=0,002). Ryzyko wysypki wysokiego stopnia było zbliżone w obu porównywanych grupach (RR=2,36 [0,58; 9,57]; p=0,229).</p> <p>Wykazano, że stosowanie VAN wiąże się z istotnym ryzykiem wystąpienia wysypki u pacjentów z zaawansowanym nowotworem. Świadomość ryzyka i leczenie tego AE ma kluczowe znaczenie w celu zapewnienia przestrzegania zaleceń lekarskich i maksymalizacji dawkowania, co gwarantuje uzyskanie najlepszych korzyści klinicznych. Zaleca się, aby przyszłe badania nad VAN prowadzone były w kierunku badania korelacji pomiędzy występowaniem wysypki a występowaniem odpowiedzi na leczenie.</p>



Przegląd (typ; AMSTAR#)	Cel pracy	Metodyka	Wyniki / Wnioski
Zang 2012 [14] (IA; 9/11)	Ocena ryzyka wydłużenia odstępu QT u chorych na nowotwory leczonych VAN	<p><b>Przeszukane bazy:</b> Pubmed, Embase, Cochrane Library, ASCO, <i>European Society of Medical Oncology</i> (ESMO), <i>www.ClinicalTrials.gov</i></p> <p><b>Okres przeszukiwania:</b> do IV.2011 r.</p> <p><b>Synteza danych:</b> ilościowa i jakościowa</p> <p><b>Kryteria włączenia:</b> badania II i III fazy opublikowane w języku angielskim, w których stosowano VAN w zalecanej dawce (300 mg/dzień) u pacjentów onkologicznych, badania oceniające ryzyko wydłużenia odstępu QT,</p> <p><b>Źródło finansowania:</b> granty <i>National Nature Science Foundation of China, the Leading Talents of Science in Shanghai 2010, the Program of Shanghai Subject Chief Scientist</i> oraz <i>“Strategic Priority Research Program” of the Chinese Academy of Sciences, Stem Cell and Regenerative Medicine Research</i>. Fundatorzy nie mieli wpływu na projekt badania, analizę danych, publikację oraz przygotowanie manuskryptu</p>	<p>Do analizy włączono 9 badań (2 188 pacjentów): 6 RCT oraz 3 badania jednoramienne. 2 badania dotyczyły pacjentów z RRT (Wells 2010 – pełny tekst, badanie bez grupy kontrolnej oraz Wells 2010 – abstrakt konferencyjny ze wstępnymi wynikami badania RCT Wells 2012).</p> <p>U pacjentów z rakiem tarczycy częstość występowania wydłużenia odstępu QT ogółem wynosiła (18,0% [10,7; 28,6]), natomiast wydłużenia odstępu QT wysokiego stopnia wynosiła (12,0% [4,5; 28,0]). Wykazano, że pacjenci z rakiem tarczycy, którzy byli dłużej leczeni VAN mieli wyższe ryzyko wydłużenia odstępu QT wysokiego stopnia w porównaniu do pacjentów z innym nowotworem (RR=3,24 [1,57; 6,71]). U pacjentów z rakiem tarczycy, jak również u pacjentów z innymi nowotworami VAN względem grupy kontrolnej zwiększa ryzyko wydłużenia odstępu QT ogółem (odpowiednio OR=7,26 [4,36; 12,09] oraz OR=5,70 [3,09; 10,53]).</p> <p>VAN związany jest z istotnym wzrostem ryzyka wystąpienia wydłużenia odstępu QT ogółem oraz wydłużenia odstępu QT wysokiego stopnia. Rodzaj nowotworu oraz długość terapii mogą mieć wpływ na ryzyko wydłużenia odstępu QT wysokiego stopnia.</p>
Qi 2013 [15] (IA; 9/11)	Ocena ryzyka nadciśnienia tętniczego u pacjentów nowotworowych leczonych VAN	<p><b>Przeszukane bazy:</b> Pubmed, Embase, Cochrane Library, ASCO, ESMO, <i>www.ClinicalTrials.gov</i></p> <p><b>Okres przeszukiwania:</b> do III.2012 r.</p> <p><b>Synteza danych:</b> ilościowa i jakościowa</p> <p><b>Kryteria włączenia:</b> badania II i III fazy, w których stosowano VAN w zalecanej dawce (300 mg/dzień), badania oceniające ryzyko wystąpienia nadciśnienia tętniczego, opublikowane w języku angielskim</p> <p><b>Źródło finansowania:</b> granty <i>National Natural Science Foundation of China</i> i <i>Science and Technology Commission of Shangha</i></p>	<p>Do analizy włączono 11 badań (8 RCT i 3 bez grupy kontrolnej), z czego 2 dotyczące leczenia RRT (Wells 2010 oraz Wells 2012).</p> <p>Biorąc pod uwagę wszystkie odnalezione badania wskaźnik częstości nadciśnienia tętniczego ogółem wynosił 24% [18; 30%], a wskaźnik dla zdarzeń o znacznym nasileniu wynosił 6,4% [3,3; 9,5%]. Dla chorych z RRT wyniki te kształtowały się na poziomie 32% [27; 37%] i 9% [6; 13%] odpowiednio. W porównaniu do grupy kontrolnej VAN zwiększa ryzyko nadciśnienia tętniczego (RR=5,10 [3,76; 6,92]) oraz nadciśnienia tętniczego stopnia 3 lub 4 (RR=8,06 [3,41; 19,04]). Dla pacjentów z RRT wyniki te kształtowały się odpowiednio: RR=4,99 [2,56; 9,74] dla zdarzeń ogółem i RR=16,43 [1,00; 269,12] dla zdarzeń stopnia 3 lub 4.</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: Istnieje znaczne ryzyko („<i>significant risk</i>”) wystąpienia nadciśnienia u pacjentów z nowotworem leczonych VAN. Właściwy monitoring i leczenie jest zalecane w celu uniknięcia zdarzeń naczyniowo-sercowych.</p>

Przegląd (typ; AMSTAR#)	Cel pracy	Metodyka	Wyniki / Wnioski
Cooper 2014 [16] (IB; 4/11)	Ocena VAN w terapii pacjentów z RRT (ocena farmakologii, farmakokinetyki oraz efektywności klinicznej)	<p><b>Przeszukane bazy:</b> Medline (Ovid), Embase, Google Scholar, ASCO, ESMO</p> <p><b>Okres przeszukiwania:</b> do X.2013 r.</p> <p><b>Synteza danych:</b> jakościowa</p> <p><b>Kryteria włączenia:</b> badania dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa terapii VAN u pacjentów z RRT</p> <p><b>Źródło finansowania:</b> brak wsparcia finansowego pracy badawczej, opracowania tekstowego oraz publikacji</p>	<p>Do analizy włączono 2 jednoramienne badania II fazy (Wells 2010 oraz Robinson 2010 – ocena dawki 100 mg) oraz 1 RCT III fazy (Wells 2012).</p> <p>W badaniu RCT porównano VAN w dawce 300 mg/dzień (n = 231) względem placebo (n=100). U pacjentów leczonych VAN obserwowano znaczną poprawę PFS (HR=0,46 [0,31; 0,69], p&lt;0,001). W momencie publikacji wyników badania nie wykazano różnicy pomiędzy grupami w odniesieniu do przeżycia całkowitego (OS).</p> <p>Najwięcej AE raportowano w 1 lub 2 stopniu nasilenia objawów i ustępowały po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu terapii VAN. Najczęstszymi AE 3 lub 4 stopnia nasilenia objawów były: biegunka, nadciśnienie tętnicze, wydłużenie odstępu QT, zmęczenie i wysypka. Ze względu na ryzyko wydłużenia odstępu QT, częstoskurczu komorowego typu <i>torsade de pointes</i> i nagłego zgonu sercowego VAN jest stosowany w ramach programu <i>Risk Evaluations and Mitigation Strategy</i>.</p> <p>VAN wydłuża PFS, ale jak na razie nie wykazano istotnego wpływu na przeżycie całkowite. VAN można rozważyć u pacjentów z nieoperacyjną zaawansowaną miejscowo chorobą. Jest to opcja pierwszego wyboru w przypadku nieoperacyjnych objawowych przerzutów odległych, jak również stanowi opcję w przypadku zaawansowanej rozsianej objawowej choroby.</p>
Klein Hesselink 2015 [17] (IA; 7/11)	Ocena skuteczności i toksyczności drobno-cząsteczkowych inhibitorów kinazy tyrozynowej u pacjentów z rakiem tarczycy	<p><b>Przeszukane bazy:</b> PubMed, Embase, <i>Web of Science</i>, <i>Cochrane</i>, <i>Academic Search Premier</i> oraz CINAHL</p> <p><b>Okres przeszukiwania:</b> do 9.I.2014 r.</p> <p><b>Synteza danych:</b> ilościowa</p> <p><b>Kryteria włączenia:</b> badania eksperymentalne i obserwacyjne dotyczące zastosowania TKI u pacjentów z różnymi typami raka tarczycy, opublikowane w formie pełnych tekstów, język publikacji: angielski, niemiecki, holenderski, francuski; okres obserwacji &gt;3 mies., próba badania &gt;10 pacjentów w wieku &gt;18 lat</p> <p><b>Źródło finansowania:</b> TP Links otrzymał grant od firmy Genzyme oraz był członkiem Rady Konsultacyjnej w firmach Astra Zeneca i Bayer, E Kapiteijn był członkiem Rady Konsultacyjnej w firmie Astra Zeneca</p>	<p>Do analizy włączono 22 badania, z czego 4 dotyczyły VAN i 2 dotyczyły CAB.</p> <p>Wskaźnik odpowiedzi na leczenie (CR+PR) dla VAN wynosił 40% [34%; 46%], a dla CAB 27% [22%; 32%]. Wskaźnik korzyści klinicznej (CR+PR+SD) u pacjentów z RRT uzyskano na poziomie 84% [79%; 88%] dla VAN oraz 55% [49%; 61%] dla CAB.</p> <p>Pacjenci z RRT leczeni VAN lub CAB wymagali redukcji dawki (wskaźnik 50% [45%; 56%] lub 77% [71%; 82%] odpowiednio), występowało u nich ryzyko biegunki (odpowiednio 57% [51%; 63%] lub 61% [55%; 67%]) oraz mdłości/wymiotów (odpowiednio 35% [30%; 41%] lub 42% [36%; 48%]).</p> <p>Odnalezione badania wskazują na umiarkowaną skuteczność leków w zakresie odpowiedzi na leczenie, a skutki uboczne są istotne. Należy rozważyć leczenie VAN lub CAB u pacjentów z rakiem tarczycy z szybko postępującą chorobą, u których korzyści przewyższają ryzyko związane z toksycznością tych produktów. U pacjentów z RRT inhibitory kinaz tyrozynowych wydają się bardziej korzystne z dość znacznym odsetkiem PR. Dla pacjentów z rakiem tarczycy i progresją choroby oceniane leki stanowią często jedyną opcję terapeutyczną.</p>

Przegląd (typ; AMSTAR#)	Cel pracy	Metodyka	Wyniki / Wnioski
Zhu 2015 [18] (IB; 6/11)	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa VAN u pacjentów z nowotworem tarczycy	<p><b>Przeszukane bazy:</b> Pubmed, Embase, Medline, <i>China National Knowledge Infrastructure, Web of Science, The Cochrane Library</i></p> <p><b>Okres przeszukiwania:</b> brak danych</p> <p><b>Synteza danych:</b> jakościowa</p> <p><b>Kryteria włączenia:</b> zaawansowany lub przerzutowy rak tarczycy, badania VAN w połączeniu z chemioterapią vs chemioterapia lub badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo VAN</p> <p><b>Źródło finansowania:</b> granty <i>Development of Science and Technology of Shandong Provincial, National Natural Science Foundation of China, Natural Science Foundation of Shandong Province</i></p>	<p>Do analizy włączono 2 badania RCT, z czego jedno dotyczyło pacjentów z RRT (Wells 2012). U pacjentów z RRT wandeetanib w porównaniu do placebo istotnie statystycznie wydłuża PFS (30,5 vs 19,3 mies., HR= 0,46). Również u pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym zróżnicowanym rakiem tarczycy wykazano wydłużenie PFS w grupie stosującej VAN w porównaniu do grupy stosującej placebo (11,1 vs 5,9 miesięcy, HR=0,63). Biegunka, wysypka, neutropenia oraz nadciśnienie były najczęściej występującymi AE towarzyszącym terapii VAN. VAN istotnie statystycznie wydłuża PFS. Pomimo występujących AE stanowi obiecującą opcję w leczeniu zaawansowanego lub przerzutowego raka tarczycy, szczególnie u pacjentów z przerzutowym lub zaawansowanym RRT.</p>
Huo 2016 [19] (IA; 7/11)	Ocena ryzyka biegunki u chorych na nowotwory leczonych VAN	<p><b>Przeszukane bazy:</b> Pubmed, Embase, Cochrane Library</p> <p><b>Okres przeszukiwania:</b> do 25.IV.2015 r.</p> <p><b>Synteza danych:</b> ilościowa</p> <p><b>Kryteria włączenia:</b> badania II i III fazy przeprowadzone u pacjentów onkologicznych, VAN stosowany w monoterapii w dawce 300 mg/dzień, badania opublikowane w języku angielskim w formie pełnych tekstów, dostępne dane dotyczące częstości występowania biegunki</p> <p><b>Źródło finansowania:</b> zadeklarowano brak konfliktu interesów</p>	<p>Do analizy włączono 13 badań (3 264 pacjentów), z czego 3 RCT III fazy, 7 RCT II fazy, 1 badanie z grupą kontrolną bez randomizacji oraz 2 badania jednoramienne. 2 z 13 prac przeprowadzono u pacjentów z RRT (Wells 2010 oraz Wells 2012). Częstość występowania biegunki ogółem i ciężkiej biegunki u pacjentów leczonych VAN wyniosła odpowiednio 52,1% (48,3; 55,8) i 5,6% (4,4; 76,7). U pacjentów z rakiem tarczycy wyniki te wynosiły 61% (51; 71) i 10% (7; 14) odpowiednio. Wykazano istotnie wyższe ryzyko biegunki ogółem u pacjentów stosujących VAN w dawce 300 mg/dzień względem grupy kontrolnej (RR=1,93 [1,75; 2,14], p&lt;0,001). Ryzyko ciężkiej biegunki było również istotnie statystycznie wyższe w grupie VAN (RR=3,19 [2,06; 4,94], p&lt; 0,001). Wczesne rozpoznanie i szybkie wdrożenie leczenia stanowią kluczowe czynniki zapobiegające konieczności zmniejszenia dawki, czasowego lub trwałego przerwania leczenia VAN, co pozwala zmaksymalizować korzyści terapeutyczne.</p>
Belum 2016 [20] (IA; 7/11)	Ocena ryzyka występowania reakcji skórnych ręka-stopa u pacjentów z nowotworem leczonych CAB	<p><b>Przeszukane bazy:</b> PubMed, Web of Science, ASCO</p> <p><b>Okres przeszukiwania:</b> do VII.2014 r.</p> <p><b>Synteza danych:</b> ilościowa</p> <p><b>Kryteria włączenia:</b> badania II i III fazy oceniające ryzyko reakcji skórnych ręka-stopa u pacjentów onkologicznych leczonych CAB</p> <p><b>Źródło finansowania:</b> opisano konflikt interesów</p>	<p>Do analizy włączono 8 badań na próbie łącznie 831 pacjentów (7 badań II fazy oraz 1 badanie III fazy), w tym jedno badanie RCT dotyczące leczenia RRT (Elisei 2013 - EXAM). Częstość występowania reakcji skórnych ręka-stopa ogółem i przypadków ciężkich (wysokiego stopnia) u pacjentów leczonych CAB wyniosła odpowiednio 35,3% (27,9; 43,6) i 9,5% (7,6; 11,7). Ryzyko tych reakcji skórnych było istotnie statystycznie wyższe w grupie CAB względem grupy kontrolnej (odpowiednio RR=27,3 [6,9; 108,3%], p&lt;0,001 i RR=28,1 [1,7; 457%], p&lt;0,02).</p>

# - typ pracy zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych (Tabela 57) oraz ocena przeglądu z zastosowaniem skali AMSTAR (Tabela 3; Tabela 65)

Tabela 3. Ocena przeglądów systematycznych uwzględnionych w analizie z zastosowaniem skali AMSTAR [1, 4] #

Pytanie	Lerch 2012	Rosen 2012	Zang 2012	Qi 2013	Cooper 2014	Klein Hesselink 2015	Zhu 2015	Huo 2016	Belum 2016
1. Czy przegląd (pytanie badawcze, kryteria włączenia) zaprojektowano <i>a priori</i> ?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
2. Czy selekcja badań oraz ekstrakcja danych zostały powielone (przeprowadzone przez co najmniej dwóch analityków pracujących niezależnie; konsensus przy rozbieżnościach)?	NIE	-	TAK	TAK	-	TAK	TAK	TAK	TAK
3. Czy wykonano kompleksowy przegląd dostępnej literatury (przeszukanie co najmniej dwóch baz elektronicznych; podanie źródeł i daty przeszukania oraz słów kluczowych / strategii wyszukiwania)?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE	TAK	TAK
4. Czy status publikacji (tj. szara literatura) był stosowany jako kryterium włączenia (przeszukanie niezależnie od typu publikacji; wskazanie czy wykluczone zostały publikacje z powodu np. typu/języka publikacji lub statusu publikacji)?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
5. Czy przedstawiono wykaz (listę) badań włączonych oraz badań wykluczonych?	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
6. Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK
7. Czy dokonano i przedstawiono ocenę jakości badań włączonych do przeglądu?	-	-	TAK	TAK	NIE	-	TAK	-	NIE
8. Czy jakość badań włączonych do przeglądu została odpowiednio wykorzystana przy formułowaniu wniosków z przeglądu?	TAK	NIE	NIE	-	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
9. Czy użyto właściwych metod w celu wykonania syntezy / metaanalizy wyników?	-	TAK	TAK	TAK	-	TAK	-	TAK	TAK
10. Czy oceniono prawdopodobieństwo tendencyjności publikacji ( <i>publication bias</i> )?	NIE	-	TAK	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
11. Czy uwzględniono / opisano konflikt interesów oraz źródła finansowania?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
<b>Ocena</b>	<b>6/11</b>	<b>6/11</b>	<b>9/11</b>	<b>9/11</b>	<b>4/11</b>	<b>7/11</b>	<b>6/11</b>	<b>7/11</b>	<b>7/11</b>

# - ocena w skali AMSTAR: TAK=1; NIE=0; (-) trudno powiedzieć / nie dotyczy (przyjęte w literaturze kryteria oceny: <5 pkt - przegląd o niskiej jakości, ≥5 i <9 pkt - przegląd o umiarkowanej jakości, ≥9 pkt - przegląd o wysokiej jakości)

## 7. Charakterystyka badań RCT uwzględnionych w analizie

### 7.1. Charakterystyka badania ZETA dla porównania wandetanib vs placebo

W ramach systematycznego przeszukania baz informacji medycznej odnaleziono jedno randomizowane badanie kliniczne (badanie ZETA), które umożliwiło ocenę skuteczności i bezpieczeństwa wandetanibu względem placebo w leczeniu pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy.

W tabeli poniżej (Tabela 4) przedstawiono szczegółową charakterystykę badania klinicznego ZETA, w tym również szczegółowe dane dotyczące charakterystyki populacji, która została włączona do badania.

Niniejszą analizę oparto przede wszystkim na wynikach badania ZETA opublikowanych w pracy Wells 2012 [21]. Uwzględniono również dodatkowe dane i wyniki dostępne w rejestrach badań klinicznych [22], Charakterystyce Produktu Leczniczego Caprelsa® [8] oraz w raporcie NICE z 2017 roku [23],

Do badania ZETA zakwalifikowano wstępnie 437 pacjentów, z czego do grup zrandomizowano 331 dorosłych pacjentów z RRT w wieku od 18 do 84 lat (średnia wieku: 52 lat). Główną przyczyną wykluczenia pacjentów na tym etapie badania było niespełnienie kryteriów włączenia do badania. Do grupy leczonej wandetanibem zrandomizowano 231 pacjentów, natomiast 100 pacjentów przydzielono losowo do grupy placebo i ta grupa chorych została włączona do analizy skuteczności (analiza ITT dla skuteczności). Wyjściowa charakterystyka populacji w obu porównywanych grupach była zbliżona. Większość pacjentów miała sporadyczną postać choroby oraz przerzuty, a także co najmniej dwa organy zajęte przez chorobę w chwili włączenia do badania.

Wandetanib w ramach badania podawano w dawce wyjściowej 300 mg/dzień raz dziennie doustnie, natomiast w przypadku wystąpienia toksyczności możliwe było zmniejszenie dawki leku do 200 mg/dzień, a w dalszej kolejności do 100 mg/dzień. Ocenianą interwencję otrzymało wszystkich 231 pacjentów przydzielonych do tej grupy, natomiast placebo podano ostatecznie 99 pacjentom (jeden pacjent zmarł przed rozpoczęciem terapii) i ta grupa chorych została włączona do analizy bezpieczeństwa (analiza mITT dla bezpieczeństwa – wszyscy pacjenci, którzy rozpoczęli terapię).

Mediana okresu obserwacji (*follow-up*) dla punktu odcięcia w dniu 31 lipca 2009 r. wynosiła 24 miesiące (główna analiza dla punktu końcowego – przeżycie wolne od progresji choroby). Końcowa analiza dla przeżycia całkowitego została zaplanowana, gdy wskaźnik zgonów zostanie osiągnięty na poziomie 50% (analizę tą przeprowadzono w punkcie odcięcia na dzień 7 września 2015 roku). Badanie

zaprojektowano w metodyce umożliwiającej wykazanie wyższości wandetanibu nad placebo (badanie typu *superiority*) w odniesieniu do czasu przeżycia bez progresji choroby (pierwszorzędowy punkt końcowy). Ocenę profilu bezpieczeństwa przeprowadzono natomiast dla fazy randomizowanej (mediana długości ekspozycji dla grupy leczonej wandetanibem wynosiła 90,1 tygodni, natomiast dla grupy placebo wynosiła 39,9 tygodni).

Odnalezione badanie to praca wieloośrodkowa i zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii zawartą w Wytycznych AOTMiT, poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (IIA). W badaniu nie opisano szczegółowo metody randomizacji, podwójnego zaślepienia ani metody ukrycia kodu alokacji. W badaniu ZETA wandetanib i placebo w fazie zaślepionej były podawane do czasu wystąpienia progresji choroby. W przypadku stwierdzenia progresji choroby pacjenci przechodzili do fazy otwartej badania (faza *open-label*), w której wszystkim pacjentom proponowano wandetanib do momentu spełniania jednego z kryteriów wykluczenia z badania lub zgonu pacjenta. W pracy przedstawiono również informacje dotyczące odsetka pacjentów, którzy przestali uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem na każdym etapie badania, dlatego w ocenie wiarygodności z wykorzystaniem skali Jadad jakość pracy oceniono na 3 punkty. Przepływ pacjentów oraz dokładne przyczyny przerwania terapii zaprezentowano na rysunku poniżej (Rysunek 2). Poniżej (Tabela 5) przedstawiono również szczegółową ocenę wiarygodności badania ZETA z zastosowaniem narzędzia Cochrane Collaboration.

Tabela 4. Charakterystyka badania ZETA

Badanie ZETA (Wells 2012) [21, 22, 23, 24, 25]			
Rodzaj badania: RCT, III fazy, wandetanib vs placebo (badanie typu <i>superiority</i> )			
Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania			
<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>dorośli (wiek &gt;18 lat)</li> <li>zmiana mierzalna (obecność co najmniej 1 mierzalnej zmiany) (konieczne potwierdzenie histopatologiczne, z wyj. osób z postacią dziedziczną i potwierdzoną mutacją RET)</li> <li>nieoperacyjny miejscowo zaawansowany lub rozsiały/przerzutowy rak rdzeniasty tarczycy</li> <li>postać dziedziczna lub sporadyczna raka</li> <li>stan sprawności wg WHO: 0-2</li> <li>stężenie kalcytoniny <math>\geq 500</math> pg/ml</li> </ul>		<p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>znaczące dysfunkcje układu sercowego, hematopoetycznego, wątroby lub nerek</li> <li>chemioterapia i/lub radioterapia w okresie 4 tyg. przed randomizacją (z wyj. radioterapii paliatywnej)</li> <li>duży zabieg chirurgiczny w okresie 4 tygodni przed randomizacją</li> <li>przerzuty do mózgu lub kompresja rdzenia kręgowego, chyba że leczone co najmniej na 4 tyg. przed podaniem pierwszej dawki leku badanego i stabilne bez leczenia sterydami przez 10 dni</li> <li>wcześniejsze leczenie wandetanibem</li> </ul>	
Metodyka badania			
Cel badania / hipoteza badawcza	Ocena czy VAN w porównaniu do PLC pozwala wydłużyć PFS w ocenie niezależnego badacza. Dodatkowo w badaniu oceniano wpływ VAN na m.in. odpowiedź na leczenie, przeżycie całkowite, czas trwania odpowiedzi, czas do nasilenia bólu, kontrolę choroby po 24 tyg. terapii oraz odpowiedź biochemiczną.		
Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja	Randomizacja w stosunku 2:1 (pacjenci przydzieleni do grup w okresie XII.2006-XI.2007) / brak opisu metody randomizacji / brak informacji o stratyfikacji		
Zaślepienie próby	Podwójne zaślepienie próby (brak opisu szczegółowego metody)		
Ukrycie kodu alokacji	brak danych		
Podtyp badania	IIA		
Ocena w skali Jadad	3/5		
Analiza wyników	<p><b>Skuteczność:</b> ITT, PP</p> <p><b>Bezpieczeństwo:</b> mITT (wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę VAN/PLC; z analizy wykluczono 1 pacjenta z grupy PLC, który zmarł przed rozpoczęciem leczenia)</p>		
% osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem	Patrz - Rysunek 2		
Miejsce badania	Międzynarodowe (23 kraje), wieloośrodkowe (63 ośrodki) Europa, Ameryka Północna, Ameryka Południowa, Azja, Australia		
Źródła finansowania badania/konflikt interesów	Badanie sponsorowane przez firmę AstraZeneca / Opisano szczegółowo występujący konflikt interesów: część autorów pobierała honoraria lub otrzymywała granty i/lub innego rodzaju wsparcie finansowe od firmy AstraZeneca, część autorów to pracownicy, osoby pełniące funkcje doradcze i/lub akcjonariusze firmy AstraZeneca		
Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniane punkty końcowe)	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), przeżycie całkowite (OS), obiektywna odpowiedź na leczenie, kontrola choroby, biochemiczne wskaźniki odpowiedzi na leczenie, czas trwania odpowiedzi na leczenie, czas do nasilenia bólu, jakość życia, profil bezpieczeństwa		
Charakterystyka populacji			
	wandetanib 300 mg/dzień	placebo	p
Liczba osób	231	100	ND
Wiek – średnia (zakres)	50,7 (18-83)	53,4 (26-84)	NS
Liczba (%) mężczyzn	134 (58)	56 (56)	NS

Badanie ZETA (Wells 2012) [21, 22, 23, 24, 25]			
Typ nowotworu – liczba (%) pacjentów: - dziedziczny - sporadyczny lub nieznan - zaawansowany miejscowo - rozsiały/przerzutowy	28 (12) 203 (88) 14 (6) 217 (94)	5 (5) 95 (95) 3 (3) 97 (97)	NS
Mutacja RET – liczba (%) pacjentów: wynik pozytywny wynik negatywny wynik nieznan	137 (59) 2 (1) 92 (40)	50 (50) 6 (6) 44 (44)	NS
Skala sprawności według WHO / ECOG – liczba (%) pacjentów: 0 1 2	154 (67) 67 (29) 10 (4)	58 (58) 38 (38) 4 (4)	NS
Liczba zajętych organów - liczba (%) pacjentów: 0 lub 1 ≥2	29 (13) 202 (87)	8 (8) 92 (92)	NS
Wcześniejsze terapie systemowe - liczba (%) pacjentów: 0 ≥1	141 (61) 90 (39)	58 (58) 42 (42)	NS
Charakterystyka procedur/schemat leczenia			
Interwencja	Wandetanib (Caprelsa <sup>®</sup> ) doustnie raz dziennie (tabletki) w dawce początkowej 300 mg/dzień (w przypadku wystąpienia toksyczności możliwa redukcja dawki do 200 mg/dzień, a w dalszej kolejności do 100 mg/dzień)		
Komparator	Placebo (tabletki, podawane raz dziennie)		
Okres obserwacji	Dla punktu odcięcia w dniu 31.07.2009 r. mediana okresu obserwacji ( <i>follow-up</i> ) wynosiła 24 miesiące (u 37% pacjentów doszło do progresji choroby; 15% pacjentów zmarło) i 139 pacjentów kontynuowało fazę zaślepioną (111 – VAN; 28 – PLC) Kończącą analizę dla OS zaplanowano, gdy zostanie osiągnięty 50% wskaźnik zgonów.		
Dodatkowe informacje/uwagi			
VAN i PLC podawane do czasu wystąpienia progresji choroby. W przypadku stwierdzenia progresji choroby pacjenci przechodzili do fazy otwartej badania (faza <i>open-label</i> ), w której wszystkim pacjentom proponowano VAN do momentu spełnienia jednego z kryteriów wykluczenia z badania lub zgonu pacjenta. Nr badania w rejestrze badań klinicznych ClinicalTrials.gov: NCT00410761			



Rysunek 2. Badanie ZETA – pacjenci biorący udział w poszczególnych fazach badania (na dzień 31.07.2009 r.) [21]

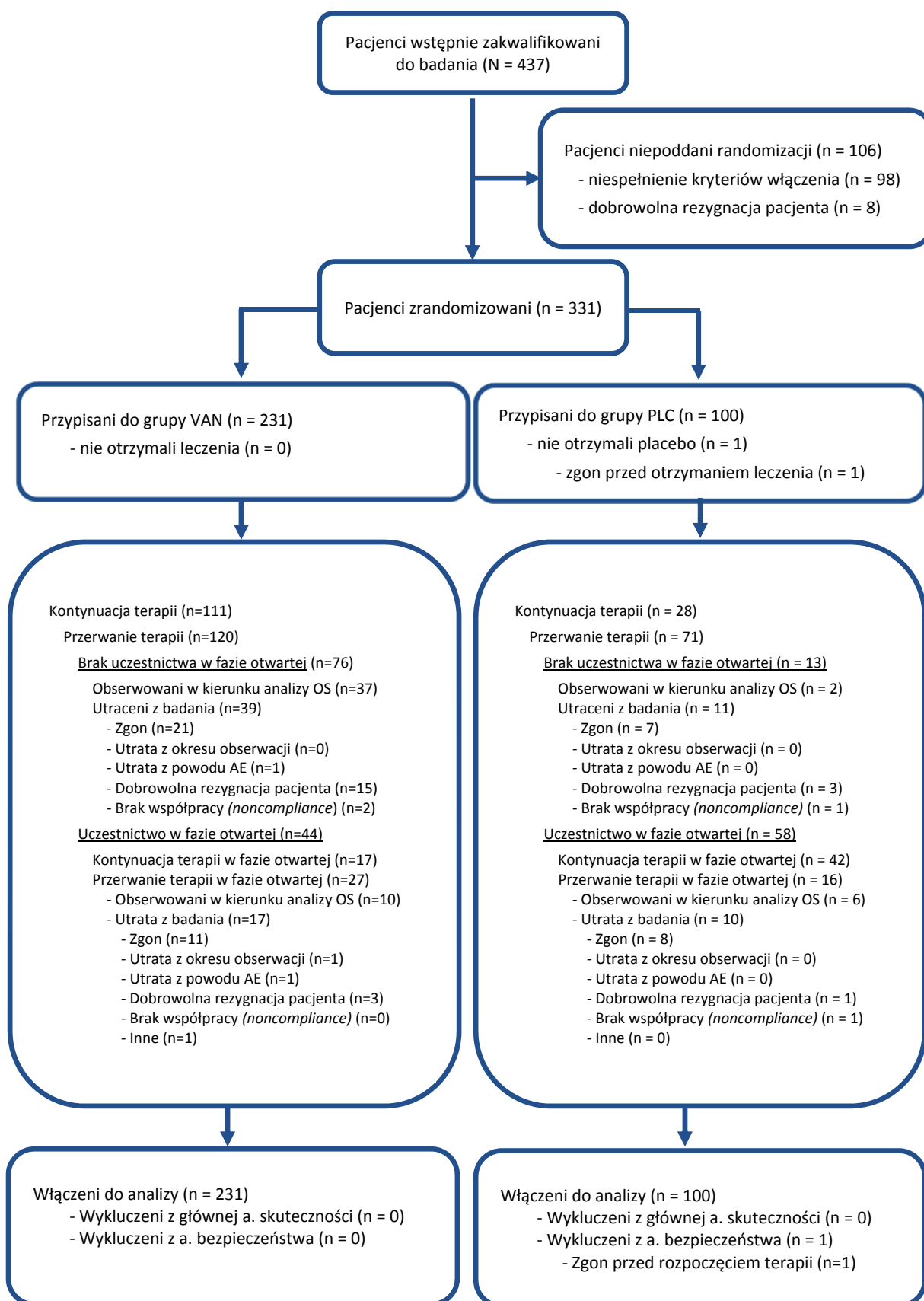


Tabela 5. Ocena badania ZETA za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration

Rodzaj błędu	Ryzyko (niskie/wysokie/niejasne)
<p>błąd selekcji wynikający z nieprawidłowo przeprowadzonego procesu randomizacji lub z zastosowania niewystarczających metod chroniących przed wpływem badaczy na proces alokacji uczestników do poszczególnych grup / randomizacja i ukrycie kodu alokacji</p>	<p style="text-align: center;"><b>Niejasne</b></p> <p>Pacjenci zrekrutowani do badania byli losowo przydzielani (zrandomizowani) w stosunku 2:1 do grupy wandetanibu oraz placebo.</p> <p>W dostępnym protokole badania (dostęp przez bazę <i>ClinicalTrials.gov</i>) oraz dostępnych publikacjach brak szczegółowych danych dotyczących metody randomizacji. W ramach analizy NICE dotarła do dokumentu, w którym randomizację opisano następująco: <i>“The biostatistics group within AstraZeneca was responsible for generating the randomization scheme. The randomization scheme was produced by a computer software program that incorporated a standard procedure for generating random numbers. The specific methods used to assign subjects to treatment groups are described in Section 5.2.1 of the Clinical Study Protocol”</i> (grupa biostatystyczna firmy AstraZeneca była odpowiedzialna za wygenerowanie schematu randomizacji. Schemat randomizacji został opracowany przez program komputerowy, który zawierał standardową procedurę generowania liczb losowych. Konkretnie metody stosowane do przypisania pacjentów do grup terapeutycznych opisano w punkcie 5.2.1 Protokołu badania klinicznego).</p> <p>Na tej podstawie ocenia się, że najprawdopodobniej niezależna randomizacja nie została przeprowadzona.</p>
<p>błąd wykonania związany z wiedzą osób związanych z badaniem na temat interwencji, jakie otrzymali poszczególni uczestnicy badania / zaślepienie pacjentów i personelu medycznego</p>	<p style="text-align: center;"><b>Umiarkowane do wysokiego</b></p> <p>Badanie opisane jako podwójnie zaślepienie, jednak brak opisu metody podwójnego zaślepienia.</p> <p>W opublikowanym protokole badania pojawia się jedynie sformułowanie <i>“placebo to match vandetanib”</i> (placebo odpowiadające wandetanibowi). Wiele analizowanych w badaniu punktów końcowych (np. OS, AE) mogło zostać zakłóconych poprzez włączenie wyników z fazy badania <i>open-label</i>.</p> <p>Badacz miał możliwość przeniesienia każdego pacjenta w fazę otwartą badania niezależnie czy wystąpiła czy nie wystąpiła progresja choroby.</p> <p>Po progresji choroby pacjenci przerywali leczenie w ramach fazy badania przebiegającej z zaślepieniem, a następnie byli „odsłepiani” i uzyskali możliwość rozpoczęcia leczenia w fazie otwartej badania wandetanibem w dawce 300 mg (lub zmniejszoną dawkę leku w razie potrzeby) lub byli jedynie obserwowani w celu uzyskania wyników dotyczących przeżycia.</p> <p>Po zatwierdzeniu poprawki nr 6 do protokołu (dokonanej w wyniku analizy danych, a nie przed tą analizą), badacze mieli możliwość „odsłepienia” każdej z osób pozostających w fazie badania z randomizacją, niezależnie od tego, czy wystąpiła progresja choroby czy też nie.</p>
<p>błąd detekcji związany z wiedzą osób oceniających punkty końcowe na temat przydziału pacjentów do poszczególnych interwencji / zaślepienie osób przeprowadzających ocenę</p>	<p style="text-align: center;"><b>Umiarkowane</b></p> <p>Odpowiedź na leczenie była oceniana przez badacza za pomocą <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors v1.0 (RECIST)</i>. Odpowiedzi na leczenie były potwierdzane oddzielnie przez centralny zespół badawczy i przeprowadzane w odstępie co najmniej 4 tygodni. Ocena dokonywana przez centralny zespół badawczy była uwzględniana w głównej analizie wyników.</p> <p>Dostępne dokumenty nie wskazują, czy zatwierdzający wyniki niezależny centralny zespół badawczy był zaślepiony. W analizie NICE dotarło do dokumentu, w którym stwierdzono <i>“based on an independent, blinded central review”</i> (w oparciu o ocenę niezależnego, zaślepionego centralnego zespołu badawczego). Ta informacja nie została przedstawiona w publikacjach, protokołach badania ani dostępnych CSR’ach.</p> <p>W dostępnym CSR wskazano, że wykorzystane w badaniu kryteria RECIST zostały zmodyfikowane. Modyfikacja ta została opisana w nieopublikowanym CSR. Modyfikacja opierała się na <i>„particular radiographic characteristics, hypodense lesions, and calcified lesions”</i> - szczególnej charakterystyce radiograficznej, zmianach hipodensyjnych i zwapnień.</p> <p>Wiele punktów końcowych mogło zostać potencjalnie zakłóconych przez uwzględnienie w analizie danych po przejściu do fazy otwartej badania (np. OS, ORR, AE).</p>
<p>błąd utraty wynikający z liczby niekompletnych wyników końcowych, natury (rodzaju) lub przedstawiania niekompletnych wyników końcowych</p>	<p style="text-align: center;"><b>Niskie</b></p> <p>Stosunkowo dużo pacjentów przerwało leczenie przed zakończeniem badania. W analizie przyjęto, że wystąpiła progresja choroby na dzień odcięcia.</p> <p>Analizy dla PFS i OS przeprowadzono za pomocą testu log-rank w populacji ITT. U pacjentów, u których nie wystąpiła progresja lub zmarli w okresie analizy, obserwacja była przerywana (punkt odcięcia) w momencie przeprowadzenia dla nich ostatniej oceny według skali RECIST. Jeśli u pacjenta nie wystąpiła progresja zgodnie z oceną dokonywaną centralnie, gdy pacjent zaczął otrzymywać leczenie w fazie otwartej badania, oceny w fazie otwartej zostały włączone do obliczeń dla tych punktów końcowych.</p>

Rodzaj błędu	Ryzyko (niskie/wysokie/niejasne)
błąd raportowania związany z wybiórczym przedstawianiem wyników końcowych	<p style="text-align: center;"><b>Umiarkowane</b></p> <p>Wszystkie punkty końcowe wymienione w protokole zostały przedstawione w publikacji lub w CSR, z wyjątkiem wyników w skali FACT-G oceniającej jakość życia, który to punkt końcowy nie był wymieniony w protokołach badania i został przedstawiony w nieopublikowanym CSR (brak danych liczbowych, jedynie podsumowanie). Czas do nasilenia objawów bólu został wymieniony w protokole, ale wyniki pojawiają się tylko w publikowanych i nieopublikowanych CSR'ach.</p>
inne błędy systematyczne, wcześniej nieuwzględnione (np. stosowanie leczenia wspomagającego w jednej z grup)	<p style="text-align: center;"><b>Umiarkowane</b></p> <p>Wiele zadeklarowanych konfliktów interesów wśród autorów. Główny badacz we współpracy ze sponsorem badania, AstraZeneca, zaprojektował badanie kliniczne. Sponsor udzielił finansowania i wsparcia organizacyjnego, zebrał i zarządzał danymi oraz przeprowadził analizę statystyczną. Czas podwojenia stężenia kalcytoniny i antygenu rakowo-łagodowego uznano za czynnik zakłócający.</p>

## 7.2. Charakterystyka badania EXAM dla porównania kabozantynib vs placebo

W ramach systematycznego przeszukania baz informacji medycznej odnaleziono jedno randomizowane badanie kliniczne (badanie EXAM), które umożliwiło ocenę skuteczności i bezpieczeństwa kabozantynibu względem placebo w leczeniu pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy.

W tabeli poniżej (Tabela 6) przedstawiono szczegółową charakterystykę badania klinicznego EXAM, w tym również szczegółowe dane dotyczące charakterystyki populacji, która została włączona do badania.

Niniejszą analizę oparto przede wszystkim na wynikach badania EXAM opublikowanych w pracy Elisei 2013 [26]. Uwzględniono również dodatkowe dane i wyniki dostępne w rejestrach badań klinicznych [27], publikacji Sherman 2016 [28], Charakterystyce Produktu Leczniczego Cometriq® [9] oraz w raporcie NICE z 2017 roku [23], a także wyniki końcowej analizy przeżycia oraz dane dotyczące oceny profilu bezpieczeństwa w badaniu EXAM (najdłuższy okres obserwacji) przedstawione w pracy Schlumberger 2017 [29].

Do badania EXAM zakwalifikowano wstępnie 548 pacjentów, z czego do grup zrandomizowano 330 dorosłych pacjentów z RRT w wieku od 20 do 86 lat (mediana wieku: 55 lat). Główną przyczyną wykluczenia pacjentów na tym etapie badania było niespełnienie kryteriów włączenia do badania. Do grupy leczonej kabozantynibem zrandomizowano 219 pacjentów, natomiast 111 pacjentów przydzielono losowo do grupy placebo i ta grupa chorych została włączona do analizy skuteczności (analiza ITT dla skuteczności). Wyjściowa charakterystyka populacji w obu porównywanych grupach była zbliżona. Większość pacjentów miała sporadyczną postać choroby oraz przerzuty, a także co najmniej dwa organy zajęte przez chorobę w chwili włączenia do badania.

Kabozantynib w ramach badania podawano w dawce wyjściowej 140 mg/dzień raz dziennie doustnie. Leczenie było stosowane do wystąpienia toksyczności leku lub progresji choroby (w przypadku wystąpienia toksyczności możliwa była redukcja dawki do minimum 60 mg/dzień). Ocenianą interwencją otrzymało ostatecznie 214 pacjentów przydzielonych do tej grupy (5 chorych nie otrzymało ani jednej dawki leku i zostało wykluczonych z analizy bezpieczeństwa; w pracy nie podano informacji o przyczynie nierozpoczęcia leczenia przez tych chorych), natomiast placebo podano ostatecznie 109 pacjentom (dwóch chorych nie otrzymało ani jednej dawki i zostało wykluczonych z analizy bezpieczeństwa; również w tym przypadku w pracy nie podano informacji o przyczynie nierozpoczęcia leczenia przez tych chorych) i ta grupa chorych została włączona do analizy bezpieczeństwa (analiza mITT dla bezpieczeństwa – wszyscy pacjenci, którzy rozpoczęli terapię).

Mediana i zakres okresu obserwacji (*follow-up*) wynosiły odpowiednio 13,9 (3,6-32,5) miesięcy. Analizy przeprowadzono dla punktu odcięcia w dniu 15 czerwca 2011 r., z wyjątkiem analizy dla przeżycia wolnego od progresji choroby, dla której punkt odcięcia ustalono na dzień 6 kwietnia 2011 roku oraz analizy przeżycia całkowitego – analiza odpowiednio na dzień 28 sierpnia 2014 roku. Badanie zaprojektowano w metodyce umożliwiającej wykazanie wyższości kabozantynibu nad placebo (badanie typu *superiority*) w odniesieniu do czasu przeżycia bez progresji choroby (pierwszorzędowy punkt końcowy). Ocenę profilu bezpieczeństwa przedstawiono głównie dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji badania EXAM (mediana długości ekspozycji na kabozantynib wynosiła 10,8 miesięcy, natomiast dla grupy placebo wynosiła odpowiednio 3,4 miesiąca).

Odnalezione badanie to praca wieloośrodkowa i zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii zawartą w Wytycznych AOTMiT, poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (IIA). W badaniu nie opisano szczegółowo metody randomizacji, podwójnego zaślepienia ani metody ukrycia kodu alokacji. W badaniu EXAM nie zakładano przejścia pacjentów do grupy leczonej aktywnie i próba została otwarta (odsłepiona) po przeprowadzeniu analizy dla przeżycia wolnego od progresji choroby oraz wstępnej analizy (interim) dla przeżycia całkowitego. W pracy przedstawiono również informacje dotyczące odsetka pacjentów, którzy przestali uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem na każdym etapie badania, dlatego w ocenie wiarygodności z wykorzystaniem skali Jadad jakość pracy oceniono na 3 punkty. Przebieg pacjentów oraz dokładne przyczyny przerwania terapii zaprezentowano na rysunku poniżej (Rysunek 2). Poniżej (Tabela 5) przedstawiono również szczegółową ocenę wiarygodności badania EXAM z zastosowaniem narzędzia Cochrane Collaboration.

Tabela 6. Charakterystyka badania EXAM

Badanie EXAM (Elisei 2013) [23, 26, 27, 28, 29, 30]	
Rodzaj badania: RCT, III fazy, kabozantynib vs placebo (badanie typu superiority)	
Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	
<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>dorośli (wiek <math>\geq 18</math> lat)</li> <li>histologicznie potwierdzony nieoperacyjny, miejscowo zaawansowany lub rozsiały/przerzutowy RRT</li> <li>choroba mierzalna lub niemierzalna według zmodyfikowanych kryteriów RECIST</li> <li>wynik ECOG (<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>): 0-2</li> <li>radiograficznie potwierdzona progresja choroby według zmodyfikowanych kryteriów RECIST w badaniu przeprowadzonym przy kwalifikacji do badania w porównaniu do wyniku uzyskanego w okresie wcześniejszych 14 miesięcy (u 89,4% pacjentów progresja choroby została potwierdzona przez niezależny zespół badawczy, w pozostałych przypadkach przez badaczy zaangażowanych w badaniu klinicznym)</li> <li>prawidłowe funkcje organów oraz szpiku kostnego: liczba neutrofilii <math>\geq 1500/\text{mm}^3</math>, płytki krwi <math>\geq 100 \text{ tys.}/\text{mm}^3</math>, poziom hemoglobiny <math>\geq 9 \text{ g/dl}</math>, bilirubiny <math>\leq 1,5 \times</math> górna granica normy, kreatyniny w osoczu <math>\leq 1,5 \text{ mg/dl}</math>, aminotransferazy alaninowej (ALT) i asparaginianowej (AST) <math>\leq 2,5 \times</math> górna granica normy</li> </ul>	<p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>systemowa terapia przeciwnowotworowa w okresie 4 tygodni przed włączeniem do badania (6 tyg. w przypadku terapii z nitrozomocznikiem i mitomycyną C)</li> <li>przebyte naświetlanie <math>\geq 25\%</math> szpiku kostnego</li> <li>wcześniejsza terapia kabozantynibem</li> <li>terapia innymi lekami będącymi w trakcie badań klinicznych w okresie 4 tygodni przed randomizacją</li> <li>nielezione lub objawowe przerzuty do mózgu lub kompresja rdzenia kręgowego albo inne choroby nowotworowe (z wykluczeniem raka skóry poza czerniakiem, raka in-situ szyjki macicy lub innej choroby nowotworowej zdiagnozowanej od co najmniej 2 lat), wyjątek: przebycie na <math>\geq 4</math> tygodnie przed randomizacją radioterapii oraz uzyskanie stabilizacji bez stosowania sterydów oraz leków przeciwdrgawkowych na <math>\geq 10</math> dni przed randomizacją</li> <li>krwawe wymioty lub krwioplucie w wywiadzie o objętości <math>&gt; 2,5 \text{ ml}</math> krwi</li> <li>stosunek białka w moczu do kreatyniny <math>\geq 1</math></li> <li>inne poważne choroby / dysfunkcje układu sercowego, hematopoetycznego, wątroby lub nerek (np. nadciśnienie pomimo prawidłowego leczenia)</li> <li>niezagojone rany po wcześniejszych interwencjach chirurgicznych</li> <li>istotne zaburzenia pracy serca, hematopoetyczne, wątroby lub nerek</li> <li>brak ograniczeń w stosunku do wcześniejszych terapii w tym TKI</li> </ul>
Metodyka badania	
<b>Cel badania / hipoteza badawcza</b>	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa kabozantynibu względem placebo w terapii pacjentów z przerzutowym RRT i radiologicznie udokumentowaną progresją choroby
<b>Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja</b>	Randomizacja w stosunku 2:1 / brak opisu metody randomizacji / stratyfikacja ze względu na wiek ( $\leq 65$ lat, $> 65$ lat) oraz wcześniejszą terapię TKI (tak, nie)
<b>Zaślepienie próby</b>	Podwójne zaślepienie próby (brak opisu szczegółowego metody)
<b>Ukrycie kodu alokacji</b>	brak danych
<b>Podtyp badania</b>	IIA
<b>Ocena w skali Jadad</b>	3
<b>Analiza wyników</b>	<b>Skuteczność:</b> ITT, PP <b>Bezpieczeństwo:</b> mITT (wszyscy pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku)
<b>% osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem</b>	Patrz - Rysunek 3
<b>Miejsce badania</b>	Międzynarodowe (23 kraje), wieloośrodkowe (114 ośrodków) Europa, Ameryka Północna, Ameryka Południowa, Azja
<b>Źródła finansowania badania/konflikt interesów</b>	Badanie sponsorowane przez firmę Exelixis / Opisano szczegółowo występujący konflikt interesów: część autorów pobierała honoraria lub otrzymywała granty i/lub innego rodzaju wsparcie finansowe od firmy Exelixis, część autorów to pracownicy, osoby pełniące funkcje doradcze i/lub akcjonariusze firmy Exelixis
<b>Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniane punkty końcowe)</b>	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), przeżycie całkowite (OS), obiektywna odpowiedź na leczenie, rozmiar zmian nowotworowych, kontrola choroby, biochemiczne wskaźniki odpowiedzi na leczenie, jakość życia, profil bezpieczeństwa

Badanie EXAM (Elisei 2013) [23, 26, 27, 28, 29, 30]			
Charakterystyka populacji			
	kabozantynib 140 mg / dzień	placebo	p
Liczba osób	219	111	ND
Wiek – mediana (zakres)	55,0 (20-86)	55,0 (21-79)	NS
Liczba (%) mężczyzn	151 (69)	70 (63)	NS
Typ nowotworu – liczba (%) pacjentów: - dziedziczny - sporadyczny -nieznany	12 (6) 191 (87) 16 (7)	8 (7) 94 (85) 9 (8)	NS
Mutacja RET – liczba (%) pacjentów: wynik pozytywny wynik negatywny wynik nieznany	101 (46) 31 (14) 87 (40)	58 (52) 10 (9) 43 (39)	NS
Mutacja RET M918T – liczba (%) pacjentów: wynik pozytywny wynik negatywny wynik nieznany	75 (34) 67 (31) 77 (35)	43 (39) 30 (27) 38 (34)	NS
Skala sprawności według WHO / ECOG – liczba (%) pacjentów: 0 1-2	123 (56) 95 (43)	56 (50) 55 (49)	NS
Liczba zajętych organów - liczba (%) pacjentów: 0 - 1 ≥2	28 (13) 191 (87)	15 (13) 96 (86)	NS
Pacjenci wcześniej leczeni systemowo - liczba (%)	81 (37)	47 (42)	NS
Pacjenci leczeni wcześniej ≥2 terapiami systemowymi - liczba (%)	52 (24)	31 (28)	NS
Pacjenci leczeni wcześniej przeciwnowotworowo – liczba (%)	85 (39)	48 (43)	NS
Pacjenci leczeni wcześniej TKI – liczba (%): Tak: -wandetanib -sorafenib -motesanib -sunitinib Nie Brak danych	44 (20) 25 (11) 11 (5) 7 (3) 6 (3) 171 (78) 4 (2)	24 (22) 9 (8) 8 (7) 2 (2) 3 (3) 86 (77) 1 (1)	NS
Charakterystyka procedur/schemat leczenia			
Interwencja	Kabozantynib (Cometriq®) doustnie raz dziennie, kapsułki, w dawce początkowej 140 mg/dzień. Leczenie stosowane do wystąpienia toksyczności leku lub progresji choroby wg mRECIST v1.0 (w przypadku wystąpienia toksyczności możliwa redukcja dawki do minimum 60 mg/dzień)		
Komparator	Placebo (kapsułki podawane raz dziennie doustnie) / w badaniu nie zakładano przejścia do grupy leczonej aktywnie; próba odślepiona po przeprowadzeniu analizy dla PFS oraz wstępnej analizy ( <i>interim</i> ) dla OS		
Okres obserwacji	13,9 (3,6-32,5) miesięcy (mediana i zakres okresu <i>follow-up</i> ) (pacjenci randomizowani w okresie od 09.2008 r. do 02.2011 r.; punkt odcięcia dla analiz w dniu 15.06.2011 r., z wyj. analizy dla PFS, dla której punkt odcięcia ustalono na 6.04.2011 r. oraz analizy dla OS, dla której punkt odcięcia ustalono na 28.08.2014 r.)		
Dodatkowe informacje/uwagi			
Nr badania w rejestrze badań klinicznych ClinicalTrials.gov: NCT00704730			

Rysunek 3. Badanie EXAM – pacjenci biorący udział w poszczególnych fazach badania (na dzień 15.06.2011 r.) [26]

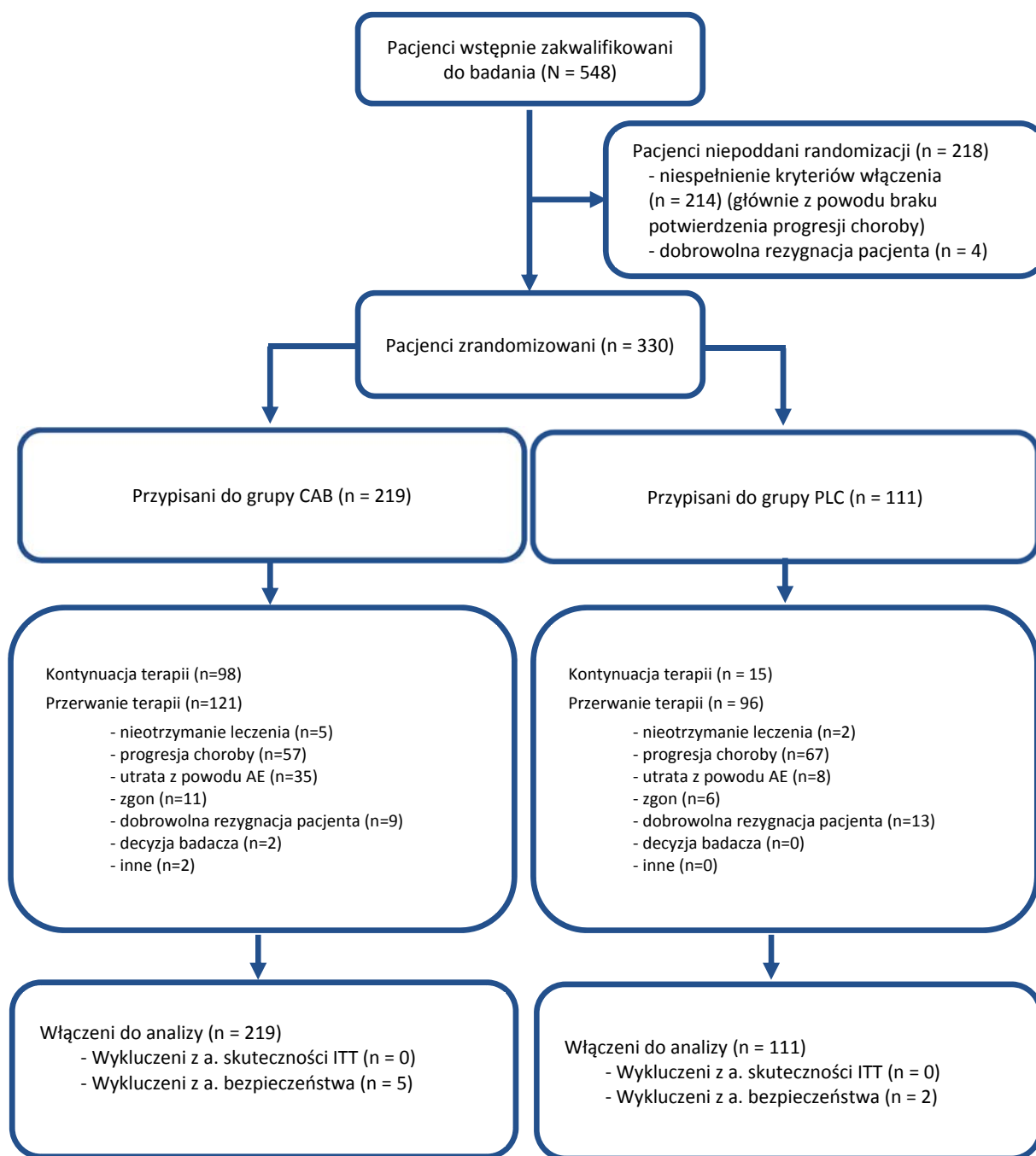




Tabela 7. Ocena badania EXAM za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration

Rodzaj błędu	Ryzyko (niskie/wysokie/niejasne)
błąd selekcji wynikający z nieprawidłowo przeprowadzonego procesu randomizacji lub z zastosowania niewystarczających metod chroniących przed wpływem badaczy na proces alokacji uczestników do poszczególnych grup / randomizacja i ukrycie kodu alokacji	<p style="text-align: center;"><b>Niejasne</b></p> <p>Pacjenci zrekrutowani do badania byli losowo przydzielani (zrandomizowani) w stosunku 2:1 do grupy kabozantynibu oraz placebo do fazy podwójnie zaślepionej ze stratyfikacją ze względu na wiek (&lt;65 lat / &gt;65 lat) oraz wcześniejsze leczenie TKI (tak / nie).</p> <p>W dostępnym protokole badania (dostęp przez bazę <i>ClinicalTrials.gov</i>) oraz dostępnych publikacjach brak opisanej metody randomizacji.</p>
błąd wykonania związany z wiedzą osób związanych z badaniem na temat interwencji, jakie otrzymali poszczególni uczestnicy badania / zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	<p style="text-align: center;"><b>Niskie</b></p> <p>Brak opisu metody podwójnego zaślepienia w dostępnych publikacjach. W ramach analizy NICE uzyskała dostęp do danych CSR, gdzie przedstawiono, kto i w jaki sposób został zaślepiony.</p>
błąd detekcji związany z wiedzą osób oceniających punkty końcowe na temat przydziału pacjentów do poszczególnych interwencji / zaślepienie osób przeprowadzających ocenę	<p style="text-align: center;"><b>Niskie</b></p> <p>Główny punkt końcowy badania (PFS) był oceniany przez zaślepiony niezależny zespół badawczy, który oceniał stopień odpowiedzi na leczenie i/lub progresji.</p>
błąd utraty wynikający z liczby niekompletnych wyników końcowych, natury (rodzaju) lub przedstawiania niekompletnych wyników końcowych	<p style="text-align: center;"><b>Niskie</b></p> <p>Wielu pacjentów przerwało leczenie przed zakończeniem badania, ale przyjęto założenie, że wystąpiła progresja choroby od momentu utraty pacjentów z badania.</p> <p>Podstawowa analiza dla PFS była oparta na analizie zdarzeń i obejmowała wszystkich pacjentów losowo przydzielonych do grup (tj. populacja ITT). U wszystkich pacjentów, z wyjątkiem pierwszych 138, u których wystąpiła progresja, obserwacja została przerwana w zakresie analizy PFS w punkcie odcięcia.</p>
błąd raportowania związany z wybiórczym przedstawianiem wyników końcowych	<p style="text-align: center;"><b>Umiarkowane</b></p> <p>Wszystkie główne punkty końcowe pierwszo- i drugorzędowe zostały przedstawione w dostępnych publikacjach, ale część z punktów końcowych wymienionych w protokole została opisana jedynie w nieopublikowanym CSR. Chodzi tu o takie punkty końcowe jak: ocena dysfagii w skali MDASI, ocena w skali sprawności ECOG oraz terapie towarzyszące.</p>
inne błędy systematyczne, wcześniej nieuwzględnione (np. stosowanie leczenia wspomagającego w jednej z grup)	<p style="text-align: center;"><b>Umiarkowane</b></p> <p>Wiele zadeklarowanych konfliktów interesów wśród autorów.</p> <p>Odnotowano różnice pomiędzy porównywanymi grupami w zakresie czynników prognostycznych takich jak kalcytonina i CEA, aczkolwiek w publikacji stwierdzono, że wartości wyjściowe dla tych wskaźników nie różniły się w zasadniczy sposób. Czas podwojenia stężenia kalcytoniny i antygenu rakowo-płodowego uznano za czynnik zakłócający.</p>

## 8. Porównanie bezpośrednio wandetanib vs placebo

### 8.1. Ocena skuteczności

#### 8.1.1. Przeżycie wolne od progresji choroby

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) oceniane przez niezależną komisję (ocena centralna przez niezależnych badaczy) było pierwszorzędowym punktem końcowym badania ZETA. PFS zostało zdefiniowane jako czas od momentu randomizacji do wystąpienia obiektywnej progresji choroby lub zgonu (z jakiegokolwiek przyczyny w przypadku braku progresji w okresie do 3 miesięcy od ostatniej oceny odpowiedzi na leczenie według kryteriów RECIST - *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*). Ocena odpowiedzi na leczenie według kryteriów RECIST była przeprowadzana co 12 tygodni i potwierdzana centralnie przez niezależnych badaczy w okresie do 4 tygodni od pierwotnej oceny. Dane pacjentów, u których progresja nie wystąpiła lub nie żyli w chwili przeprowadzania analizy, były cenzorowane na dzień ostatniej oceny przeprowadzonej według kryteriów RECIST. Analizę PFS przeprowadzono w okresie obserwacji o medianie 24 miesięcy, przy dacie odcięcia danych na dzień 31 lipca 2009 roku. Wyniki analizy dla PFS przedstawiono zarówno dla populacji ITT (wszyscy pacjenci przydzieleni losowo do grup), jak również populacji PP, w której nie uwzględniono danych pacjentów, w przypadku których doszło do naruszenia protokołu badania. Wyniki analizy zaprezentowano dla całego okresu badania (obejmującego fazę randomizowaną oraz otwartą badania), jak również wyłącznie dla randomizowanej fazy badania. Wyniki głównej analizy oparto na modelu log-rank. Autorzy przedstawili ponadto wyniki dla PFS uzyskane z zastosowaniem modelu Cox'a, który uwzględniał wpływ na wynik leczenia czynników związanych z charakterystyką porównywanych grup, takich jak status mutacji RET, postać kliniczną RRT (dziedziczna, sporadyczna), czy też odpowiedź na wcześniejsze leczenie. Przeprowadzono również analizę opartą na modelu Whitehead'a, który uwzględniał częstość przeprowadzania ocen w porównywanych grupach. Wyniki uzyskane przy wykorzystaniu tych modeli były podobne do wyników analizy głównej (Tabela 8).


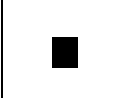



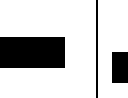
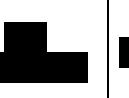

W analizie głównej (wykonanej centralnie przez niezależnych badaczy, dla populacji ITT) wykazano istotne statystycznie wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby u pacjentów otrzymujących wandetanib w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo ( $p < 0,001$ ). Mediany PFS wyniosły odpowiednio 30,5 miesięcy (wynik przewidywany w oparciu o model Weibull'a, mediana PFS nie została osiągnięta w punkcie odcięcia analizy) w grupie wandetanibu oraz 19,3 miesiąca w grupie placebo. Hazard względny (HR) dla tego porównania wskazywał na 54% zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub zgonu w przypadku stosowania wandetanibu względem placebo (HR = 0,46 [0,31; 0,69]) w analizowanym okresie czasu (Tabela 8).

Dodatkowo w badaniu ZETA przeprowadzono analizę wrażliwości, oceniając wpływ różnych czynników na uzyskany wynik w zakresie PFS. W głównej analizie uwzględniono wyniki uzyskane zarówno w fazie randomizowanej badania, jak również w fazie otwartej (*open-label*). Łącznie 51 pacjentów przyjmowało wandetanib w fazie otwartej badania przed potwierdzeniem progresji przez niezależnych badaczy z ośrodka centralnego (23 pacjentów z grupy wandetanibu i 28 pacjentów z grupy placebo). Po wykluczeniu z analizy wyników dla tych pacjentów również wykazano istotnie statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia progresji choroby w grupie leczonej wandetanibem względem grupy placebo. Przy czym należy zauważyć, że redukcja ryzyka była znacznie wyższa niż w przypadku głównej analizy. Wykazano, że wandetanib w porównaniu z placebo zmniejsza ryzyko progresji choroby o 73% (HR=0,27 [0,18; 0,41]). Było to spowodowane uwzględnieniem w analizie głównej wyników pacjentów z grupy placebo, którzy w fazie otwartej badania otrzymali wandetanib, uzyskując odpowiedź na leczenie (u 12 z 28 pacjentów z grupy placebo stwierdzono odpowiedź na leczenie po przejściu w fazie otwartej badania na terapię wandetanibem).

Wynik uzyskany przez badaczy w ośrodku dla populacji ITT był zbliżony do tego osiągniętego w głównej analizie. Mediany PFS wyniosły 22,3 miesiący vs 8,3 miesiący odpowiednio w grupie wandetanibu i placebo, natomiast hazard względny wyniósł 0,40 [0,27; 0,58]. Wyniki uzyskane dla populacji zgodnej z protokołem badania (PP) również potwierdzają wynik głównej analizy ITT (HR=0,45 [0,30; 0,68]).

(Tabela 8).

Tabela 8. Przeżycie wolne od progresji choroby dla porównania VAN vs PLC

Analiza	Mediana okresu obserwacji	Mediana PFS		Liczba zdarzeń / pacjentów		HR [95% CI]	Wartość p
		wandetanib	placebo	wandetanib	placebo		
<b>Analiza główna</b>							
ITT – ocena centralna przez niezależnych badaczy	24 mies.	nie osiągnięto (30,5 mies.*)	19,3 mies.	73/231	51/100	0,46 [0,31; 0,69]	0,0001
<b>Analiza wrażliwości</b>							
ITT - ocena centralna z wyłączeniem fazy otwartej badania	bd	nie osiągnięto (32,4 mies*)	16,4 mies.	64/231	59/100	0,27 [0,18; 0,41]	<0,001
ITT – ocena badaczy w ośrodku	24 mies.	22,3 mies.	8,3 mies.	101/231	62/100	0,40 [0,27; 0,58]	<0,001
							

Analiza	Mediana okresu obserwacji	Mediana PFS		Liczba zdarzeń / pacjentów		HR [95% CI]	Wartość p
		wandetanib	placebo	wandetanib	placebo		
PP – ocena centralna przez niezależnych badaczy	24 mies.	bd	bd	71/215	48/91	0,45 [0,30; 0,68]	<0,001
ITT (model Cox'a) – ocena centralna przez niezależnych badaczy	24 mies.	bd	bd	73/231	51/100	0,46 [0,32; 0,68]	<0,001
ITT (model Whitehead'a) – ocena centralna przez niezależnych badaczy	24 mies.	bd	bd	73/231	51/100	0,51 [0,35; 0,72]	<0,001

\* - przewidywana mediana PFS w oparciu o modelowanie Weibull'a

# - różnica pomiędzy wyliczoną wartością HR w analizie post-hoc a wskazaną powyżej (analiza ITT – ocena badaczy w ośrodku) wynika najprawdopodobniej z zastosowania odmiennych modeli (np. Cox'a i Whitehead'a)

W badaniu Wells 2012 przedstawiono również wynik analizy wrażliwości dla PFS ze względu na płeć, rasę, ocenę sprawności według WHO, obecność mutacji RET i mutacji M918T, typ i stopień zaawansowania nowotworu oraz liczbę wcześniejszych terapii, a także odpowiedź na wcześniejsze terapie (wyniki dla HR przedstawiono jedynie w formie graficznej; w ramach niniejszej analizy odczytano wartości z wykresów). Dodatkowo w raporcie NICE przedstawiono wyniki dla PFS, uwzględniając podział pacjentów ze względu na wyjściowy poziom kalcytoniny i CEA. W podgrupach, dla których możliwe było obliczenie HR, wartość ta nie przekraczała 1, co wskazuje na korzystny wpływ zastosowania wandetanibu w porównaniu do placebo w odniesieniu do wydłużenia PFS. W większości przypadków wykazano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub zgonu w przypadku zastosowania wandetanibu w porównaniu do placebo. W podgrupach, dla których nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami, na ogół daje się zauważyć bardzo niską liczebność próby, co może stanowić przyczynę uzyskania takich wyników. Autorzy badania wskazują na generalnie stałą korzyść z zastosowania wandetanibu względem placebo w zakresie PFS we wszystkich predefiniowanych podgrupach, na co wskazuje nieistotny statystycznie wynik testu globalnej interakcji ( $p=0,177$ ) (Tabela 9).

Tabela 9. Przeżycie wolne od progresji choroby dla porównania VAN vs PLC – analiza w podgrupach

Podgrupa	Mediana okresu obserwacji	Mediana PFS		Liczba zdarzeń / pacjentów		HR [95% CI]#	Wartość p
		wandetanib	placebo	wandetanib	placebo		
<b>Płeć</b>							
kobiety	24 mies.	bd	bd	26/97	19/44	0,43 [0,22; 0,81]	IS
mężczyźni		bd	bd	47/134	32/56	0,45 [0,27; 0,75]	IS

Podgrupa	Mediana okresu obserwacji	Mediana PFS		Liczba zdarzeń / pacjentów		HR [95% CI]#	Wartość p
		wandetanib	placebo	wandetanib	placebo		
<b>Rasa</b>							
biała	24 mies.	bd	bd	70/218	50/97	0,45 [0,30; 0,67]	IS
inna		bd	bd	3/13	1/3	x	x
<b>Skala sprawności wg WHO</b>							
≥1	24 mies.	bd	bd	28/77	23/42	0,47 [0,25; 0,86]	IS
0		bd	bd	45/154	28/58	0,45 [0,26; 0,77]	IS
<b>Typ nowotworu</b>							
dziedziczny	24 mies.	bd	bd	7/28	2/5	0,28 [0,03; 2,48]	NS
sporadyczny / nieznan		bd	bd	66/203	49/95	0,46 [0,30; 0,70]	IS
<b>Stopień zaawansowania nowotworu</b>							
przerzutowy	24 mies.	bd	bd	67/217	51/97	0,41 [0,27; 0,63]	IS
zaawansowany miejscowo		bd	bd	6/14	0/3	x	x
<b>Liczba wcześniejszych terapii</b>							
≥1	24 mies.	bd	bd	31/90	24/42	0,42 [0,23; 0,77]	IS
0		bd	bd	42/141	27/58	0,48 [0,27; 0,82]	IS
<b>Odpowiedź na wcześniejsze terapie</b>							
obecna	24 mies.	bd	bd	1/5	0/2	x	x
brak		bd	bd	19/42	11/23	0,72 [0,33; 1,58]	NS
nieznana / nieoceniana		bd	bd	53/184	40/75	0,37 [0,22; 0,58]	IS
<b>Mutacja RET</b>							
pozytywny	24 mies.	bd	bd	40/110	25/45	0,47 [0,26; 0,85]	IS
negatywny		bd	bd	1/2	5/6	0,86 [0,10; 7,75]	NS
nieznany		bd	bd	25/91	19/44	0,49 [0,26; 0,96]	IS
<b>Mutacja M918T</b>							
pozytywny	24 mies.	bd	bd	35/101	25/41	0,32 [0,17; 0,62]	IS
negatywny		bd	bd	21/54	18/37	0,79 [0,42; 1,56]	NS
nieznany		bd	bd	10/48	6/17	0,42 [0,12; 1,35]	NS
<b>Czas podwojenia stężenia kalcytoniny</b>							
≤ 24 mies.	24 mies.	bd	bd	39/124	27/46	0,31 [0,17; 0,57]	IS
> 24 mies.		bd	bd	23/83	19/43	0,54 [0,27; 1,07]	NS

Podgrupa	Mediana okresu obserwacji	Mediana PFS		Liczba zdarzeń / pacjentów		HR [95% CI]#	Wartość p
		wandetanib	placebo	wandetanib	placebo		
nieznany		bd	bd	11/24	5/11	0,57 [0,17; 1,92]	NS
<b>Czas podwojenia poziomu antygenu karcinoembrionalnego</b>							
≤ 24 mies.	24 mies.	bd	bd	25/69	26/33	0,18 [0,09; 0,36]	IS
> 24 mies.		bd	bd	28/119	14/48	0,81 [0,43; 1,62]	NS
nieznany		bd	bd	20/43	11/19	0,54 [0,23; 1,25]	NS
<b>Wyjściowy poziom p-VEGF</b>							
wysoki	24 mies.	bd	bd	41/115	25/51	0,55 [0,32; 0,97]	IS
niski		bd	bd	25/101	20/42	0,37 [0,18; 0,74]	IS
nieznany		bd	bd	7/15	6/7	0,27 [0,07; 1,04]	NS
<b>Wyjściowy poziom p-VEGFR2</b>							
wysoki	24 mies.	bd	bd	40/155	26/69	0,58 [0,35; 1,03]	NS
niski		bd	bd	26/61	19/24	0,20 [0,09; 0,43]	IS
nieznany		bd	bd	7/15	6/7	0,26 [0,07; 1,03]	NS
<b>Wyjściowy poziom p-bFGF</b>							
wysoki	24 mies.	bd	bd	39/107	26/49	0,54 [0,30; 0,93]	IS
niski		bd	bd	27/108	19/43	0,41 [0,20; 0,81]	IS
nieznany		bd	bd	7/16	6/8	0,38 [0,11; 1,33]	NS

x - HR nie był liczony ze względu na bardzo małą liczebnie próbę

# - wartości odczytane z wykresu (Wells 2012 / raport NICE) w ramach niniejszej analizy

Wyniki dotyczące PFS w zależności od statusu mutacji RET przedstawiono również w ChPL produktu leczniczego Caprelsa®. W podgrupie pacjentów ze stwierdzoną mutacją RET (N=187) uzyskano istotną statystycznie poprawę w zakresie PFS w grupie przyjmującej wandetanib w porównaniu z placebo (HR= 0,45 [0,26; 0,78]), natomiast dla subpopulacji bez mutacji M918T i innych mutacji niebadanych lub z wynikiem negatywnym (N=79) stwierdzono korzyść ze stosowania wandetanibu (HR wynoszący <1), aczkolwiek nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami (HR=0,57 [0,29; 1,13]) (Tabela 10).

**Tabela 10. Wyniki dotyczące skuteczności VAN w zakresie PFS u pacjentów z mutacją RET i u pacjentów bez mutacji M918T i innych mutacji niebadanych lub z wynikiem negatywnym**

Punkt końcowy	Pacjenci ze stwierdzoną mutacją RET (n=187)	Pacjenci bez mutacji M918T i innych mutacji niebadanych lub z wynikiem negatywnym (n=79)*
PFS	HR [95%CI] = 0,45 [0,26; 0,78]	HR [95%CI] = 0,57 [0,29; 1,13]

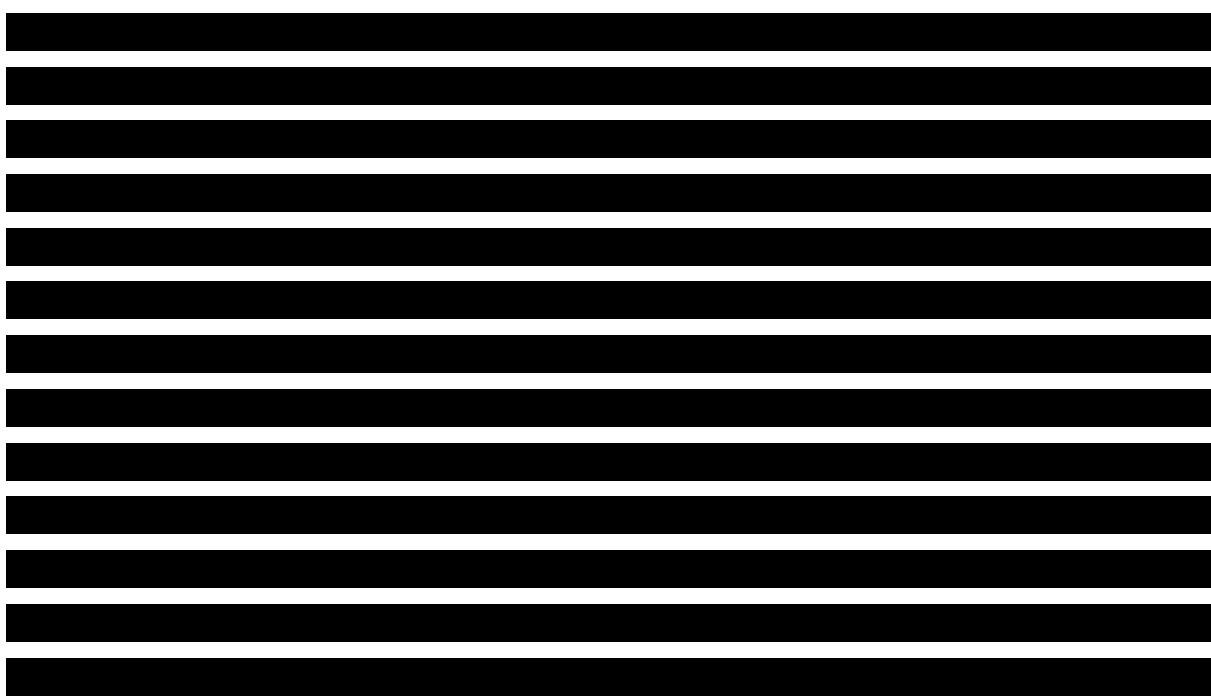
\* - wskazano, że status mutacji RET był ustalany w czasie diagnozowania u większości pacjentów i od tego czasu mógł ulec zmianie

W tabeli poniżej (Tabela 11) przedstawiono dodatkowo wyniki dla podgrupy pacjentów z agresywnym i objawowym RRT. Uzyskane wyniki wskazują na istotną statystycznie poprawę w zakresie PFS w przypadku pacjentów zrandomizowanych do grupy przyjmującej wandetanib w porównaniu do grupy otrzymującej placebo zarówno w ocenie niezależnych badaczy dla obu faz badania (HR=0,47 [0,29; 0,77]; p=0,0024), jak również w ocenie niezależnych badaczy z wykluczeniem wyników z fazy otwartej badania (HR=0,32 [0,19; 0,54]; p<0,0001) oraz w ocenie badaczy w danym ośrodku (HR=0,33 [0,20; 0,53]; p=0,0226).

**Tabela 11. Przeżycie wolne od progresji choroby dla porównania VAN vs PLC u pacjentów z agresywną i objawową chorobą**

Analiza	Mediana okresu obserwacji	Mediana PFS		Liczba zdarzeń / pacjentów		HR [95% CI]	Wartość p
		wandetanib	placebo	wandetanib	placebo		
ITT – ocena centralna przez niezależnych badaczy	24 mies.	28,0 mies.*	16,4 mies.	bd/126	bd/60	0,47 [0,29; 0,77]	0,0024
ITT- ocena centralna z wyłączeniem fazy otwartej badania	24 mies.	30,1 mies.*	11,1 mies.	bd/126	bd/60	0,32 [0,19; 0,54]	<0,001
ITT – ocena badaczy w ośrodku	24 mies.	22,1 mies.	8,3 mies.	bd/126	bd/60	0,33 [0,20; 0,53]	0,0226

\* - przewidywane PFS w oparciu o model Weibull'a, mediana nie została osiągnięta



[REDACTED]

[REDACTED]

Podgrupa	Mediana okresu obserwacji	Mediana PFS		Liczba zdarzeń / pacjentów		HR [95% CI]	Wartość p
		wandetanib	placebo	wandetanib	placebo		
Obecność progresji / objawów choroby							
[REDACTED]	■			■	■	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	■			■	■	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	■			■	■	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	■	■	■	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	■			■	■	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	■			■	■	[REDACTED]	[REDACTED]
Mutacja RET							
[REDACTED]		■	■	■	■	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		■	■	■	■	[REDACTED]	[REDACTED]

### 8.1.2. Przeżycie całkowite

Przeżycie całkowite zostało zdefiniowane jako czas od momentu randomizacji do zgonu. Kontrola pacjentów w badaniu ZETA była przeprowadzana co 12 tygodni do czasu wycofania zgody na udział w badaniu lub do zgonu. Pacjenci, którzy nie zmarli w chwili przeprowadzania analizy, byli cenzorowani na ostatni dzień, dla którego posiadano informację, że nadal żyją. Końcowa analiza dla przeżycia całkowitego została zaplanowana w badaniu ZETA, gdy zostanie osiągnięty wskaźnik zgonów na poziomie 50%.



Mediany przeżycia całkowitego dla daty odcięcia w dniu 31 lipca 2009 roku (Wells 2012) nie zostały osiągnięte. W pracy Wells 2012 przedstawiono wstępne wyniki dla porównania wandetanibu z placebo w odniesieniu do przeżycia całkowitego, wskazujące na nieistotne statystycznie różnice pomiędzy grupami (HR=0,89 [0,48; 1,65]). Na dzień 31 lipca 2009 roku zmarło 32 pacjentów spośród 231 w grupie wandetanibu oraz 16 spośród 100 w grupie placebo (RR=0,84 [0,51; 1,51]) (Tabela 13).

W raporcie NICE przedstawiono wyniki na dzień 7 września 2015 roku (po osiągnięciu median przeżycia całkowitego w obu grupach), wskazując na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do przeżycia całkowitego (HR=0,99 [0,72; 1,38]; p=0,975). Należy jednak zauważyć, że przedstawione wyniki dla przeżycia całkowitego uwzględniają również dane uzyskane z fazy otwartej badania, w której pacjenci z grupy placebo mogli przyjmować wandetanib, stąd uzyskane wyniki mogą być zaburzone.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] (Tabela 13).

Tabela 13. Przeżycie całkowite dla porównania VAN vs PLC

Data analizy	Mediana okresu obserwacji	Mediana OS		Liczba zdarzeń / pacjentów		HR [95% CI]	Wartość p
		wandetanib	placebo	wandetanib	placebo		
Wyniki na dzień 31.07.2009	24 mies.	nie osiągnięto	nie osiągnięto	32/231	16/100	0,89 [0,48; 1,65]	NS
Wyniki na dzień 7.09.2015	105 mies.	bd	bd	50%	52%	0,99 [0,72; 1,38]	0,975
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

W tabeli poniżej (Tabela 14) [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 14.

Podgrupa	Mediana okresu obserwacji	Mediana OS		Liczba zdarzeń / pacjentów		HR [95% CI]	Wartość p
		wandetanib	placebo	wandetanib	placebo		
[REDACTED]	■			■	■	■	■
[REDACTED]	■			■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■			■	■	■	■

### 8.1.3. Odpowiedź obiektywna na leczenie

W badaniu ZETA obiektywną odpowiedź na leczenie oceniano za pomocą kryteriów RECIST (wersja v1.0). Obiektywna odpowiedź na leczenie obejmowała odpowiedź całkowitą oraz odpowiedź częściową. Odpowiedź ta była potwierdzana przez niezależny centralny ośrodek badawczy w okresie do 4 tygodni po wstępnej ocenie.

Po 2 latach terapii całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie w ocenie ośrodka centralnego obserwowano u 45% (104 spośród 231) pacjentów zrandomizowanych do grupy leczonej wandetanibem, zaś w grupie pacjentów przydzielonych pierwotnie do grupy placebo odpowiedź tą odnotowano u 13% (13 spośród 100) pacjentów ( $p < 0,0001$ ). Znakomitą większość pacjentów (12 z 13 pacjentów) z odpowiedzią na leczenie w grupie placebo stanowili pacjenci, którzy otrzymali wandetanib w fazie otwartej badania. Prawdopodobieństwo uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie w grupie wandetanibu w porównaniu do grupy placebo jest istotnie statystycznie wyższe ( $RB=3,46$  [2,10; 5,91]). Szacowana mediana czasu trwania obiektywnej odpowiedzi na leczenie wyniosła około 22 miesiące (model Weibulla) (Tabela 15).

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Tabela 15. Odpowiedź obiektywna na leczenie dla porównania VAN vs PLC

Populacja / analiza	Mediana okresu obserwacji	Liczba zdarzeń / pacjentów (%)		RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]
		wandetanib	placebo			
ITT - ocena centralna przez niezależnych badaczy	24 mies.	104/231 (45%)	13/100 (13%)	3,46 [2,10; 5,91]	0,32 [0,22; 0,41]	3,12 [2,46; 4,54]

W pracy Wells 2012 przedstawiono także wyniki analizy w podgrupach dla obiektywnej odpowiedzi na leczenie. Z analizy wykluczono dane uzyskane w fazie otwartej badania. Uzyskane wyniki wskazują, że we wszystkich podgrupach pacjentów terapia wandetanibem daje istotnie statystycznie wyższe prawdopodobieństwo uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie w porównaniu do grupy placebo, z wyjątkiem podgrupy z brakiem mutacji RET, gdzie nie odnotowano odpowiedzi na leczenie w żadnej z grup, jednak mała liczebność próby w tej podgrupie uniemożliwia wnioskowanie na podstawie tych wyników (do analizy włączono tylko 8 pacjentów bez mutacji RET) (Tabela 16).

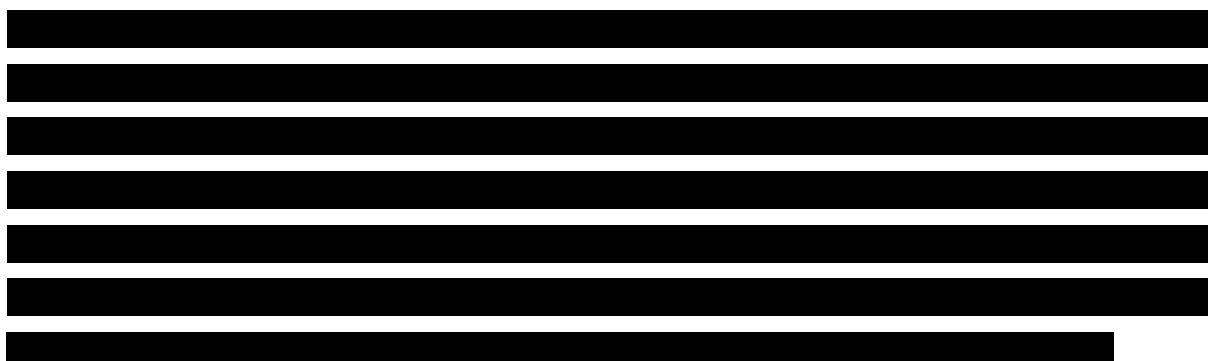
Tabela 16. Odpowiedź obiektywna na leczenie dla porównania VAN vs PLC – analiza w podgrupach

Podgrupa	Mediana okresu obserwacji	Liczba zdarzeń / pacjentów (%)		RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]
		wandetanib	placebo			
<b>Typ nowotworu</b>						
dziedziczny	24 mies.	13/28 (46%)	0/5 (0%)	5,21 [0,85; 50,30]	0,38 [0,07; 0,68]	2,61 [1,48; 14,15]
sporadyczny		88/203 (43%)	1/95 (1%)	41,18 [7,53; 234,04]	0,42 [0,35; 0,49]	2,36 [2,03; 2,86]
<b>Mutacja RET (postać sporadyczna RRT)</b>						
pozytywny	24 mies.	57/110 (52%)	0/45 (0%)	47,35 [5,33; 454,68]	0,51 [0,43; 0,62]	1,96 [1,62; 2,30]
negatywny		0/2 (0%)	0/6 (0%)	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0
nieznany		31/91 (34%)	1/44 (2%)	14,99 [2,82; 85,92]	0,32 [0,20; 0,43]	3,15 [2,35; 5,04]
<b>Mutacja M918T (postać sporadyczna RRT)</b>						
pozytywny	24 mies.	55/101 (55%)	0/41 (0%)	45,38 [5,15; 435,70]	0,53 [0,45; 0,64]	1,87 [1,56; 2,21]
negatywny		17/55 (31%)	1/39 (3%)	12,05 [2,24; 69,98]	0,28 [0,14; 0,42]	3,53 [2,38; 6,90]
nieznany		16/48 (33%)	0/17 (0%)	11,91 [1,45; 115,61]	0,31 [0,14; 0,48]	3,21 [2,10; 7,09]

W tabeli poniżej (Tabela 17) przedstawiono dodatkowo wyniki dla podgrupy pacjentów z agresywnym i objawowym RRT (z wykluczeniem danych pochodzących z otwartej fazy badania). U pacjentów leczonych wandetanibem całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie obserwowano u 55 z 126 pacjentów, zaś w grupie placebo odpowiedź tą odnotowano u 1 z 60 pacjentów ( $p < 0,0001$ ). Różnica pomiędzy grupami w odniesieniu do prawdopodobieństwa całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie w grupie wandetanibu w porównaniu do grupy placebo jest istotna statystycznie (RB=26,19 [4,88; 149,12]).

**Tabela 17. Odpowiedź obiektywna na leczenie dla porównania VAN vs PLC - analiza w podgrupie pacjentów z agresywną i objawową chorobą**

Podgrupa	Mediana okresu obserwacji	Liczba zdarzeń / pacjentów (%)		RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]
		wandetanib	placebo			
RRT agresywny i objawowy bez fazy <i>open-label</i> (analiza ITT)	bd	55/126 (44%)	1/60 (2%)	26,19 [4,88; 149,12]	0,42 [0,32; 0,51]	2,38 [1,96; 3,12]



**Tabela 18.**

Podgrupa	Mediana okresu obserwacji	Liczba zdarzeń / pacjentów (%)		RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]
		wandetanib	placebo			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

#### 8.1.4. Kontrola choroby

W badaniu ZETA kontrolę choroby definiowano jako odpowiedź całkowitą lub częściową na leczenie bądź stabilizację choroby, a oceny dokonywano według kryteriów RECIST v1.0.

Po 24 tygodniach terapii wandetanibem kontrolę choroby według oceny ośrodka centralnego uzyskano u 200 spośród 231 pacjentów, zaś w grupie placebo u 71 spośród 100 pacjentów ( $p=0,001$ ). W analizie uwzględniono również wyniki uzyskane w fazie otwartej badania, w której pacjenci z grupy placebo mogli otrzymywać wandetanib. Prawdopodobieństwo kontroli choroby w grupie wandetanibu w porównaniu do grupy placebo jest istotnie statystycznie wyższe (RB=1,22 [1,08; 1,42]) (Tabela 19).

Tabela 19. Kontrola choroby dla porównania VAN vs PLC

Populacja	Mediana okresu obserwacji	Liczba zdarzeń / pacjentów (%)		RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]
		wandetanib	placebo			
ITT - ocena centralna przez niezależnych badaczy	24 tyg.	200/231 (87%)	71/100 (71%)	1,22 [1,08; 1,42]	0,16 [0,06; 0,26]	6,42 [3,85; 16,16]

#### 8.1.5. Biochemiczna odpowiedź na leczenie

W badaniu ZETA biochemiczną odpowiedź na leczenie definiowano jako normalizację poziomu w trakcie leczenia potwierdzoną co najmniej 4 tygodnie później (odpowiedź całkowita) lub  $\geq 50\%$  spadek w porównaniu do wyjściowego poziomu (odpowiedź częściowa) kalcytoniny lub antygenu karcynoembrionalnego utrzymujący się przez okres co najmniej 4 tygodni. Stabilizację choroby definiowano odpowiednio jako zmianę pomiędzy  $+50\%$  a  $-50\%$  w stosunku do poziomu wyjściowego utrzymującą się co najmniej 4 tygodnie, natomiast progresję choroby jako  $\geq 50\%$  wzrost poziomu w stosunku do wartości wyjściowej utrzymujący się co najmniej 4 tygodnie. Pomiar poziomu kalcytoniny i antygenu karcynoembrionalnego we krwi został przeprowadzony wyjściowo, potem co 4 tygodnie w ciągu pierwszych 12 tygodni badania, a następnie co 12 tygodni. W analizie uwzględniono wyniki uzyskane w fazie randomizowanej badania.

Wykazano istotnie statystycznie wyższe prawdopodobieństwo uzyskania biochemicznej odpowiedzi na leczenie mierzonej zarówno za pomocą stężenia kalcytoniny (RR=23,09 [8,17; 67,74];  $p<0,0001$ ), jak i za pomocą antygenu karcynoembrionalnego (RR=25,76 [7,32; 94,06];  $p<0,0001$ ) (Tabela 20).

Tabela 20. Biochemiczna odpowiedź na leczenie dla porównania VAN vs PLC

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji	Liczba zdarzeń / pacjentów (%)		RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]
		wandetanib	placebo			
Normalizacja lub $\geq 50\%$ redukcja wyjściowego poziomu kalcytoniny	24 mies.	160/231 (69%)	3/100 (3%)	23,09 [8,17; 67,74]	0,66 [0,59; 0,72]	1,51 [1,38; 1,71]
Normalizacja lub $\geq 50\%$ redukcja wyjściowego poziomu CEA	24 mies.	119/231 (52%)	2/100 (2%)	25,76 [7,32; 94,06]	0,50 [0,42; 0,56]	2,02 [1,78; 2,38]

### 8.1.6. Czas do nasilenia bólu

W badaniu ZETA czas do nasilenia bólu mierzono za pomocą dwóch narzędzi, kwestionariusza *Brief Pain Inventory* (BPI) (skala najgorszego bólu według krótkiego inwentarza bólu) oraz za pomocą zapotrzebowania na opioidowe leki przeciwbólowe przez pacjenta. Wzrost nasilenia bólu definiowano jako wzrost o co najmniej 2 punkty w stosunku do wartości wyjściowych w skali BPI lub wzrost zapotrzebowania na opioidowe leki przeciwbólowe o  $\geq 10$  mg/dzień w przeliczeniu na ekwiwalent morfiny.

W grupie wandetanibu w porównaniu z grupą otrzymującą placebo uzyskano istotne statystycznie wydłużenie czasu do nasilenia bólu (HR=0,61 [0,43; 0,87]; p=0,006) (Tabela 21).

Tabela 21. Czas do nasilenia bólu dla porównania VAN vs PLC

Analiza	Mediana okresu obserwacji	Mediana czasu do nasilenia bólu		Liczba zdarzeń / pacjentów		HR [95% CI]	Wartość p
		wandetanib	placebo	wandetanib	placebo		
ITT	24 mies.	7,85 mies.	3,25 mies.	114/231	57/100	0,61 [0,43; 0,87]	0,0062

Dla podgrupy pacjentów z agresywnym i objawowym RRT, z wyłączeniem wyników uzyskanych w otwartej fazie badania, u pacjentów leczonych wandetanibem również obserwowano wydłużenie czasu do nasilenia bólu w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (HR=0,62 [0,39; 0,99]) (Tabela 22).

Tabela 22. Czas do nasilenia bólu dla porównania VAN vs PLC - analiza w podgrupie pacjentów z agresywną i objawową chorobą

Populacja	Mediana okresu obserwacji	Mediana czasu do nasilenia bólu		Liczba zdarzeń / pacjentów		HR [95% CI]	Wartość p
		wandetanib	placebo	wandetanib	placebo		
Pacjenci z agresywnym i objawowym RRT	bd	11,1 mies.	3,4 mies.	bd	bd	0,62 [0,39; 0,99]	0,45

Tabela 23

Podgrupa	Mediana okresu obserwacji	Mediana czasu do nasilenia bólu		Liczba zdarzeń / pacjentów		HR [95% CI]	Wartość p
		wandetanib	placebo	wandetanib	placebo		
[REDACTED]	■			■	■	■	■
[REDACTED]	■			■	■	■	■
[REDACTED]	■			■	■	■	■
[REDACTED]	■			■	■	■	■

### 8.1.7. Jakość życia związana ze zdrowiem

W raporcie NICE przedstawiono informację dotyczącą oceny jakości życia w badaniu ZETA przy pomocy skali FACT-G. Wskazano, że wyniki ogólne w skali FACT-G były zbliżone w grupie wandetanibu oraz grupie placebo. Nie przedstawiono danych liczbowych i szczegółowych wyników w odniesieniu do oceny jakości życia związanej ze zdrowiem.

## 8.2. Ocena profilu bezpieczeństwa

Ocenę profilu bezpieczeństwa przeprowadzono dla fazy randomizowanej badania ZETA. Mediana długości ekspozycji dla grupy leczonej wandetanibem wynosiła 90,1 tygodni, natomiast dla grupy placebo wynosiła 39,9 tygodni.

W analizie bezpieczeństwa przyjęto nazewnictwo punktów końcowych za Wytycznymi AOTMiT, zgodnie z którymi zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*) to każde zdarzenie natury medycznej występujące po zastosowaniu u pacjenta lub uczestnika badania klinicznego produktu leczniczego lub badanego produktu leczniczego i wywołujące u niego negatywne skutki, niezależnie od tego, czy istnieje związek przyczynowo-skutkowy między zastosowanym produktem leczniczym lub badanym produktem leczniczym a tym zdarzeniem. Z kolei o działaniu niepożądanym (ang. *adverse drug*

reaction) mówi się w odniesieniu do każdego zdarzenia natury medycznej występującego po zastosowaniu u pacjenta produktu leczniczego i wywołującego u niego negatywne skutki (w odniesieniu do działań niepożądanych zachodzą przesłanki pozwalające przypuszczać, że istnieje związek przyczynowo-skutkowy między zastosowanym produktem a tym działaniem).

### 8.2.1. Zgony z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych lub działań niepożądanych

Podczas fazy randomizowanej z powodu zdarzeń niepożądanych zmarło 5 z 231 pacjentów w grupie wandetanibu oraz 2 z 99 pacjentów w grupie placebo. W grupie wandetanibu przyczynami zgonów były odpowiednio zachłystowe zapalenie płuc (1 przypadek), bezdech (1 przypadek), niewydolność oddechowa (1 przypadek), sepsa gronkowcowa (1 przypadek) oraz arytmia i ostra niewydolność serca (1 przypadek), natomiast w grupie placebo przyczynami zgonów były odpowiednio zapalenie żołądka i jelit (1 przypadek) oraz krwotok w obrębie układu pokarmowego (1 przypadek). Jeden z tych zgonów (zgon z powodu ostrej niewydolności serca u pacjenta leczonego wandetanibem) został oceniony jako działanie niepożądane (zdarzenie ocenione jako związane z leczeniem). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka zgonu z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych (RR=1,07 [0,25; 4,75]) (Tabela 24).

W raporcie NICE przedstawiono dodatkowo wyniki dla dłuższego okresu obserwacji, w którym raportowano 10 zgonów z powodu zdarzeń niepożądanych w grupie wandetanibu oraz 6 zgonów z powodu zdarzeń niepożądanych w grupie placebo. Zaobserwowane różnice pomiędzy grupami były również nieistotne statystycznie (RR=0,71 [0,28; 1,86]) (Tabela 24).

Tabela 24. Zgony z powodu AE dla porównania VAN vs PLC

Punkt końcowy	Okres obserwacji / ekspozycji	wandetanib		placebo		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
Zgony z powodu AE	90,1 tyg. vs 39,9 tyg.	5/231	2,2	2/99	2,0	1,07 [0,25; 4,75]	0,001 [-0,05; 0,03]	NS
	bd	10/231	4,3	6/99	6,1	0,71 [0,28; 1,86]	-0,02 [-0,09; 0,03]	NS

### 8.2.2. Zaprzestanie lub przerwanie leczenia albo konieczność redukcji dawki z powodu zdarzeń niepożądanych

Podczas fazy randomizowanej z powodu zdarzeń niepożądanych zaprzestało leczenia 28 z 231 pacjentów w grupie wandetanibu oraz 3 z 99 pacjentów w grupie placebo. Stwierdzono istotnie statystycznie wyższe ryzyko zaprzestania leczenia (utrata z badania) z powodu zdarzeń niepożądanych w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej. Najczęstszymi zdarzeniami



niepożądanymi, które były przyczyną zaprzestania leczenia, były zmęczenie (1,7% pacjentów leczonych wandetanibem) oraz wysypka (1,3% pacjentów leczonych wandetanibem) (Tabela 25).

U 35% pacjentów z grupy wandetanibu oraz u 3% pacjentów z grupy placebo wymagana była redukcja dawki z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych lub wydłużenia odstępu QT, natomiast przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych było wymagane u odpowiednio 47% oraz 15% pacjentów. Również w przypadku tych punktów końcowych wykazano istotnie statystycznie wyższe ryzyko w grupie wandetanibu względem grupy placebo (Tabela 25).

**Tabela 25. Zaprzestanie lub przerwanie leczenia albo konieczność redukcji dawki z powodu AE dla porównania VAN vs PLC**

Punkt końcowy	Okres obserwacji / ekspozycji	wandetanib		placebo		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
Przerwanie terapii z powodu AE	90,1 tyg. vs 39,9 tyg.	109*/231	47,2	15/99	15,2	3,11 [1,96; 5,11]	0,32 [0,22; 0,41]	3,12 [2,44; 4,61]
Redukcja dawki z powodu AE		82*/231	35,0	3/99	3,0	11,71 [4,10; 34,66]	0,32 [0,25; 0,39]	3,08 [2,54; 4,01]
Zaprzestanie / zakończenie leczenia z powodu AE (utrata z powodu AE)		28/231	12,1	3/99	3,0	4,00 [1,35; 12,24]	0,09 [0,03; 0,15]	11,00 [6,88; 36,41]

\* - liczba pacjentów obliczona na podstawie wartości % podanej w publikacji

### 8.2.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Podczas fazy randomizowanej ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) raportowano u 71 z 231 pacjentów w grupie wandetanibu oraz 13 z 99 pacjentów w grupie placebo. Stwierdzono istotnie statystycznie wyższe ryzyko ciężkich zdarzeń niepożądanych w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej (RR=2,34 [1,39; 4,05]) (Tabela 26).

**Tabela 26. SAE dla porównania VAN vs PLC**

Punkt końcowy	Okres obserwacji / ekspozycji	wandetanib		placebo		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
SAE	90,1 tyg. vs 39,9 tyg.	71/231	30,7	13/99	13,1	2,34 [1,39; 4,05]	0,18 [0,08; 0,26]	5,68 [3,84; 12,64]

### 8.2.4. Zdarzenia niepożądane (w tym $\geq 3$ stopnia) oraz działania niepożądane ogółem

W tabeli poniżej (Tabela 27) przedstawiono wyniki dotyczące zdarzeń niepożądanych ogółem oraz poszczególnych zdarzeń niepożądanych, które raportowano u co najmniej 10% pacjentów w jednej z grup. Wykazano, że wandetanib w porównaniu do placebo istotnie statystycznie zwiększa ryzyko

wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem (RR= 1,10 [1,04; 1,19]). Istotnie statystycznie wyższe ryzyko w grupie wandetanibu względem grupy placebo obserwowano w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych takich jak: biegunka, wysypka, nudności, nadciśnienie, ból głowy, trądzik, suchość skóry, ból brzucha, wysypka trądzikopodobna oraz wydłużenie odstępu QT. W grupie pacjentów otrzymujących placebo w porównaniu z grupą leczonych wandetanibem istotnie statystycznie częściej występował natomiast ból pleców.

Tabela 27. AE ogółem oraz poszczególne AE dla porównania VAN vs PLC

Zdarzenie niepożądane	Okres obserwacji / ekspozycji	wandetanib		placebo		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
Ogółem	90,1 tyg. vs 39,9 tyg.	230/231	99,6	90/99	90,9	1,10 [1,04; 1,19]	0,09 [0,04; 0,16]	11,55 [6,25; 23,53]
Biegunka		130/231	56,3	26/99	26,3	2,14 [1,54; 3,08]	0,30 [0,19; 0,40]	3,33 [2,49; 5,36]
Wysypka		104/231	45,0	11/99	11,1	4,05 [2,35; 7,24]	0,34 [0,24; 0,42]	2,95 [2,37; 4,13]
Nudności		77/231	33,3	16/99	16,2	2,06 [1,30; 3,38]	0,17 [0,07; 0,26]	5,82 [3,84; 14,31]
Nadciśnienie		73/231	31,6	5/99	5,1	6,26 [2,74; 14,79]	0,27 [0,18; 0,34]	3,77 [2,97; 5,41]
Zmęczenie		55/231	23,8	23/99	23,2	1,02 [0,68; 1,58]	0,01 [-0,10; 0,10]	NS
Ból głowy		59/231	25,5	9/99	9,1	2,81 [1,50; 5,44]	0,16 [0,08; 0,24]	6,08 [4,16; 13,07]
Zmniejszenie apetytu		49/231	21,2	12/99	12,1	1,75 [0,997; 3,15]	0,09 [-0,001; 0,17]	NS
Trądzik		46/231	19,9	5/99	5,1	3,94 [1,69; 9,47]	0,15 [0,07; 0,21]	6,73 [4,67; 13,64]
Oslabienie		34/231	14,7	11/99	11,1	1,32 [0,72; 2,51]	0,04 [-0,05; 0,11]	NS
Wymioty		34/231	14,7	7/99	7,1	2,08 [0,99; 4,50]	0,076 [-0,002; 0,14]	NS
Ból pleców		21/231	9,1	20/99	20,2	0,45 [0,26; 0,79]	-0,11 [-0,21; - 0,03]	9,00 [4,84; 32,22]
Suchość skóry		35/231	15,2	5/99	5,1	3,00 [1,27; 7,30]	0,10 [0,03; 0,16]	9,90 [6,15; 35,22]
Bezsennaść		30/231	13,0	10/99	10,1	1,29 [0,67; 2,52]	0,03 [-0,05; 0,10]	NS
Ból brzucha		33/231	14,3	5/99	5,1	2,83 [1,19; 6,90]	0,09 [0,02; 0,15]	10,83 [6,54; 49,36]
Wysypka trądzikopodobna		35/231	15,2	2/99	2,0	7,50 [2,07; 28,01]	0,13 [0,07; 0,19]	7,62 [5,34; 14,17]

Zdarzenie niepożądane	Okres obserwacji / ekspozycji	wandetanib		placebo		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
Kaszel		25/231	10,8	10/99	10,1	1,07 [0,55; 2,14]	0,01 [-0,08; 0,07]	NS
Zapalenie nosogardła		26/231	11,3	9/99	9,1	1,24 [0,62; 2,53]	0,02 [-0,06; 0,09]	NS
Wydłużenie odstępu QT		33/231	14,3	1/99	1,0	14,14 [2,54; 81,47]	0,13 [0,08; 0,19]	7,53 [5,38; 12,69]
Spadek masy ciała		24/231	10,4	9/99	9,1	1,14 [0,57; 2,36]	0,01 [-0,07; 0,08]	NS

W grupie leczonej wandetanibem w porównaniu do grupy placebo wykazano także istotnie statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (wszystkie zdarzenia, które w ocenie badaczy ocenione zostały jako związane przyczynowo z terapią wandetanibem) (RR=1,61 [1,39; 1,93]) (Tabela 28).

Tabela 28. Działania niepożądane dla porównania VAN vs PLC

Działania niepożądane	Okres obserwacji / ekspozycji	wandetanib		placebo		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
Działania niepożądane ogółem (zdarzenia ocenione jako związane z leczeniem VAN w ocenie badacza)	90,1 tyg. vs 39,9 tyg.	222/231	96,1	59/99	59,6	1,61 [1,39; 1,93]	0,37 [0,27; 0,47]	2,74 [2,14; 3,71]

W tabeli poniżej (Tabela 29) przedstawiono wyniki dotyczące zdarzeń niepożądanych wysokiego stopnia ( $\geq 3$  stopnia) ogółem oraz tych, które wystąpiły u co najmniej 2% pacjentów w jednej z grup. Wykazano, że wandetanib w porównaniu z placebo istotnie statystycznie zwiększa ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych wysokiego stopnia (co najmniej 3 stopnia) ogółem, a także poszczególnych zdarzeń niepożądanych takich jak biegunka, nadciśnienie, wydłużenie odstępu QT. W grupie placebo względem grupy wandetanibu obserwowano natomiast istotnie statystycznie wyższe ryzyko bólu pleców oraz omdleń co najmniej 3 stopnia.

Tabela 29. AE  $\geq 3$  stopnia dla porównania VAN vs PLC

Zdarzenie niepożądane	Okres obserwacji / ekspozycji	wandetanib		placebo		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
Ogółem	90,1 tyg. vs 39,9 tyg.	128/231	55,4	24/99	24,2	2,29 [1,62; 3,34]	0,31 [0,20; 0,41]	3,21 [2,43; 5,01]
Biegunka		25/231	10,8	2/99	2,0	5,36 [1,46; 20,26]	0,09 [0,03; 0,14]	11,36 [7,21; 33,12]
Nadciśnienie		20/231	8,7	0/99	0,0	17,62 [1,87; 171,76]	0,08 [0,05; 0,13]	11,97 [7,72; 20,76]

Zdarzenie niepożądane	Okres obserwacji / ekspozycji	wandetanib		placebo		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
Wydłużenie odstępu QT		18/231	7,8	1/99	1,0	7,71 [1,36; 45,21]	0,07 [0,02; 0,11]	14,74 [8,95; 54,76]
Zmęczenie		13/231	5,6	1/99	1,0	5,57 [0,96; 33,12]	0,05 [-0,002; 0,09]	NS
Zmniejszenie apetytu		9/231	3,9	0/99	0,0	8,17 [0,84; 81,38]	0,04 [0,01; 0,08]	27,77 [12,89; 181,06]
Wysypka		8/231	3,5	1/99	1,0	3,43 [0,57; 21,03]	0,02 [-0,02; 0,06]	NS
Oslabienie		6/231	2,6	1/99	1,0	2,57 [0,42; 16,19]	0,02 [-0,03; 0,05]	NS
Duszność		3/231	1,3	3/99	3,0	0,43 [0,10; 1,84]	-0,02 [-0,07; 0,01]	NS
Ból pleców		1/231	0,4	3/99	3,0	0,14 [0,02; 0,99]	-0,03 [-0,08; <- 0,001]	38,50 [12,28; 5 586,59]
Omdlenie		0/231	0,0	2/99	2,0	0,09 [0,01; 0,95]	-0,02 [-0,07; - 0,003]	43,54 [14,26; 291,12]

## 9. Porównanie bezpośrednio kabozantynib vs placebo

### 9.1. Ocena skuteczności

#### 9.1.1. Przeżycie wolne od progresji choroby

W badaniu EXAM przedstawiono wyniki dotyczące przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w ocenie niezależnej komisji (główny punkt końcowy) oraz w ocenie badaczy lokalnych (w poszczególnych ośrodkach). PFS zostało zdefiniowane jako czas od momentu randomizacji do najwcześniej udokumentowanej progresji według zmodyfikowanych kryteriów RECIST (v1.0) lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Oceny radiologicznej guza dokonywano co 12 tygodni od momentu randomizacji do progresji choroby.

W badaniu przeprowadzono również analizy w podgrupach podzielonych ze względu na takie zmienne jak wiek, płeć, wynik w skali sprawności ECOG, liczbę wcześniejszych terapii przeciwnowotworowych, wcześniejsze stosowanie TKI, obecność mutacji RET, obecność mutacji M918T, czy też obecność przerzutów do kości. Analizę PFS wykonano w okresie obserwacji o medianie wynoszącej 13,9 miesięcy, przy dacie odcięcia danych na dzień 6 kwietnia 2011 roku.

W głównej analizie (wykonanej centralnie przez niezależną komisję, dla populacji ITT) wykazano znamienne statystycznie wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby u pacjentów otrzymujących kabozantynib w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo. Mediany PFS wyniosły w tych grupach odpowiednio 11,2 miesięcy oraz 4,0 miesiące. Hazard względny wskazywał na 72% zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub zgonu w przypadku zastosowania kabozantynibu w porównaniu do placebo (HR = 0,28 [0,19; 0,40]) w analizowanym okresie czasowym. Wynik ten był istotny statystycznie ( $p < 0,001$ ). Wynik uzyskany przez badaczy lokalnych dla populacji ITT był zbliżony do tego osiągniętego w analizie głównej. Mediany PFS wyniosły 13,8 oraz 3,1 miesięcy odpowiednio w grupie kabozantynibu oraz placebo, natomiast hazard względny wyniósł 0,29 [0,21; 0,42] (Tabela 30).

Tabela 30. Przeżycie wolne od progresji choroby dla porównania CAB vs PLC

Analiza	Mediana okresu obserwacji	Mediana PFS		Liczba zdarzeń/pacjentów		HR [95% CI]	Wartość p
		kabozantynib	placebo	kabozantynib	placebo		
ITT – ocena centralna przez niezależnych badaczy	13,9 mies.	11,2 mies.	4,0 mies.	57/219	67/111	0,28 [0,19; 0,40]	<0,001
ITT – ocena badaczy w ośrodku	13,9 mies.	13,8 mies.	3,1 mies.	bd/219	bd/111	0,29 [0,21; 0,42]	<0,001

W podgrupach, dla których przedstawiono wartość HR, wartość ta była niższa niż 1, co wskazuje na korzystny wpływ zastosowania kabozantynibu w porównaniu do placebo w odniesieniu do wydłużenia

PFS. W większości przypadków wykazano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub zgonu w przypadku zastosowania kabozantynibu w porównaniu do placebo. W podgrupach, w których nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy kabozantynibem a placebo, na ogół daje się zauważyć niską liczebność prób, co mogło stanowić przyczynę uzyskania takich wyników. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do PFS w podgrupie pacjentów z negatywnym wynikiem badania w kierunku mutacji RET, negatywnym wynikiem badania w kierunku mutacji M918T, z pozytywnym wynikiem badania w kierunku mutacji RAS, z negatywnym wynikiem badania w kierunku mutacji RET i RAS oraz w przypadku pacjentów innej rasy niż biała (Tabela 31).

**Tabela 31. Przżycie wolne od progresji choroby dla porównania CAB vs PLC – analiza w podgrupach**

Podgrupa	Mediana okresu obserwacji	Mediana PFS		Liczba zdarzeń/pacjentów		HR [95% CI]	Wartość p
		kabozantynib	placebo	kabozantynib	placebo		
<b>Płeć</b>							
kobiety	13,9 mies.	bd	bd	bd/68	bd/41	0,22 [0,12; 0,43]	IS
mężczyźni		bd	bd	bd/151	bd/70	0,34 [0,22; 0,52]	IS
<b>Rasa</b>							
biała	13,9 mies.	bd	bd	bd/196	bd/99	0,28 [0,20; 0,41]	IS
inna		bd	bd	bd/23	bd/12	0,59 [0,19; 1,84]	NS
<b>Skala sprawności według ECOG</b>							
0	13,9 mies.	bd	bd	bd/123	bd/56	0,26 [0,16; 0,44]	IS
≥1		bd	bd	bd/95	bd/55	0,36 [0,22; 0,59]	IS
<b>Liczba wcześniejszych terapii przeciwnowotworowych</b>							
0	13,9 mies.	bd	bd	bd/128	bd/62	0,33 [0,20; 0,54]	IS
1		bd	bd	bd/36	bd/18	0,31 [0,12; 0,85]	IS
≥2		bd	bd	bd/55	bd/31	0,24 [0,13; 0,45]	IS
<b>Stosowanie uprzednio TKI</b>							
tak	13,9 mies.	bd	bd	bd/44	bd/24	0,16 [0,07; 0,37]	IS
nie		bd	bd	bd/171	bd/86	0,34 [0,23; 0,51]	IS
brak informacji		bd	bd	bd/4	bd/1	x	x
<b>Wiek</b>							
≤65	13,9 mies.	bd	bd	bd/172	bd/86	0,30 [0,20; 0,45]	IS
>65		bd	bd	bd/47	bd/25	0,32 [0,15; 0,65]	IS
<b>Mutacja RET</b>							

Podgrupa	Mediana okresu obserwacji	Mediana PFS		Liczba zdarzeń/pacjentów		HR [95% CI]	Wartość p
		kabozantynib	placebo	kabozantynib	placebo		
pozytywny	13,9 mies.	60 tyg.	20 tyg.	bd/107	bd/62	0,23 [0,14; 0,38]	<0,0001
negatywny		25 tyg.	23 tyg.	bd/35	bd/11	0,53 [0,19; 1,50]	0,2142
nieznany		48 tyg.	13 tyg.	bd/77	bd/38	0,30 [0,16; 0,57]	0,0001
dziedziczna mutacja RET		bd	bd	bd/12	bd/8	0,08 [0,004; 0,82]#	IS
sporadyczna mutacja RET		bd	bd	bd/191	bd/94	0,32 [0,22; 0,47]#	IS
<b>Mutacja M918T</b>							
pozytywny	13,9 mies.	61 tyg.	17 tyg.	bd/81	bd/45	0,15 [0,08; 0,28]	<0,0001
negatywny		25 tyg.	24 tyg.	bd/75	bd/32	0,67 [0,37; 1,23]	0,1875
nieznany		49 tyg.	12 tyg.	bd/63	bd/34	0,27 [0,13; 0,56]	0,0002
<b>Mutacja RAS</b>							
RAS pozytywny	13,9 mies.	47 tyg.	8 tyg.	bd/13	bd/3	0,15 [0,02; 1,10]	0,0317
RET i RAS negatywny		24 tyg.	23 tyg.	bd/22	bd/8	0,88 [0,24; 3,22]	0,8330
<b>Obecność przerzutów do kości</b>							
wyłącznie do kości	13,9 mies.	bd	bd	bd/2	bd/1	x	x
nie tylko do kości		bd	bd	bd/110	bd/53	0,27 [0,15; 0,48]#	IS
brak		bd	bd	bd/106	bd/57	0,28 [0,17; 0,44]#	IS

x - HR nie był liczony

# - wartości odczytane z wykresu (rysunek 2 w publikacji Elisei 2013) w ramach niniejszej analizy

### 9.1.2. Przeżycie całkowite

Mediany przeżycia całkowitego dla daty odcięcia 15 czerwca 2011 roku (analiza wstępna przeprowadzona przy 96 zgonach; końcową analizę dla OS zaplanowano przy 217 zgonach w analizowanej populacji) nie zostały osiągnięte. Szacowana wartość mediany OS dla grupy kabozantynibu wynosiła 21,1 miesięcy. Wstępne analizy dla porównania kabozantynibu z placebo w odniesieniu do przeżycia całkowitego, nie wykazały istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (HR=0,98 [0,63; 1,52]) (Tabela 32).

W pracy Schlumberger 2017 przedstawiono wyniki końcowe w odniesieniu do analizy OS. Do dnia odcięcia tj. 28 sierpnia 2014 r. zmarło 141 z 219 pacjentów w grupie kabozantynibu oraz 77 ze 111 w grupie placebo. Podobnie jak w przypadku analizy wstępnej również w analizie końcowej

nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do przeżycia całkowitego (HR=0,85 [0,64; 1,12]; p=0,24). Mediana przeżycia całkowitego w grupie kabozantynibu oraz w grupie placebo wynosiła odpowiednio 26,6 miesięcy oraz 21,1 miesięcy (Tabela 32).

**Tabela 32. Przeżycie całkowite dla porównania CAB vs PLC**

Data analizy	Mediana okresu obserwacji	Mediana OS		Liczba zdarzeń/pacjentów		HR [95% CI]	Wartość p
		kabozantynib	placebo	kabozantynib	placebo		
Analiza wstępna - wyniki na dzień 15.06.2011	13,9 mies.	21,1 mies.*	bd <sup>^</sup>	bd/219	bd/111	0,98 [0,63; 1,52]	NS
Analiza końcowa - wyniki na dzień 28.08.2014	>42 mies.	26,6 mies.	21,1 mies.	141/219	77/111	0,85 [0,64; 1,12]	0,24

\* - wynik szacowany, mediana nie została osiągnięta; ^ - mediana nie została oszacowana z powodu zbyt małej ilości danych (pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie)

W tabeli poniżej (Tabela 33) przedstawiono wyniki analizy OS w podgrupach ze względu na występowanie bądź brak określonych mutacji. W żadnej z analizowanych podgrup w zależności od występowania bądź nie mutacji RET, M918T lub RAS nie wykazano istotnego statystycznie wpływu kabozantynibu w porównaniu z placebo na przeżycie całkowite z wyjątkiem podgrupy z pozytywnym wynikiem badania w kierunku mutacji M918T (HR=0,60 [0,38, 0,94]; p=0,03). W publikacji Schlumberger 2017 przedstawiono także analizę OS w innych podgrupach, wykazując istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść kabozantynibu względem placebo w następujących podgrupach: kobiety, ECOG  $\geq$ 1 oraz brak terapii kolejnego rzutu.

**Tabela 33. Przeżycie całkowite dla porównania CAB vs PLC – analiza w podgrupach**

Podgrupa	Mediana okresu obserwacji	Mediana OS		Liczba zdarzeń/pacjentów		HR [95% CI]	Wartość p
		kabozantynib	placebo	kabozantynib	placebo		
<b>Mutacja RET</b>							
pozytywny	>42 mies.	31,6 mies.	24,8 mies.	bd /107	bd /62	0,79 [0,54; 1,17]	0,24
negatywny		bd	bd	bd /35	bd /11	0,68 [0,33; 1,38]	NS
nieznany		bd	bd	bd /77	bd /38	0,91 [0,56; 1,48]	NS
<b>Mutacja M918T</b>							
pozytywny	>42 mies.	44,3 mies.	18,9 mies.	bd/81	bd /45	0,60 [0,38, 0,94]	0,03
negatywny		20,2 mies.	21,5 mies.	bd /75	bd /32	1,12 [0,70, 1,82]	0,63
nieznany		bd	bd	bd /63	bd /34	0,92 [0,54, 1,56]	NS



Podgrupa	Mediana okresu obserwacji	Mediana OS		Liczba zdarzeń/pacjentów		HR [95% CI]	Wartość p
		kabozantynib	placebo	kabozantynib	placebo		
<b>Mutacja RAS</b>							
pozytywny	>42 mies.	bd	bd	bd /13	bd /3	0,37 [0,10, 1,42]	NS
<b>Wiek</b>							
≤65	>42 mies.	bd	bd	bd /172	bd /86	0,80 [0,58; 1,11]	NS
>65		bd	bd	bd /47	bd /25	1,01 [0,59; 1,75]	NS
<b>Płeć</b>							
mężczyźni	>42 mies.	bd	bd	bd /151	bd /70	1,01 [0,71; 1,42]	NS
kobiety		bd	bd	bd /68	bd /41	0,57 [0,35; 0,93]	IS
<b>Rasa</b>							
inna	>42 mies.	bd	bd	bd /23	bd /12	1,58 [0,62; 4,00]	NS
biała		bd	bd	bd /196	bd /99	0,78 [0,58; 1,05]	NS
<b>ECOG PS</b>							
0	>42 mies.	bd	bd	bd /123	bd /56	1,07 [0,71; 1,62]	NS
≥1		bd	bd	bd /95	bd /55	0,68 [0,46; 0,99]	IS
<b>Region geograficzny</b>							
Europa	>42 mies.	bd	bd	bd /124	bd /60	0,79 [0,55; 1,14]	NS
Pn. Amer.		bd	bd	bd /69	bd /33	0,93 [0,56; 1,54]	NS
Pozostałe		bd	bd	bd /26	bd /18	0,85 [0,38; 1,90]	NS
<b>Wcześniejsza terapia wandetanibem</b>							
Tak	>42 mies.	bd	bd	bd /25	bd /9	0,84 [0,36; 1,93]	NS
Nie		bd	bd	bd /194	bd /102	0,84 [0,62; 1,12]	NS
<b>Wcześniejsza terapia TKI</b>							
Tak	>42 mies.	bd	bd	bd /44	bd /24	0,74 [0,42; 1,32]	NS
Nie		bd	bd	bd /171	bd /86	0,88 [0,64; 1,22]	NS
<b>Liczba wcześniejszych schematów</b>							
0	>42 mies.	bd	bd	bd /128	bd /62	0,91 [0,61; 1,35]	NS
1		bd	bd	bd /36	bd /18	0,61 [0,31; 1,18]	NS
≥2		bd	bd	bd /55	bd /31	0,91 [0,56; 1,48]	NS
<b>Wcześniejsza radioterapia</b>							
Tak	>42 mies.	bd	bd	bd /110	bd /52	0,85 [0,58; 1,25]	NS
Nie		bd	bd	bd /109	bd /59	0,80 [0,54; 1,20]	NS
<b>Wcześniejsza terapia systemowa</b>							

Podgrupa	Mediana okresu obserwacji	Mediana OS		Liczba zdarzeń/pacjentów		HR [95% CI]	Wartość p
		kabozantynib	placebo	kabozantynib	placebo		
Tak	>42 mies.	bd	bd	bd /81	bd /47	0,78 [0,51; 1,17]	NS
Nie		bd	bd	bd /138	bd /64	0,94 [0,64; 1,38]	NS
<b>Kolejna terapia</b>							
Tak	>42 mies.	bd	bd	bd /97	bd /64	0,93 [0,63; 1,39]	NS
Nie		bd	bd	bd /122	bd /47	0,59 [0,39; 0,88]	IS

### 9.1.3. Odpowiedź obiektywna na leczenie

W badaniu EXAM obiektywną odpowiedź na leczenie określano za pomocą zmodyfikowanych kryteriów RECIST v1.0 u pacjentów z mierzalną chorobą przed rozpoczęciem terapii. Modyfikacja została wprowadzona przez Niezależną Komisję ds. Oceny Radiologicznej (IRC - *Independent Radiology Review Committee*). Obiektywna odpowiedź na leczenie obejmowała odpowiedź całkowitą oraz odpowiedź częściową na leczenie. Odpowiedź na leczenie była oceniana przez badaczy lokalnych oraz przez niezależną komisję. Ocena odpowiedzi na leczenie była dokonywana co 12 tygodni do momentu stwierdzenia progresji choroby. Odpowiedź na leczenie była potwierdzana po około 30 dniach (nie wcześniej niż po 4 tygodniach) od momentu spełniania kryteriów odpowiedzi na leczenie.

Wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami w odniesieniu do prawdopodobieństwa uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie na korzyść kabozantynibu względem placebo (RB=58,64 [6,31; 564,25];  $p < 0,0001$ ) (Tabela 34).

Szacowana mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wyniosła 14,6 (11,1-17,5) miesiąca.

**Tabela 34. Odpowiedź obiektywna na leczenie dla porównania CAB vs PLC**

Populacja	Mediana okresu obserwacji	Liczba zdarzeń/pacjentów		RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]
		kabozantynib	placebo			
ITT - ocena centralna przez niezależnych badaczy	13,9 mies.	58/208 (28%)	0/104 (0,0%)	58,64 [6,31; 564,25]	0,28 [0,22; 0,34]	3,63 [2,91; 4,50]

W badaniu EXAM obserwowano odpowiedź na leczenie u pacjentów w grupie kabozantynibu niezależnie od statusu mutacji RET, RET M918T (najczęstsza mutacja RET; mutacja w kodonie M918T) i RAS. W podgrupach pacjentów z pozytywnym i negatywnym wynikiem badania w kierunku mutacji RET wskaźniki obiektywnej odpowiedzi na leczenie wynosiły 32% i 22% odpowiednio. Z kolei u pacjentów z pozytywnym i negatywnym statusem mutacji M918T odsetek odpowiedzi wynosił odpowiednio 34% i 20%. Nie przedstawiono liczebności pacjentów leczonych placebo z mierzalną chorobą włączonych do analizy obiektywnej odpowiedzi na leczenie w poszczególnych podgrupach

pacjentów ze względu na występowanie bądź brak analizowanych mutacji, co uniemożliwia oszacowanie parametrów względnych i bezwzględnych.

#### 9.1.4. Kontrola choroby

W badaniu EXAM kontrolę choroby definiowano jako odsetek pacjentów z mierzalną chorobą, u których po 24 tygodniach terapii uzyskano odpowiedź całkowitą lub częściową na leczenie bądź stabilizację choroby, nie wykazując wcześniej progresji na leczenie bądź konieczności wprowadzenia kolejnych terapii. W badaniu przedstawiono również wyniki dla tego punktu końcowego przyjmując za definicję kontroli choroby prostą sumę pacjentów, u których uzyskano całkowitą odpowiedź na leczenie (CR), częściową odpowiedź na leczenie (PR) oraz stabilizację choroby (SD). Oceny dokonywano według zmodyfikowanych kryteriów RECIST v1.0.

Po 24 tygodniach terapii kabozantynibem kontrolę choroby według oceny niezależnej komisji uzyskano u 115 spośród 208 pacjentów (55%), zaś w grupie placebo u 14 spośród 104 pacjentów (13%). Różnica pomiędzy grupami w odniesieniu do prawdopodobieństwa kontroli choroby w grupie kabozantynibu w porównaniu do grupy placebo jest istotna statystycznie (RB=4,11 [2,55; 6,84]). Definiując kontrolę choroby jako prostą sumę CR, PR oraz SD również stwierdzono istotnie statystycznie wyższe prawdopodobieństwo uzyskania kontroli choroby w grupie kabozantynibu w porównaniu do grupy placebo (RB=1,52 [1,25; 1,89]) (Tabela 35).

Tabela 35. Kontrola choroby dla porównania CAB vs PLC

Definicja punktu końcowego	Mediana okresu obserwacji	Liczba zdarzeń/pacjentów		RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]
		kabozantynib	placebo			
CR + PR + SD, bez wcześniejszej PD lub zastosowania dodatkowych terapii	24 tyg.	115/208 (55%)	14/104 (13%)	4,11 [2,55; 6,84]	0,42 [0,32; 0,51]	2,39 [1,98; 3,16]
CR + PR + SD	24 tyg.	158/208 (76%)	52/104 (50%)	1,52 [1,25; 1,89]	0,26 [0,15; 0,37]	3,85 [2,71; 6,81]

#### 9.1.5. Biochemiczna odpowiedź na leczenie

W ChPL produktu leczniczego Cometriq® przedstawiono wyniki dotyczące biochemicznej odpowiedzi na leczenie uwzględniającej ocenę poziomu kalcytoniny lub antygenu karcynoembrionalnego we krwi. W wynikach uwzględniono odpowiedź całkowitą oraz odpowiedź częściową, lecz nie przedstawiono szczegółowych definicji dla tego punktu końcowego. Pomiaru poziomu kalcytoniny i antygenu karcynoembrionalnego dokonywano co 12 tygodni od rozpoczęcia terapii.

Wyniki badania EXAM wskazują na istotnie statystycznie wyższe prawdopodobieństwo uzyskania biochemicznej odpowiedzi na leczenie mierzonej za pomocą stężenia kalcytoniny (RB=18,85 [3,61; 107,23]), jak również antygenu karcynoembrionalnego (RB=18,08 [3,37; 103,19]) (Tabela 36).

**Tabela 36. Biochemiczna odpowiedź na leczenie dla porównania CAB vs PLC**

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji	Liczba zdarzeń/pacjentów		RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]
		kabozantynib	placebo			
Biochemiczna odpowiedź na leczenie mierzona poziomem kalcytoniny	13,9 mies.	49/104 (47%)	1/40 (3%)	18,85 [3,61; 107,23]	0,45 [0,32; 0,55]	2,24 [1,82; 3,14]
Biochemiczna odpowiedź na leczenie mierzona poziomem CEA	13,9 mies.	47/143 (33%)	1/55 (2%)	18,08 [3,37; 103,19]	0,31 [0,21; 0,40]	3,22 [2,53; 4,66]

### 9.1.6. Czas do nasilenia bólu

W badaniu EXAM nie oceniano tego punktu końcowego.

### 9.1.7. Jakość życia związana ze zdrowiem

W raporcie NICE przedstawiono informacje dotyczące oceny nasilenia objawów choroby takich jak ból, zmęczenie, nudności, biegunka i nastrój przeprowadzonej w badaniu EXAM przy zastosowaniu skali MDASI *Thyroid Module*. Oceny dokonywano w momencie włączenia pacjenta do badania, a następnie co 12 tygodni do momentu stwierdzenia progresji choroby. Wykazano, że uzyskane wyniki w skali MDASI *Thyroid Module* były zbliżone w grupie kabozynatanibu oraz placebo. Wskazano jednak, że po 12 tygodniach wyniki uzyskano dla 75% włączonej populacji z malejącym odsetkiem dla kolejnych ocen. Nie przedstawiono szczegółowych danych liczbowych dla tego punktu końcowego.

## 9.2. Ocena bezpieczeństwa

W analizie bezpieczeństwa przyjęto nazewnictwo punktów końcowych za Wytycznymi AOTMiT, zgodnie z którymi zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*) to każde zdarzenie natury medycznej występujące po zastosowaniu u pacjenta lub uczestnika badania klinicznego produktu leczniczego lub badanego produktu leczniczego i wywołujące u niego negatywne skutki, niezależnie od tego, czy istnieje związek przyczynowo-skutkowy między zastosowanym produktem leczniczym lub badanym produktem leczniczym a tym zdarzeniem. Z kolei o działaniu niepożądanym (ang. *adverse drug reaction*) mówi się w odniesieniu do każdego zdarzenia natury medycznej występującego po zastosowaniu u pacjenta produktu leczniczego i wywołującego u niego negatywne skutki

(w odniesieniu do działań niepożądanych zachodzą przesłanki pozwalające przypuszczać, że istnieje związek przyczynowo-skutkowy między zastosowanym produktem a tym działaniem).

### 9.2.1. Zgony z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych lub działań niepożądanych

W okresie obserwacji wynoszącym do 30 dni po podaniu ostatniej dawki leku z powodu zdarzeń niepożądanych zmarło 23 z 214 pacjentów w grupie kabozantynibu oraz 8 ze 109 pacjentów w grupie placebo. W grupie kabozantynibu przyczynami zgonów były: przetoka (3 osoby), niewydolność oddechowa (3 osoby), krwotok (3 osoby), niewydolność wielonarządowa (3 osoby), generalne pogorszenie stanu zdrowia (3 osoby), zapalenie płuc (2 osoby), sepsa, sepsa/niewydolność wielonarządowa, nagły zgon, niewydolność wątroby, niewydolność sercowo-płucna oraz zgon z innej przyczyny. W grupie placebo przyczynami zgonów były natomiast dysfagia, niewydolność sercowo-płucna, wstrząs septyczny, zespół ostrej niewydolności oddechowej, zapalenie płuc, zapalenie płuc/ogólne pogorszenie stanu zdrowia, niewydolność wątroby oraz astenia. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka zgonu z powodu zdarzeń niepożądanych zarówno w dłuższym (co najmniej 42 miesiące) (RR=1,46 [0,70; 3,13]), jak i krótszym okresie obserwacji (RR=1,08 [0,50; 2,40]) (Tabela 37).

Tabela 37. Zgony z powodu AE dla porównania CAB vs PLC

Badanie	Okres obserwacji / ekspozycji	kabozantynib		placebo		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
EXAM	13,9 mies.	17/214	7,9	8/109	7,3	1,08 [0,50; 2,40]	0,01 [-0,07; 0,06]	NS
	>42 mies.	23/214	10,7	8/109	7,3	1,46 [0,70; 3,13]	0,03 [-0,04; 0,10]	NS

W okresie obserwacji wynoszącym co najmniej 42 miesiące z powodu działań niepożądanych związanych z przyjmowanym leczeniem zmarło 10 z 214 pacjentów w grupie kabozantynibu oraz 2 ze 109 pacjentów w grupie placebo. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka zgonu z powodu działań niepożądanych (zdarzenia ocenione jako związane z leczeniem) w dłuższym (co najmniej 42 miesiące) (RR=2,55 [0,65; 10,25]), jak i krótszym okresie obserwacji (RR=2,29 [0,57; 9,33]) (Tabela 38).

Tabela 38. Zgony z powodu działań niepożądanych (związane z leczeniem) dla porównania CAB vs PLC

Badanie	Okres obserwacji / ekspozycji	kabozantynib		placebo		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
EXAM	13,9 mies.	9/214	4,2	2/109	1,8	2,29 [0,57; 9,33]	0,02 [-0,03; 0,06]	NS

Badanie	Okres obserwacji / ekspozycji	kabozantynib		placebo		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
	>42 mies.	10/214	4,7	2/109	1,8	2,55 [0,65; 10,25]	0,03 [-0,02; 0,07]	NS

### 9.2.2. Zaprzestanie lub przerwanie leczenia albo konieczność redukcji dawki z powodu zdarzeń niepożądanych

W okresie obserwacji wynoszącym 13,9 miesiąca z powodu zdarzeń niepożądanych zaprzestano leczenia 35 z 214 pacjentów w grupie kabozantynibu oraz 9 ze 109 pacjentów w grupie placebo. Stwierdzono istotnie statystycznie wyższe ryzyko zaprzestania leczenia (utruty z badania) z powodu zdarzeń niepożądanych w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej (Tabela 39).

U 79% pacjentów z grupy kabozantynibu oraz u 9% pacjentów z grupy placebo wymagana była redukcja dawki z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, natomiast przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych było wymagane u odpowiednio 65% oraz 17% pacjentów. Również w przypadku tych punktów końcowych wykazano istotnie statystycznie wyższe ryzyko w grupie kabozantynibu względem grupy placebo (Tabela 39).

W pracy Schlumberger 2017 przedstawiono wyniki dla dłuższego horyzontu czasowego, jednak jedynie dla grupy badanej. Wskazano, że u 82% pacjentów z grupy kabozantynibu wymagana była redukcja dawki, a u 46% konieczna była dalsza (kolejna) redukcja dawki.

Wyniki analizy końcowej dla badania EXAM przedstawione w raporcie NICE wskazują, że obniżenie dawki było niezbędne u 87,4% pacjentów w grupie kabozantynibu oraz u 22,0% pacjentów w grupie placebo. W analizie NICE przedstawiono także wyniki dla dłuższego okresu obserwacji dotyczące odsetka osób, które zostały utracone z badania z powodu zdarzeń niepożądanych. Odsetki te wynosiły odpowiednio 23,4% w grupie kabozantynibu oraz 9,2% w grupie placebo.

**Tabela 39. Zaprzestanie lub przerwanie leczenia albo konieczność redukcji dawki z powodu AE dla porównania CAB vs PLC**

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji / ekspozycji	kabozantynib		placebo		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
Przerwanie terapii z powodu AE	13,9 mies.	140/214	65,4	19/109	17,4	3,75 [2,52; 5,77]	0,48 [0,38; 0,57]	2,08 [1,76; 2,65]
Redukcja dawki z powodu AE	13,9 mies.	169/214	79,0	10/109	9,2	8,61 [4,89; 15,67]	0,70 [0,61; 0,77]	1,43 [1,31; 1,64]
	>42 mies.	bd	82	bd	bd	bd	bd	bd

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji / ekspozycji	kabozantynib		placebo		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
Zaprzestanie / zakończenie leczenia z powodu AE (utrata z powodu AE)	13,9 mies.	35/214	16,4	9/109	8,3	1,98 [1,01; 3,95]	0,08 [0,002; 0,15]	12,35 [6,65; 511,51]

### 9.2.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane

W badaniu EXAM (wyniki opublikowane w pracy Elisei 2013) ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano u 90 z 214 pacjentów w grupie kabozantynibu oraz u 25 ze 109 pacjentów w grupie placebo. Stwierdzono istotnie statystycznie wyższe ryzyko ciężkich zdarzeń niepożądanych w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej (RR=1,83 [1,28; 2,70]) (Tabela 40).

W analizie NICE przedstawiono końcowe wyniki dla badania EXAM w odniesieniu do ciężkich zdarzeń niepożądanych dla okresu ekspozycji 10,8 miesiąca, przedstawiając dane jedynie w postaci odsetków pacjentów. Odsetki te wynosiły 53,3% w grupie kabozantynibu oraz 23,9% w grupie placebo. Również dla tego okresu obserwacji wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść grupy placebo (RR=2,23 [1,59; 3,23]).

Tabela 40. SAE dla porównania CAB vs PLC

Badanie	Okres obserwacji / ekspozycji	kabozantynib		placebo		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
EXAM	13,9 mies.	90/214	42,1	25/109	22,9	1,83 [1,28; 2,70]	0,19 [0,08; 0,29]	5,23 [3,46; 12,00]
	10,8 mies.	114/214	53,3	26/109	23,9	2,23 [1,59; 3,23]	0,29 [0,18; 0,39]	3,40 [2,55; 5,42]

### 9.2.4. Zdarzenia niepożądane (w tym $\geq 3$ stopnia) oraz działania niepożądane

Ocenę profilu bezpieczeństwa przedstawiono dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji badania EXAM (wyniki zaprezentowane w publikacji Schlumberger 2017). Mediana długości ekspozycji na kabozantynib wynosiła 10,8 miesięcy, natomiast dla grupy placebo wynosiła odpowiednio 3,4 miesiąca.

W tabeli poniżej (Tabela 41) przedstawiono wyniki dotyczące zdarzeń niepożądanych ogółem oraz poszczególnych zdarzeń niepożądanych, które raportowano u co najmniej 10% pacjentów z grupy kabozantynibu. Wykazano, że kabozantynib w porównaniu do placebo istotnie statystycznie zwiększa ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem (RR= 1,05 [1,02; 1,11]) oraz większości raportowanych zdarzeń niepożądanych, takich jak: biegunka, spadek masy ciała, erytrodyzesteza

dłoniowo-podeszwowa, obniżenie apetytu, nudności, zmęczenie, zaburzenia smaku, zmiana koloru włosów, nadciśnienie, zapalenie żołądka, zaparcia, wymioty, zapalenie błon śluzowych, osłabienie, podwyższony ALT, podwyższony AST, hipokalcemia, wysypka, dysfonia, ból brzucha, ból kończyn, suchość skóry, ból głowy, wzrost LDH we krwi, łysienie, ból stawów, ból gardła, wzrost TSH we krwi, dyspepsja, dysfagia, skurcze mięśni, hipokaliemia, ból jamy ustnej, rumień, niedoczynność tarczycy, zespół piekących ust, bóle mięśniowo szkieletowe klatki piersiowej, wzrost fosfatazy alkaicznej, infekcje dróg moczowych, hemoroidy oraz parestezje.

Tabela 41. AE ogółem oraz poszczególne AE dla porównania CAB vs PLC

Zdarzenie niepożądane	Okres obserwacji / ekspozycji	kabozantynib		placebo		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
Ogółem	10,8 mies. vs 3,4 mies.	214/214	100	104/109	95,4	1,05 [1,02; 1,11]	0,05 [0,02; 0,10]	21,80 [9,71; 50,69]
Biegunka		150/214	70,1	39/109	35,8	1,96 [1,52; 2,59]	0,34 [0,23; 0,45]	2,91 [2,24; 4,34]
Spadek masy ciała		124/214	57,9	12/109	11,0	5,26 [3,13; 9,14]	0,47 [0,37; 0,55]	2,13 [1,81; 2,68]
Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa		113/214	52,8	2/109	1,8	28,78 [8,15; 105,13]	0,51 [0,43; 0,58]	1,96 [1,73; 2,30]
Obniżenie apetytu		105/214	49,1	17/109	15,6	3,15 [2,03; 5,01]	0,33 [0,23; 0,42]	2,99 [2,35; 4,30]
Nudności		100/214	46,7	23/109	21,1	2,21 [1,52; 3,30]	0,26 [0,15; 0,35]	3,90 [2,84; 6,71]
Zmęczenie		91/214	42,5	33/109	30,3	1,40 [1,03; 1,96]	0,12 [0,01; 0,23]	8,16 [4,40; 96,63]
Zaburzenia smaku		75/214	35,0	6/109	5,5	6,37 [2,98; 14,02]	0,30 [0,21; 0,37]	3,38 [2,70; 4,69]
Zmiana koloru włosów		73/214	34,1	1/109	0,9	37,18 [6,75; 211,72]	0,33 [0,27; 0,40]	3,01 [2,50; 3,76]
Nadciśnienie		70/214	32,7	5/109	4,6	7,13 [3,11; 16,88]	0,28 [0,20; 0,35]	3,56 [2,82; 4,94]
Zapalenie żołądka		64/214	29,9	3/109	2,8	10,87 [3,77; 32,31]	0,27 [0,20; 0,34]	3,68 [2,94; 5,00]
Zaparcia		60/214	28,0	6/109	5,5	5,09 [2,36; 11,30]	0,23 [0,15; 0,30]	4,44 [3,35; 6,84]
Wymioty		56/214	26,2	2/109	1,8	14,26 [3,99; 52,63]	0,24 [0,18; 0,31]	4,11 [3,23; 5,63]
Zapalenie błon śluzowych		54/214	25,2	4/109	3,7	6,88 [2,71; 17,99]	0,22 [0,14; 0,28]	4,64 [3,52; 6,97]
Oslabienie		53/214	24,8	16/109	14,7	1,69 [1,03; 2,82]	0,10 [0,01; 0,19]	9,91 [5,40; 150,83]
ALT podwyższony		52/214	24,3	6/109	5,5	4,41 [2,04; 9,85]	0,19 [0,11; 0,26]	5,32 [3,86; 9,02]
AST podwyższony		51/214	23,8	6/109	5,5	4,33 [2,00; 9,66]	0,18 [0,11; 0,25]	5,46 [3,94; 9,40]
Hipokalcemia		51/214	23,8	5/109	4,6	5,20 [2,24; 12,42]	0,19 [0,12; 0,26]	5,20 [3,82; 8,46]
Wysypka		49/214	22,9	11/109	10,1	2,27 [1,26; 4,19]	0,13 [0,04; 0,20]	7,81 [4,88; 23,97]



Zdarzenie niepożądane	Okres obserwacji / ekspozycji	kabozantynib		placebo		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
Ból pleców		47/214	22,0	16/109	14,7	1,50 [0,91; 2,52]	0,07 [-0,02; 0,16]	NS
Dysfonia		47/214	22,0	11/109	10,1	2,18 [1,20; 4,03]	0,12 [0,03; 0,20]	8,42 [5,13; 30,43]
Ból brzucha		47/214	22,0	8/109	7,3	2,99 [1,51; 6,08]	0,15 [0,07; 0,22]	6,84 [4,58; 15,17]
Ból kończyn		45/214	21,0	13/109	11,9	1,76 [1,01; 3,13]	0,09 [0,003; 0,17]	10,99 [5,90; 391,24]
Suchość skóry		43/214	20,1	3/109	2,8	7,30 [2,50; 21,95]	0,17 [0,11; 0,24]	5,77 [4,22; 9,29]
Ból głowy		42/214	19,6	10/109	9,2	2,14 [1,14; 4,09]	0,10 [0,02; 0,18]	9,57 [5,62; 46,16]
Wzrost LDH we krwi		42/214	19,6	3/109	2,8	7,13 [2,44; 21,46]	0,17 [0,10; 0,23]	5,93 [4,31; 9,68]
Duszności		40/214	18,7	20/109	18,3	1,02 [0,64; 1,66]	0,003 [-0,09; 0,09]	NS
Łysienie		38/214	17,8	2/109	1,8	9,68 [2,68; 36,05]	0,16 [0,10; 0,22]	6,28 [4,56; 10,09]
Ból stawów		37/214	17,3	9/109	8,3	2,09 [1,08; 4,16]	0,09 [0,01; 0,16]	11,07 [6,23; 93,27]
Obrzęk obwodowy		36/214	16,8	13/109	11,9	1,41 [0,80; 2,55]	0,05 [-0,04; 0,12]	NS
Ból gardła		36/214	16,8	6/109	5,5	3,06 [1,38; 6,94]	0,11 [0,04; 0,18]	8,84 [5,60; 24,67]
Wzrost TSH we krwi		36/214	16,8	3/109	2,8	6,11 [2,08; 18,49]	0,14 [0,08; 0,20]	7,11 [4,96; 12,95]
Kaszel		35/214	16,4	18/109	16,5	0,99 [0,60; 1,67]	-0,002 [-0,09; 0,08]	NS
Dyspepsja		34/214	15,9	2/109	1,8	8,66 [2,39; 32,37]	0,14 [0,08; 0,20]	7,12 [5,03; 12,21]
Zawroty głowy		33/214	15,4	9/109	8,3	1,87 [0,95; 3,74]	0,07 [-0,01; 0,14]	NS
Dysfagia		33/214	15,4	8/109	7,3	2,10 [1,04; 4,36]	0,08 [0,004; 0,15]	12,37 [6,77; 226,04]
Wzrost poziomu lipazy		32/214	15,0	13/109	11,9	1,25 [0,70; 2,29]	0,03 [-0,05; 0,10]	NS
Skurcze mięśni		32/214	15,0	5/109	4,6	3,26 [1,37; 7,97]	0,10 [0,03; 0,17]	9,65 [6,04; 28,59]
Suchość w ustach		31/214	14,5	9/109	8,3	1,75 [0,89; 3,54]	0,06 [-0,02; 0,13]	NS
Hipokaliemia		31/214	14,5	4/109	3,7	3,95 [1,51; 10,57]	0,11 [0,04; 0,17]	9,25 [5,95; 23,33]
Ból jamy ustnej		30/214	14,0	1/109	0,9	15,28 [2,73; 88,19]	0,13 [0,08; 0,19]	7,63 [5,39; 12,59]
Bezsenność		28/214	13,1	9/109	8,3	1,58 [0,80; 3,22]	0,05 [-0,03; 0,11]	NS
Gorączka		26/214	12,1	7/109	6,4	1,89 [0,88; 4,17]	0,06 [-0,01; 0,12]	NS
Rumień		26/214	12,1	2/109	1,8	6,62 [1,80; 25,00]	0,10 [0,05; 0,16]	9,69 [6,37; 21,07]
Niedoczynność tarczycy		26/214	12,1	1/109	0,9	13,24 [2,35; 76,70]	0,11 [0,06; 0,16]	8,90 [6,07; 16,05]

Zdarzenie niepożądane	Okres obserwacji / ekspozycji	kabozantynib		placebo		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
Krwawienie z nosa		25/214	11,7	12/109	11,0	1,06 [0,57; 2,02]	0,01 [-0,07; 0,08]	NS
Zespół piekących ust		25/214	11,7	0/109	0,0	26,03 [2,76; 252,77]	0,11 [0,08; 0,17]	8,75 [5,81; 11,87]
Ból brzucha – górna część		24/214	11,2	8/109	7,3	1,53 [0,73; 3,26]	0,04 [-0,03; 0,10]	NS
Bóle mięśniowo-szkieletowe klatki piersiowej		24/214	11,2	4/109	3,7	3,06 [1,15; 8,31]	0,08 [0,01; 0,13]	13,25 [7,61; 79,46]
Wzrost fosfatazy alkaicznej		24/214	11,2	3/109	2,8	4,07 [1,36; 12,57]	0,08 [0,03; 0,14]	11,82 [7,20; 39,43]
Infekcje dróg moczowych		23/214	10,7	3/109	2,8	3,90 [1,30; 12,08]	0,08 [0,02; 0,13]	12,51 [7,48; 47,49]
Hemoroidy		22/214	10,3	4/109	3,7	2,80 [1,05; 7,66]	0,07 [0,004; 0,12]	15,13 [8,28; 252,84]
Parestezje		22/214	10,3	3/109	2,8	3,74 [1,24; 11,58]	0,08 [0,02; 0,13]	13,28 [7,80; 59,70]

W grupie leczonej kabozantynibem w porównaniu do grupy placebo wykazano także istotnie statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (wszystkie zdarzenia, które w ocenie badaczy ocenione zostały jako związane przyczynowo z terapią kabozantynibem) (RR=1,33 [1,21; 1,51]) (Tabela 28).

**Tabela 42. Działania niepożądane dla porównania CAB vs PLC**

Działania niepożądane	Okres obserwacji / ekspozycji	kabozantynib		placebo		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
Działania niepożądane ogółem (zdarzenia ocenione jako związane z leczeniem CAB w ocenie badacza)	10,8 mies. vs 3,4 mies.	211/214	98,6	81/109	74,3	1,33 [1,21; 1,51]	0,24 [0,17; 0,33]	4,12 [3,00; 5,97]

W tabeli poniżej (Tabela 43) przedstawiono także wyniki dotyczące zdarzeń niepożądanych wysokiego stopnia ( $\geq 3$  stopnia), które wystąpiły u co najmniej 2% pacjentów, w którejkolwiek z ocenianych grup. Wykazano, że kabozantynib w porównaniu do placebo istotnie statystycznie zwiększa ryzyko zdarzeń niepożądanych wysokiego stopnia takich jak: biegunka, erytrodyzesteza dłoniowo-podeszwowa, spadek masy ciała, obniżenie apetytu, zmęczenie, nadciśnienie oraz hipokalcemia. W grupie pacjentów otrzymujących placebo w porównaniu z grupą leczonych kabozantynibem istotnie statystycznie częściej występowały natomiast duszności. Wykazano, że kabozantynib względem placebo istotnie statystycznie zwiększa ryzyko zdarzeń niepożądanych  $\geq 3$  stopnia ogółem (RR=2,29 [1,77; 3,04]).

**Tabela 43. AE  $\geq 3$  stopnia dla porównania CAB vs PLC**

Zdarzenie niepożądane	Okres obserwacji / ekspozycji	kabozantynib		placebo		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
Ogółem*	10,8 mies. vs 3,4 mies.	148/214	69,2	36/109	33,0	2,09 [1,61; 2,81]	0,36 [0,25; 0,46]	2,77 [2,16; 4,01]
Ogółem		166/214	77,6	37/109	33,9	2,29 [1,77; 3,04]	0,44 [0,33; 0,54]	2,29 [1,87; 3,06]
Biegunka		46/214	21,5	2/109	1,8	11,71 [3,26; 43,42]	0,20 [0,13; 0,26]	5,09 [3,85; 7,47]
Spadek masy ciała		21/214	9,8	0/109	0,0	21,95 [2,32; 213,74]	0,10 [0,07; 0,15]	10,45 [6,63; 14,74]
Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa		27/214	12,6	0/109	0,0	28,08 [2,98; 272,28]	0,12 [0,09; 0,18]	8,09 [5,47; 10,86]
Obniżenie apetytu		15/214	7,0	1/109	0,9	7,64 [1,33; 45,10]	0,06 [0,02; 0,11]	16,42 [9,52; 66,06]
Zmęczenie		21/214	9,8	3/109	2,8	3,57 [1,18; 11,09]	0,07 [0,01; 0,12]	14,16 [8,14; 80,34]
Nadciśnienie		19/214	8,9	0/109	0,0	19,91 [2,10; 194,22]	0,09 [0,06; 0,14]	11,58 [7,14; 17,07]
Zapalenie żołądka		5/214	2,3	0/109	0,0	5,62 [0,56; 57,62]	0,02 [-0,01; 0,06]	NS
Wymioty		5/214	2,3	1/109	0,9	2,55 [0,40; 16,37]	0,01 [-0,03; 0,05]	NS
Zapalenie błon śluzowych		7/214	3,3	0/109	0,0	7,66 [0,78; 77,13]	0,03 [0,003; 0,07]	32,90 [13,87; 321,54]
Oslabienie		14/214	6,5	2/109	1,8	3,57 [0,93; 13,94]	0,05 [-0,004; 0,09]	NS
ALT podwyższony		11/214	5,1	2/109	1,8	2,80 [0,72; 11,18]	0,03 [-0,02; 0,07]	NS
Hipokalcemia		23/214	10,7	0/109	0,0	23,99 [2,54; 233,25]	0,10 [0,08; 0,16]	9,52 [6,19; 13,07]
Ból pleców		9/214	4,2	1/109	0,9	4,58 [0,77; 27,86]	0,03 [-0,01; 0,07]	NS
Ból brzucha		7/214	3,3	1/109	0,9	3,57 [0,59; 22,12]	0,02 [-0,02; 0,06]	NS
Duszności		6/214	2,8	11/109	10,1	0,28 [0,11; 0,71]	-0,07 [-0,15; -0,02]	13,72 [6,85; 49,46]
Dysfagia		9/214	4,2	1/109	0,9	4,58 [0,77; 27,86]	0,03 [-0,01; 0,07]	NS
Wzrost poziomu lipazy		23/214	10,7	9/109	8,3	1,30 [0,64; 2,69]	0,02 [-0,05; 0,09]	NS
Hipokaliemia		12/214	5,6	3/109	2,8	2,04 [0,64; 6,64]	0,03 [-0,03; 0,07]	NS
Bóle mięśniowo-szkieletowe klatki piersiowej	5/214	2,3	0/109	0,0	5,62 [0,56; 57,62]	0,02 [-0,01; 0,06]	NS	

\* - dla okresu ekspozycji wynoszącego 204 dni (Elisei 2013)

## 10. Porównanie pośrednie wandetanib vs kabozantynib

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT w pierwszej kolejności należy poszukiwać badań, w których bezpośrednio porównywano ocenianą technologię z wybranym komparatorem. W sytuacji braku takich badań klinicznych zaleca się przeprowadzenie porównania pośredniego. Należy w tej sytuacji poszukiwać badań RCT ze wspólnym komparatorem, które mogą umożliwić przeprowadzenie porównania pośredniego ocenianej technologii i technologii opcjonalnej przez wspólne ramię referencyjne. Gdy badania takie zostaną odnalezione, należy ocenić heterogeniczność metodyczną oraz kliniczną badań włączonych do analizy oraz określić, czy przeprowadzenie porównania pośredniego jest uprawnione. Zaleca się przy tym przeprowadzenie dokładnej analizy metodyki badań oraz oceny różnic w zakresie populacji, interwencji stanowiącej ramię referencyjne i badanych punktów końcowych.

W ramach niniejszej analizy nie odnaleziono badań klinicznych (badania typu *head-to-head*), które umożliwiłyby porównanie bezpośrednio wandetanibu względem kabozantynibu. W celu porównania obu leków niezbędne okazało się przeprowadzenie porównania pośredniego. W ramach przeglądu systematycznego baz informacji medycznej odnaleziono jedną pracę dotyczącą wandetanibu oraz jedną pracę dotyczącą kabozantynibu, w których leki porównano z placebo, stanowiące wspólną grupę referencyjną, która umożliwiła przeprowadzenie dostosowanego porównania pośredniego metodą Buchera.

### 10.1. Charakterystyka badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim

W tabeli poniżej (Tabela 44) zestawiono najważniejsze dane charakteryzujące oba badania (różnice pod względem metodyki badań oraz różnice w zakresie populacji, interwencji stanowiącej ramię referencyjne, a także badanych punktów końcowych) wykorzystane do porównania pośredniego wandetanibu z kabozantynibem.

Oba zakwalifikowane do porównania pośredniego badania cechowały się umiarkowaną wiarygodnością metodyczną (3 pkt w skali Jadad), zbliżonym wiekiem uczestników, odsetkiem kobiet, biorących udział w badaniu, wynikiem w skali sprawności, typem nowotworu oraz odsetkiem pacjentów leczonych wcześniej systemowo. W badaniu EXAM w porównaniu do badania ZETA włączono więcej pacjentów z potwierdzonym negatywnym wynikiem odnoszącym się do mutacji RET (12% vs 2%), jednak około 40% pacjentów w każdym z badań miało nieznaną status tej mutacji. W obu pracach aktywne leczenie (wandetanib lub kabozantynib) zostało porównane z placebo.

Głównym elementem różniącym obie populacje badań ZETA oraz EXAM były różnice w zakresie kryteriów włączenia dotyczących zaawansowania choroby. W badaniu EXAM włączano pacjentów

z potwierdzoną progresją choroby w momencie kwalifikacji do udziału w badaniu, podczas gdy w badaniu ZETA nie było takiego wymogu i w konsekwencji populacja w tym badaniu klinicznym była mniej obciążona, co mogło mieć wpływ na uzyskane wyniki. Świadczą o tym wyniki uzyskane dla subpopulacji pacjentów z progresją choroby i objawami choroby w badaniu ZETA (ocena przeprowadzona przez badaczy w ośrodku) (HR=0,33 [0,20; 0,53]), dla której uzyskano większą korzyść ze stosowania wandetanibu względem placebo w odniesieniu do PFS niż dla subpopulacji wolnej od progresji i objawów choroby (HR=0,49 [0,27; 0,58]), na co wskazuje się również w raporcie NICE.

Drugą istotną różnicą pomiędzy badaniami było zaplanowanie fazy otwartej (ZETA) bądź nie (EXAM) i okresy, dla których przeprowadzono analizę wyników. W badaniu ZETA w ostatecznej analizie wyników ujęto również dane uzyskane w fazie otwartej badania. W fazie tej w przypadku stwierdzenia progresji choroby, przypisanie do grup było odślepione i wszyscy pacjenci, również chorzy przyjmujący uprzednio placebo, mogli otrzymać wandetanib do momentu spełniania jednego z kryteriów wykluczenia z badania lub zgonu pacjenta. Znaczna część pacjentów z grupy placebo [REDACTED] [REDACTED] po stwierdzeniu progresji przez badacza lokalnego otrzymała wandetanib zanim progresja została potwierdzona przez centralny ośrodek badawczy, stąd wyniki głównej analizy mogły zostać znacznie zaburzone. W badaniu EXAM nie zakładano natomiast przejścia pacjentów z grupy placebo do grupy leczonej aktywnie.

W obu badaniach klinicznych przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) oceniane przez niezależną komisję stanowiło pierwszorzędowy punkt końcowy. W porównaniu pośrednim zdecydowano, aby skuteczność obu leków porównać w odniesieniu do tego parametru. Definicje dla tego punktu końcowego były zbliżone w obu pracach. Wobec zidentyfikowanych różnic pomiędzy badaniami, które zostały omówione powyżej, mogących znacząco zaburzać wyniki badań i wpłynąć również na wyniki porównania pośredniego, zdecydowano, aby wyeliminować je poprzez dobór odpowiedniej subpopulacji oraz sposobu analizy danych w badaniu ZETA. W porównaniu pośrednim z badania ZETA uwzględniono zatem wyniki dla podgrupy pacjentów z progresją i objawami choroby oraz uwzględniono wyniki uzyskane wyłącznie w fazie randomizowanej badania. Pozostałe elementy różniące obie prace w odniesieniu do charakterystyki populacji czy też metodyki badań zostały uznane za mniej istotne i nie wpływające w znaczący sposób na wyniki porównania pośredniego, z tego względu przeprowadzenie porównania pośredniego pomiędzy wandetanibem a kabozantynibem w odniesieniu do PFS przy powyżej wskazanych założeniach należy uznać za uprawnione.

W przypadku analizy dla przeżycia całkowitego wyniki są zakłócone poprzez możliwość przejścia pacjentów z grupy placebo do grupy leczonej aktywnie w badaniu ZETA, stąd przeprowadzanie porównania pośredniego dla tego punktu końcowego nie jest właściwe. W odniesieniu do oceny profilu bezpieczeństwa również nie przeprowadzono porównania pośredniego ze względu na znaczne różnice w okresach obserwacji dla tych punktów końcowych, co istotnie wpływa na uzyskiwane wyniki.

Podejście takie przy porównaniu pośrednim przyjęto również w raporcie NICE, porównując oba leki wyłącznie w zakresie PFS.

Tabela 44. Charakterystyka badań klinicznych uwzględnionych w porównaniu pośrednim

Kryterium oceny	Wandetanib	Kabozantynib
	ZETA	EXAM
<b>Charakterystyka populacji</b>		
Liczebność próby	331	330
Kryteria włączenia dot. zaawansowania RRT	nieoperacyjny miejscowo zaawansowany lub przerzutowy RRT	nieoperacyjny, miejscowo zaawansowany lub przerzutowy RRT; potwierdzona progresja choroby
Wiek	Dorośli średnia wieku: 51 lat (VAN) vs 53 lat (PLC)	Dorośli mediana wieku: 55 lat (CAB) vs 55 lat (PLC)
Odsetek kobiet	43%	33%
Skala sprawności według WHO / ECOG – % pacjentów:		
0	64%	54%
1	32%	39%
2	4%	6%
Typ nowotworu – % pacjentów:		
- dziedziczny	10%	6%
- sporadyczny lub nieznan	90%	94%
- zaawansowany miejscowo	5%	bd
- rozsiały / przerzutowy	95%	bd
Mutacja RET – % pacjentów:		
wynik pozytywny	56%	48%
wynik negatywny	2%	12%
wynik nieznan	41%	39%
Mutacja RET M918T – % pacjentów:		
wynik pozytywny	bd	36%
wynik negatywny	bd	29%
wynik nieznan	bd	35%
Liczba zajętych organów - % pacjentów:		
0 lub 1	11%	13%
>1	89%	87%
Wcześniejsze terapie systemowe - % pacjentów:		
0	60%	61%
≥1	40%	39%
<b>Badane punkty końcowe</b>		
PFS	Pierwszorzędowy punkt końcowy; zdefiniowane jako czas od momentu randomizacji do wystąpienia obiektywnej progresji choroby lub zgonu	Pierwszorzędowy punkt końcowy; zdefiniowane jako czas od momentu randomizacji do najwcześniej udokumentowanej progresji lub zgonu
OS	zdefiniowane jako czas od momentu randomizacji do zgonu	zdefiniowane jako czas od momentu randomizacji do zgonu

Kryterium oceny	Wandetanib	Kabozantynib
	ZETA	EXAM
Bezpieczeństwo	Ocenę profilu bezpieczeństwa przeprowadzono dla fazy randomizowanej badania ZETA. Mediana długości ekspozycji dla grupy leczonej wandetanibem wynosiła 90,1 tygodni, natomiast dla grupy placebo wynosiła 39,9 tygodni	Ocenę profilu bezpieczeństwa przedstawiono dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji badania EXAM. Mediana długości ekspozycji na kabozantynib wynosiła 10,8 miesięcy, natomiast dla grupy placebo odpowiednio 3,4 miesiąca.
<b>Interwencja stanowiąca ramię referencyjne</b>		
Komparator	Placebo (tabletki podawane raz dziennie)	Placebo (kapsułki podawane raz dziennie)
<b>Metodyka badań</b>		
Rodzaj badania	RCT III fazy / IIA	RCT III fazy / IIA
Podejście do testowania hipotezy	<i>superiority</i>	<i>superiority</i>
Ocena w skali Jadad	3/5 (brak opisu metody randomizacji oraz podwójnego zaślepienia)	3/5 (brak opisu metody randomizacji oraz podwójnego zaślepienia)
Typy analiz	ITT, PP (skuteczność) mITT (bezpieczeństwo)	ITT, PP (skuteczność) mITT (bezpieczeństwo)
Miejsce badania	międzynarodowe (Europa, Ameryka Północna, Ameryka Południowa, Azja, Australia)	międzynarodowe (Europa, Ameryka Północna, Ameryka Południowa, Azja)
Okres obserwacji: analiza dla PFS analiza dla OS	24 mies. (mediana) 105 mies. (mediana)	13,9 mies. (mediana) >42 mies.
Faza <i>cross-over</i>	W przypadku stwierdzenia progresji choroby pacjenci przechodzili do fazy otwartej badania, w której wszystkim pacjentom proponowano VAN	Nie zakładano przejścia pacjentów leczonych PLC do grupy CAB

## 10.2. Wyniki porównania pośredniego

Poniżej zestawiono wartości median w grupach placebo dla porównania VAN vs PLC (badanie ZETA) oraz CAB vs PLC (badanie EXAM), a także wyniki porównania pośredniego przeprowadzonego metodą Buchera w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji choroby w ocenie:

- centralnej przeprowadzonej przez niezależnych badaczy,
- centralnej przeprowadzonej przez niezależnych badaczy z wyłączeniem danych uzyskanych w fazie otwartej badania ZETA,
- badaczy lokalnych (wykonanej na miejscu w danym ośrodku badawczym).

Z uwagi na brak wyników dla podgrup podzielonych ze względu na obecność mutacji RET i RET M918T dla subpopulacji pacjentów z progresją i objawami choroby w pracy ZETA, porównanie pośrednie dla tych podgrup nie mogło być wykonane.

Analiza median dla PFS w grupach placebo wskazuje, że populacje badania ZETA oraz EXAM nie były porównywalne. W przypadku pacjentów w grupie placebo w badaniu ZETA mediany te były co najmniej 2-krotnie wyższe niż w grupie placebo w badaniu EXAM. W przypadku oceny dokonywanej centralnie przez niezależną komisję eliminacja wyników uzyskanych w fazie otwartej badania pozwoliła nieco zmniejszyć tę różnicę z ponad 4-krotnej do niemal 3-krotnej, ale czynnik zakłócający nie został w pełni wyeliminowany. Różnice w wyjściowej charakterystyce populacji w obu badaniach wynikające z różnic w protokołach były jednak oczekiwane i nie kwestionują możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego.

Na podstawie przeprowadzonego w ramach niniejszej pracy porównania pośredniego nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy wandetanibem a kabozantynibem w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji choroby. W odniesieniu do wyników PFS na podstawie oceny centralnej przeprowadzonej przez niezależną komisję daje się zauważyć, że efekt terapeutyczny kabozantynibu jest korzystniejszy niż wandetanibu (HR=1,68 [0,91; 3,10]), nie stwierdzono jednak istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami. W przypadku wykluczenia danych uzyskanych w fazie otwartej badania ZETA wynik porównania pośredniego wskazuje, że wandetanib i kabozantynib cechują się zbliżoną skutecznością w odniesieniu do zmniejszenia ryzyka progresji choroby (HR=1,14 [0,60; 2,17]). Biorąc pod uwagę wyniki uzyskane przez badaczy lokalnych uzyskano także zbliżone wyniki, nie wykazując również w tym przypadku istotnych statystycznie różnic pomiędzy wandetanibem a kabozantynibem (Tabela 45).

W ramach raportu NICE również przeprowadzono porównanie pośrednie wandetanibu z kabozantynibem. W analizie NICE wykonano i przedstawiono wyniki porównania pośredniego wandetanibu i kabozantynibu, które przeprowadzono metodą sieciową. W analizie uwzględniono, tak jak w niniejszej pracy, wyniki badania ZETA dla podgrupy pacjentów z progresją i objawami choroby. Wskazano, że wandetanib oraz kabozantynib charakteryzują się generalnie podobną skutecznością. Wyniki przedstawione w tym raporcie są takie same jak wyniki, jakie uzyskano w ramach niniejszej pracy (HR=1,68 [CrI 0,61; 4,62] dla oceny centralnej uwzględniającej wyniki fazy otwartej badania ZETA oraz HR=1,14 [CrI 0,41; 3,09] dla oceny badaczy lokalnych).

Odnaleziono dodatkowo jedno doniesienie konferencyjne, w którym także przedstawiono wyniki porównania pośredniego wandetanibu oraz kabozantynibu (Rinciog 2014 [10]). Ze względu na formę publikacji (abstrakt konferencyjny), nie jest możliwa szczegółowa ocena zastosowanej metody porównania pośredniego. W pracy tej wykazano istotne statystycznie wydłużenie PFS u pacjentów leczonych kabozantynibem w porównaniu do pacjentów leczonych wandetanibem w podgrupie chorych z wynikiem pozytywnym w odniesieniu do mutacji RET M918T, natomiast dla populacji ogólnej nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lekami. Wyniki uzyskane w tej pracy są jednak



obarczone dużym ryzykiem błędu i należy uznać je za niepoprawne z uwagi na duże różnice pomiędzy porównywanymi populacjami uwzględnionymi w analizie ITT dla poszczególnych badań, co omówiono wcześniej i na co wskazują również autorzy raportu NICE.

**Tabela 45. Wyniki porównania pośredniego VAN vs CAB w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji choroby**

Punkt końcowy	wandetanib		kabozantynib		VAN vs CAB
	Mediana PFS w grupie PLC	HR [95% CI]	Mediana PFS w grupie PLC	HR [95% CI]	HR [95% CI]
PFS - ocena centralna przez niezależnych badaczy	16,4 mies.	0,47 [0,29; 0,77]	4,0 mies.	0,28 [0,19; 0,40]	<b>1,68 [0,91; 3,10]</b>
PFS - ocena centralna przez niezależnych badaczy z wyłączeniem danych z fazy otwartej badania ZETA	11,1 mies.	0,32 [0,19; 0,54]			<b>1,14 [0,60; 2,17]</b>
PFS - ocena badaczy lokalnych	8,3 mies.	0,33 [0,20; 0,53]	3,1 mies.	0,29 [0,21; 0,42]	<b>1,14 [0,63; 2,07]</b>

## 11. Charakterystyka i wyniki pozostałych badań pierwotnych

W ramach niniejszej analizy, obok randomizowanych badań klinicznych porównujących bezpośrednio wandetanib z placebo (rozdział 7.1), analizowano również wyniki innych badań eksperymentalnych, a także wyniki badań obserwacyjnych, w tym serie przypadków.

Odnaleziono 2 badania obserwacyjne oceniające efektywność praktyczną wandetanibu (Chougnet 2015 i Werner 2015) oraz 2 badania eksperymentalne dotyczące profilu bezpieczeństwa (Bastholt 2016) oraz skuteczności i bezpieczeństwa (Wells 2010) wandetanibu. Badanie Wells 2010 to wieloośrodkowe eksperymentalne badanie bez grupy kontrolnej (II fazy). Badanie Bastholt 2016 to randomizowane badanie kliniczne oceniające wzmożony monitoring zdarzeń niepożądanych względem standardowego monitorowania bezpieczeństwa terapii wandetanibem. Prace Chougnet 2015 oraz Werner 2015 to natomiast retrospektywne badania obserwacyjne typu serii przypadków. W obu tych badaniach przedstawiono wyniki dotyczące efektywności praktycznej wandetanibu, aczkolwiek głównym celem pracy Werner 2015 była ocena poziomu CEA i kalcytoniny jako wczesnych czynników prognostycznych progresji choroby. We wszystkich 4 odnalezionych badaniach uczestniczyli pacjenci z zaawansowanym miejscowo lub przerzutowym RRT. W badaniach Wells 2010 oraz Werner 2015 wandetanib stosowano w dawce wyjściowej 300 mg/dzień, w dwóch pozostałych pracach dopuszczano zastosowanie wandetanibu w niższej dawce wyjściowej, jednak zdecydowana większość chorych wyjściowo leczona była z zastosowaniem wandetanibu w dawce 300 mg/dzień.

W analizie uwzględniono także wyniki badania randomizowanego porównującego [REDACTED]

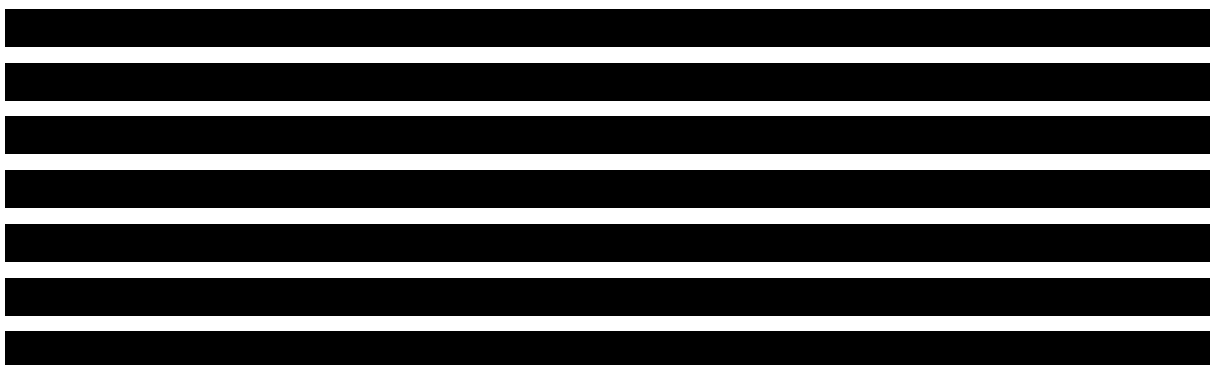
Tylko w badaniu Chougnet 2015 przedstawiono wyniki dla przeżycia całkowitego. Po roku od rozpoczęcia terapii wandetanibem wskaźnik przeżycia całkowitego (1-roczone przeżycie) wynosił 78%, natomiast po 2 latach (wskaźnik 2-letniego przeżycia) wynosił odpowiednio 60%.

W dwóch pracach (Wells 2010, Chougnet 2015) przedstawiono dane dotyczące przeżycia wolnego od progresji choroby. Po 20 miesiącach (mediana) okresu obserwacji w badaniu Chougnet 2015, w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, mediana PFS wynosiła 16,1 miesiąca. W badaniu Wells 2010 mediana PFS nie została natomiast osiągnięta dla okresu interwencji wynoszącego 18,8 miesiąca (mediana), a wartość szacowana wynosiła 27,9 miesiąca. Niższa wartość mediany długości PFS w badaniu Chougnet 2015 może wynikać z oceny bardziej obciążonej populacji w tej pracy niż w badaniu Wells 2010.

Wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie przedstawiono w trzech pracach (Wells 2010, Chougnet 2015 i Werner 2015). Wskaźnik odpowiedzi na leczenie wahał się od 9,5% do 22%, w większości przypadków była to częściowa odpowiedź na leczenie i tylko u jednego pacjenta w badaniu Chougnet 2015 uzyskano całkowitą odpowiedź na leczenie. Kontrolę choroby (odpowiedź całkowita, odpowiedź częściowa albo stabilizacja choroby) stwierdzono u od 71% do 77% pacjentów leczonych wandetanibem.

Odpowiedź biochemiczną na leczenie według kryteriów RECIST mierzono w pracy Wells 2010 i Werner 2015. Odpowiedź biochemiczna mierzona spadkiem poziomu kalcytoniny w surowicy wynosiła 80% i 71%, a mierzona spadkiem poziomu CEA wynosiła 53% i 62% w obu tych pracach odpowiednio.

Analizę bezpieczeństwa wandetanibu przedstawiono w 3 pracach (Bastholt 2016, Chougnet 2015, Wells 2010). W badaniu Bastholt 2016 działania niepożądane (zdarzenia ocenione jako związane z terapią wandetanibem) wystąpiły u 87,3% pacjentów. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych należy biegunka, nadciśnienie, wysypka, nudności oraz zmiany skórne. Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły natomiast u 27,8% pacjentów, w tym stwierdzono 6 zgonów w grupie 205 pacjentów (2,9%) uczestniczących w badaniu. Utrata z badania z powodu zdarzeń niepożądanych wahała się od 23% w pracy Wells 2010 do 27% w pracy Chougnet 2015.



Generalnie autorzy odnalezionych badań podkreślają, że terapia wandetanibem u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym RRT pozwala uzyskać odpowiedź na leczenie czy stabilizację choroby, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Zdarzenia niepożądane są dość powszechne, lecz można je opanować m.in. obniżając dawkę leku i/lub przerywając terapię.

Zestawienie wszystkich odnalezionych badań, zawierające charakterystykę, a także najważniejsze wyniki oraz wnioski z poszczególnych doniesień naukowych, przedstawiono poniżej (Tabela 46).

Tabela 46. Pozostałe pierwotne badania kliniczne oceniające wandetanib w leczeniu pacjentów z RRT

Badanie	Metodyka / cel badania (finansowanie)	Populacja (miejsce badania)	Interwencja (schemat)	Wyniki / wnioski
<p><b>Wells 2010 [31]</b></p> <p><b>Podtyp: IID</b></p>	<p><b>Rodzaj badania:</b> badanie eksperymentalne II fazy, otwarte, bez grupy kontrolnej</p> <p><b>Cel:</b> Ocena skuteczności i bezpieczeństwa VAN</p> <p>(badanie finansowane przez firmę Astra Zeneca)</p>	<p>N=30</p> <p>Pacjenci dorośli z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym RRT (postać dziedziczna) w wieku 20-77 lat (mediana 49 lat) (70% kobiet)</p> <p>(USA, Francja)</p>	<p>VAN w dawce wyjściowej 300 mg/dzień</p> <p>Mediana (zakres) okresu leczenia VAN: 18,8 mies. (0,6-38,4 mies.)</p>	<p>CR (odpowiedź całkowita): 0%</p> <p>PR (odpowiedź częściowa): 6/30 (20%) (mediana i zakres czasu trwania odpowiedzi: 10,2 mies. (1,9-16,9 mies.) w punkcie odcięcia)</p> <p>SD (stabilizacja choroby): 16/30 (53%) (dla okresu obserwacji wynoszącego co najmniej 24 tyg.)</p> <p>Kontrola objawów choroby (PR+SD): 22/30 (73%)</p> <p>SD (przez co najmniej 8 tyg., ale krócej niż 24 tyg.): 6/30 (20%)</p> <p>PD (progresja choroby): 1/30 (3%) (jeden pacjent – brak możliwości oceny odpowiedzi na leczenie)</p> <p>Zgon: 2/30 (6%)</p> <p>≥50% spadek wyjściowego stężenia kalcytoniny w surowicy, które utrzymywało się przez ≥4 tyg.: 24/30 (80%)</p> <p>u 16 pacjentów wykazano podobne zmniejszenie poziomu antygenu rakowo-łagodowego w surowicy PFS: mediana 27,9 mies. (wartość szacowana; mediana nie została osiągnięta)</p> <p>Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były: biegunka (70%), wysypka (67%), zmęczenie (63%) i nudności (63%).</p> <p>W punkcie odcięcia: 17 pacjentów kontynuowało terapię VAN; 13 pacjentów przerwało terapię VAN z powodu: AE (n=7), progresji choroby (n=4), wycofania zgody na udział w badaniu (n=2).</p> <p><b>Wnioski:</b></p> <p>Zastosowanie VAN wiązało się z uzyskaniem trwałej obiektywnej częściowej odpowiedzi na leczenie i kontroli choroby z możliwym do opanowania profilem zdarzeń niepożądanych. Wyniki te pokazują, że VAN może stanowić skuteczną opcję terapeutyczną u pacjentów z zaawansowanym dziedzicznym RRT, rzadką chorobą, dla której nie było do tej pory skutecznej terapii.</p>

Badanie	Metodyka / cel badania (finansowanie)	Populacja (miejsce badania)	Interwencja (schemat)	Wyniki / wnioski
<b>Chougnat 2015 [32]</b>  <b>Podtyp: IVA</b>	<p><b>Rodzaj badania:</b> obserwacyjne kohortowe retrospektywne, typu serii przypadków (bez grupy kontrolnej)</p> <p><b>Cel:</b> Ocena skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa VAN poza reżimem badań klinicznych (ocena efektywności praktycznej) (pacjentów, którzy uzyskali zgodę na leczenie w ramach „chemioterapii niestandardowej” w okresie VIII.2010-II.2012) (brak informacji odnośnie finansowania badania, dwóch autorów było związanych lub otrzymywało honoraria od firmy Astra Zeneca)</p>	<p>N=60 Pacjenci z nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub objawowym przerzutowym RRT w wieku 11-83 lat (mediana 58 lat) (35% kobiet) (Francja)</p>	<p>VAN w dawce wyjściowej 300 mg/dzień (u 55 pacjentów; natomiast u 5 pacjentów z ECOG 2 lub 3 stopnia dawka wyjściowa była niższa)</p> <p>Follow-up: mediana 20 mies. Mediana (zakres) okresu leczenia VAN: 9,7 mies. (0,3-36 mies.)</p>	<p>PFS = mediana 16,1 mies. Wskaźnik przeżycia całkowitego po roku i po 2 latach wynosił 78% (47/60) i 60% (36/60) odpowiednio. Zgony: 25/60 (41,7%) z czego 23 pacjentów zmarło z powodu progresji choroby. Mediana czasu do zgonu wynosiła 12 miesięcy (0,3-26 miesięcy) od rozpoczęcia leczenia. Utrata z powodu PD: 25/60 (42%) CR: 1/60 (2%); PR: 12/60 (20%); SD: 33/60 (55%); PD: 7/60 (12%) Utrata z powodu toksyczności: 16/60 (27%) Co najmniej jedno AE: 100% (najczęściej występujące zdarzenia: toksyczność skórna, biegunka i astenia) Zgon z powodu działania niepożądanego (kardiotoksyczność wywołana VAN): 1/60 (2%)</p> <p>W punkcie odcięcia: 15 pacjentów kontynuowało terapię VAN.</p> <p><b>Wnioski:</b> Lek jest skuteczną opcją leczenia u pacjentów z zaawansowanym RRT. Należy uważnie monitorować AE i minimalizować ryzyko ich wystąpienia poprzez wprowadzenie ewentualnego leczenia objawowego i zredukowanie dawki leku.</p>
<b>Werner 2015 [33]</b>  <b>Podtyp: IVA</b>	<p><b>Rodzaj badania:</b> obserwacyjne retrospektywne (typu serii przypadków)</p> <p><b>Cel:</b> Ocena poziomu CEA i kalcytoniny jako wskaźników progresji choroby u pacjentów z RRT leczonych VAN oraz ocena efektywności praktycznej VAN (brak informacji odnośnie finansowania, autorzy nie deklarowali konfliktu interesów)</p>	<p>N=21 Pacjenci z agresywnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym RRT w wieku 49±13 lat (24% kobiet) (Niemcy)</p>	<p>VAN w dawce wyjściowej 300 mg/dzień</p> <p>Follow-up: średnio 510±350 dni</p>	<p>SD: 13/21 (62%); PR: 2/21 (9,5%); PD: 6/21 (29%) W okresie obserwacji nie stwierdzono zgonu. Podczas okresu obserwacji wynoszące średnio 510 dni (od 97 do 1140 dni) odpowiedź biochemiczną mierzoną spadkiem poziomu kalcytoniny i CEA w surowicy odnotowano odpowiednio u 71,4% i 61,9% pacjentów.</p> <p><b>Wnioski:</b> Podczas gdy wahania poziomu markera nowotworowego u pacjentów z RRT poddawanych leczeniu TKI są częstym zjawiskiem, znaczny wzrost kalcytoniny ≥40% okazuje się być wczesnym wskaźnikiem progresji nowotworu.</p>

Badanie	Metodyka / cel badania (finansowanie)	Populacja (miejsce badania)	Interwencja (schemat)	Wyniki / wnioski
<p><b>Bastholt 2016 [34]</b></p> <p><b>Podtyp: IIA</b></p>	<p><b>Rodzaj badania:</b> wielośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie III fazy</p> <p><b>Cel:</b> Ocena wpływu rozszerzonego monitoringu / wzmożonego kontaktu z pacjentem (dodatkowo co 2 tyg. kontakt tel. lub przy wizycie z oceną dotyczącą wybranych AE) względem standardowej obserwacji na częstość występowania zdarzeń niepożądanych</p> <p>(badanie finansowane przez firmę Astra Zeneca)</p>	<p>N=205</p> <p>Pacjenci dorośli z nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym RRT (sporadyczny lub dziedziczny)</p> <p>(Europa, Ameryka Pd. i Pm., Azja, Australia)</p> <p>22 kraje (34 ośrodki)</p>	<p>VAN w dawce wyjściowej 200 lub 300 mg/dzień + rozszerzony monitoring AE (n=103)</p> <p>vs</p> <p>VAN w dawce wyjściowej 200 lub 300 mg/dzień + standardowy monitoring AE (n=102)</p> <p>(dawka w zależności od wyjściowego poziomu kreatyniny; ostatecznie tylko jeden pacjent otrzymał dawkę 200 mg/dzień; dawka mogła być dostosowana i zmniejszona do 200 mg/dzień)</p> <p>Follow-up: do 52 tyg.</p>	<p>W okresie obserwacji wynoszącym do 60 dni po podaniu ostatniej dawki leku (średni okres stosowania terapii VAN wynosił 14,1 miesiący) u 94,6% pacjentów raportowano zdarzenia niepożądane (odpowiednio 99% i 90,3% w grupie badanej i kontrolnej).</p> <p>Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych należały (&gt;20% populacji): biegunka, nadciśnienie, wysypka, nudności, zapalenie skóry trądzikopodobne.</p> <p>Zdarzenia niepożądane wysokiego stopnia (≥2 stopnia) stwierdzono u 84,4% pacjentów (odpowiednio 88,2% i 80,6% w grupie badanej i kontrolnej). Wśród AE wysokiego stopnia do najczęstszych należały (&gt;10% populacji): nadciśnienie, biegunka i zapalenie skóry trądzikopodobne.</p> <p>SAE raportowano u 26,5% pacjentów z grupy badanej i u 29,1% pacjentów z grupy kontrolnej (ogółem u 27,8% pacjentów).</p> <p>6 pacjentów (2,9%) zmarło w wyniku zdarzeń niepożądanych (4 osoby w grupie badanej i 2 osoby w grupie kontrolnej) (dwóch pacjentów zmarło z powodu nagłego zatrzymania krążenia, jeden z powodu kacheksji (wyniszczenie organizmu), natomiast 3 z nieznanymi powodów). W żadnym przypadku nie stwierdzono związku zgonu z przyjmowaną terapią.</p> <p>U 179 (87,3%) pacjentów wystąpiły działania niepożądane (zdarzenia, które były związane z leczeniem (89,2% w grupie badanej i 85,4% w grupie kontrolnej)).</p> <p><b>Wnioski:</b> Dodatkowy / rozszerzony monitoring pacjentów nie miał istotnego statystycznie wpływu na częstość i nasilenie zdarzeń niepożądanych (p=0,199).</p> <p>Raportowane zdarzenia niepożądane były zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa wandetanibu</p> <p>(najczęściej występujące AE oraz AE co najmniej 2 stopnia to biegunka, nadciśnienie, wysypka, nudności oraz zapalenie skóry trądzikopodobne).</p>


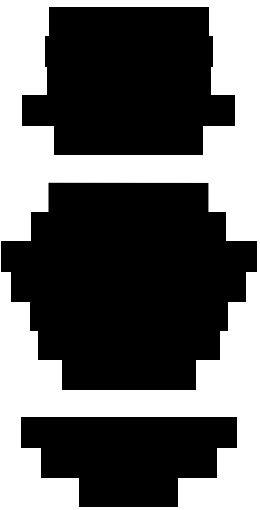
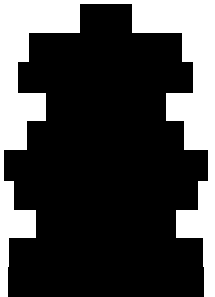
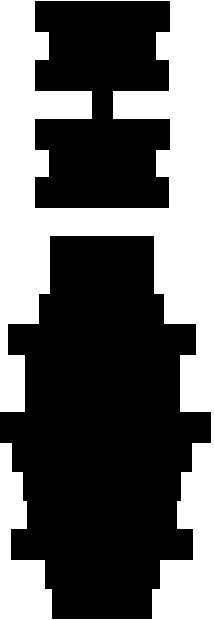
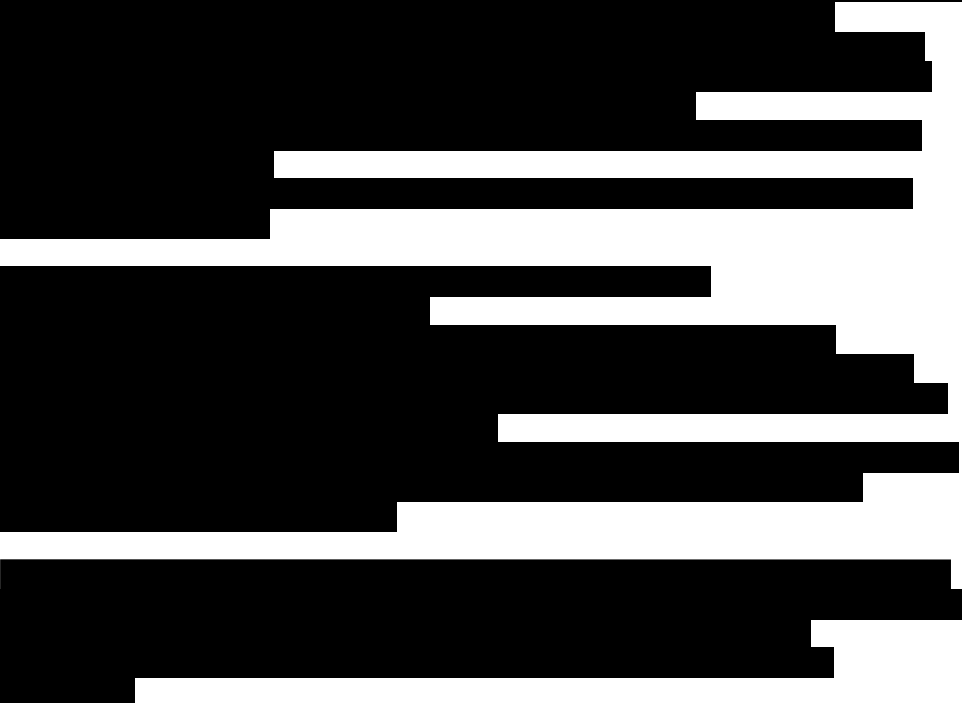
Badanie	Metodyka / cel badania (finansowanie)	Populacja (miejsce badania)	Interwencja (schemat)	Wyniki / wnioski
				

Tabela 47. Ocena pierwotnych badań klinicznych z zastosowaniem skali NICE

Pytanie	Wells 2010	Chougnnet 2015	Bastholt 2016*	Werner 2015	
Czy badanie było wieloośrodkowe?	1	1	1	0	█
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1	1	1	1	█
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1	1	1	0	█
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1	1	1	1	█
Czy badanie było prospektywne?	1	0	1	0	█
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0#	1	0#	0	█
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1	1	1	1	█
Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	0	0	0	0	█
<b>RAZEM</b>	<b>6/8</b>	<b>6/8</b>	<b>6/8</b>	<b>3/8</b>	█

\* - badanie randomizowane; w niniejszej pracy oceniano wyniki łączne dla obu grup traktując pracę jako badanie bez grupy kontrolnej (pacjenci leczeni VAN)

# - badanie eksperymentalne



## 12. Poszerzona ocena profilu bezpieczeństwa wandetanibu

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT zakres oceny bezpieczeństwa należy dostosować do problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej technologii medycznej. W niektórych przypadkach zakres ten może być zbliżony do stosowanego przy ocenie skuteczności, często jednak wymaga rozszerzenia. Ocena bezpieczeństwa powinna być poszerzona szczególnie w przypadku technologii innowacyjnych, technologii często powodujących działania niepożądane, a także technologii powodujących ciężkie lub poważne działania niepożądane. Jeżeli dane pochodzące z badań włączonych do analizy skuteczności nie są wystarczające do oceny profilu bezpieczeństwa, należy rozważyć rozszerzenie kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego, zarówno w zakresie populacji pacjentów, u których dany lek może być zastosowany, interwencji (inny schemat dawkowania, sposób podania itp.), jak i metodyki włączonych badań [1].

Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dotyczących oceny bezpieczeństwa oraz kryteria ich włączania i wykluczania w ramach niniejszej analizy były takie same, jak te zastosowane w ocenie skuteczności klinicznej. W ramach przeszukania baz informacji medycznej nie zawężano wyszukiwania do wybranych punktów końcowych / efektów zdrowotnych. Do analizy włączono wszystkie badania kliniczne oceniające wandetanib w zarejestrowanej dawce w leczeniu RRT, niezależnie od typu i metodyki badania (badania eksperymentalne i obserwacyjne; z grupą kontrolną i badania jednoramienne oraz serie przypadków).

Uwzględnione w niniejszej pracy randomizowane badanie kliniczne to próba o długim okresie obserwacji, przeprowadzona na stosunkowo dużej liczbie próbie i ukierunkowana także na ocenę profilu bezpieczeństwa wandetanibu. Dodatkowo, tak jak wskazano powyżej, analiza skuteczności i bezpieczeństwa została poszerzona o wszystkie dostępne pierwotne badania kliniczne (eksperymentalne oraz obserwacyjne), w tym serie przypadków, o próbie liczącej co najmniej 20 pacjentów leczonych wandetanibem, które potwierdziły poznany profil bezpieczeństwa ocenianego leku, dlatego zdecydowano, że poszerzona analiza bezpieczeństwa, oprócz oceny profilu bezpieczeństwa opartej na wynikach wszystkich odnalezionych badań klinicznych oraz wynikach opracowań wtórnych uwzględnionych w analizie klinicznej, opierać się będzie, zgodnie z Wytycznymi AOTMiT [1] oraz minimalnymi wymaganiami określonymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [6], na przedstawieniu informacji na temat bezpieczeństwa (komunikaty/ostrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii) pochodzących ze stron internetowych instytucji zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),

- Europejskiej Agencji ds. Leków (*European Medicines Agency - EMA*) oraz
- Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (*Food and Drug Administration - FDA*),
- *WHO Uppsala Monitoring Centre* (rozdział 12.1).

Dodatkowo przedstawiono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Caprelsa® dostępne w ChPL tego produktu leczniczego (rozdział 12.2).

## **12.1. Informacje na temat bezpieczeństwa pochodzące ze stron URPL, EMA, FDA oraz WHO Uppsala Monitoring Centre**

W celu przeprowadzenia poszerzonej analizy bezpieczeństwa dla produktu leczniczego Caprelsa® poszukiwano, zgodnie z minimalnymi wymaganiami określonymi w Rozporządzeniu MZ z dnia 2 kwietnia 2012 roku, informacji na ten temat na stronach internetowych URPL, EMA oraz FDA. W ramach przeszukiwania (strategię i sposób wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 19.1) powyższych źródeł nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Caprelsa® z wyjątkiem informacji na stronach EMA/FDA dotyczących wprowadzania zmian do Charakterystyki Produktu Leczniczego lub ulotki informacyjnej (aktualne zapisy dotyczące bezpieczeństwa leku dostępne w ChPL przedstawiono w rozdziale poniżej).

Dodatkowo, zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, sprawdzono raporty publikowane przez *WHO Uppsala Monitoring Centre*, w których również nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji.

## **12.2. Informacje dotyczące bezpieczeństwa produktu Caprelsa® zawarte w ChPL**

W tabeli poniżej (Tabela 48) zestawiono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Caprelsa®, dostępne w ChPL tego produktu.

Tabela 48. Poszerzona analiza bezpieczeństwa - dane dotyczące bezpieczeństwa zawarte w ChPL Caprelsa® [8]

Cecha	wandetanib (Caprelsa®)
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą.</li> <li>• Wrodzony zespół wydłużonego odstępu QTc.</li> <li>• Pacjenci z czasem trwania odstępu QTc przekraczającym 480 ms.</li> <li>• Jednoczesne stosowanie wandetanibu z następującymi produktami leczniczymi, o których wiadomo, że również wydłużają odstępy QTc i (lub) indukują występowanie zespołu Torsades de pointes: arsenik, cyzapryd, dożylnie podawana erytromycyna, toremifen, mizolastyna, moksyflokscyna, leki przeciwaritmiczne klas IA oraz III).</li> <li>• Karmienie piersią.</li> </ul>
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<p>Wobec możliwych zagrożeń związanych z przyjmowaniem wandetanibu istotne jest, aby stosowanie leczenia tym lekiem było ograniczone do pacjentów, którzy rzeczywiście jego potrzebują, tj. do pacjentów z chorobą objawową o agresywnym przebiegu. Choroba wyłącznie objawowa lub wyłącznie postępująca nie jest wystarczającym wskazaniem do wdrożenia leczenia wandetanibem. Tempo zmian poziomów biomarkerów, takich jak kalcytonina (skrót ang. CTN) i (lub) antygen karcynoembrionalny (skrót ang. CEA), a także tempo zmiany objętości guza określone w toku wnikliwej obserwacji stanu pacjenta mogą pomóc nie tylko w wyborze pacjentów rzeczywiście potrzebujących leczenia, ale także mogą ułatwić określenie optymalnego momentu rozpoczęcia leczenia wandetanibem.</p> <p><b>Wydłużenie odstępu QTc i Torsades de pointes</b></p> <p>Ze stosowaniem wandetanibu w dawce 300 mg związane jest znaczne i zależne od stężenia leku wydłużenie odstępu QTc (średnio o 28 ms, mediana 35 ms). Występowanie pierwszych zdarzeń wydłużenia odstępu QTc stwierdzano najczęściej w pierwszych trzech miesiącach leczenia, ale i po tym czasie stwierdzano je po raz pierwszy. Okres półtrwania wandetanibu (wynoszący 19 dni) sprawia, że ocena momentu wystąpienia wydłużenia odstępu QTc jest szczególnie problematyczna. Po zastosowaniu dawki dobowej 300 mg w terapii raka rdzeniastego tarczycy w badaniu klinicznym fazy III wydłużenie odstępu QTc w EKG powyżej 500 ms było obserwowane u 11% pacjentów. Wydłużenie odstępu QTc w zapisie EKG wydaje się zależne od dawki. U pacjentów otrzymujących wandetanib w dawce dobowej 300 mg niezbyt często obserwowano występowanie Torsades de pointes i tachykardii komorowej. Ryzyko wystąpienia Torsades może być zwiększone u pacjentów z zaburzeniami równowagi elektrolitowej.</p> <p>Nie wolno rozpoczynać stosowania wandetanibu u pacjentów, u których czas trwania odstępu QTc w zapisie EKG jest dłuższy niż 480 ms. Wandetanibu nie należy stosować u pacjentów z Torsades de pointes w wywiadzie. Nie prowadzono badań dotyczących stosowania wandetanibu u pacjentów z arytmia komorową lub po niedawno przeżytym zawale mięśnia sercowego.</p> <p>Należy wykonać badanie EKG, określić stężenie potasu, wapnia i magnezu w surowicy oraz poziom hormonu tyreotropowego (TSH) w momencie rozpoczęcia leczenia, po 1, 3, 6 oraz 12 tygodniach od rozpoczęcia leczenia, a następnie co 3 miesiące przez co najmniej rok po zakończeniu leczenia. Taki schemat powinien być zastosowany w okresie po zmniejszeniu dawek na skutek wydłużenia odstępu QTc oraz po wstrzymaniu stosowania przez więcej niż 2 tygodnie. Badania EKG i badania krwi należy wykonywać, kiedy występują wskazania kliniczne w trakcie leczenia oraz po jego zakończeniu. Należy kontynuować częste kontrolowanie odstępow QTc w zapisie EKG.</p> <p>Stężenie potasu w surowicy, stężenie magnezu i wapnia w surowicy powinno być utrzymywane w prawidłowym zakresie, aby zmniejszyć ryzyko wydłużenia odstępu QTc w zapisie EKG. Dodatkowe monitorowanie odstępu QTc, stężeń elektrolitów oraz czynności nerek są wymagane szczególnie w przypadku wystąpienia biegunki, nasilenia biegunki/odwodnienia, w przypadku zaburzeń równowagi elektrolitowej i (lub) zaburzeń czynności nerek. Jeśli odstępy QTc ulega znacznemu wzrostowi, ale utrzymuje się poniżej 500 ms, trzeba zasięgnąć porady kardiologa. Stosowanie wandetanibu jednocześnie z substancjami znanymi z ich wpływu na wydłużanie odstępu QTc w EKG, jest przeciwwskazane lub nie jest zalecane.</p> <p>Jednoczesne stosowanie wandetanibu i ondansetronu nie jest zalecane.</p> <p><b>Pacjenci, u których pojedyncza wartość skorygowanego odstępu QTc w zapisie EKG jest <math>\geq 500</math> ms, powinni przerwać stosowanie wandetanibu. Przyjmowanie leku można wznowić od zmniejszonej dawki po potwierdzonym powrocie czasu trwania odstępu QTc do wartości sprzed leczenia i skorygowaniu ewentualnych zaburzeń równowagi elektrolitowej.</b></p> <p><u>Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (ang. <i>Posterior reversible encephalopathy syndrome</i> - PRES lub <i>Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome</i> - RPLS)</u></p>

Cecha	wandetanib (Caprelsa®)
	<p>Zespół PRES jest zespołem podkorowego obrzęku naczyniopochodnego diagnozowanym przy użyciu obrazowania mózgu metodą rezonansu magnetycznego (skrót ang. MRI), który był obserwowany niezbyt często w toku leczenia wandetanibem w skojarzeniu z chemioterapią. Zespół PRES był również obserwowany u pacjentów otrzymujących wandetanib w monoterapii. Wystąpienie tego zespołu powinno być brane pod uwagę u każdego pacjenta z drgawkami, bólem głowy, zaburzeniami widzenia, splątaniem lub zaburzeniami stanu psychicznego. Obrazowanie mózgu metodą rezonansu magnetycznego powinno być brane pod uwagę u każdego pacjenta z drgawkami, splątaniem lub zaburzeniami stanu psychicznego.</p> <p><b>Status mutacji RET</b>  <b><u>W przypadku pacjentów z guzem bez mutacji RET skuteczność leczenia wandetanibem może być zmniejszona, a stosunek korzyści do ryzyka w tej grupie pacjentów może być inny niż w grupie z guzem z mutacją RET. U pacjentów, u których status mutacji może być negatywny, decyzję o leczeniu wandetanibem danego pacjenta należy starannie rozważyć z powodu ryzyka związanego z mniej skutecznym leczeniem. Z tego powodu zaleca się badanie mutacji RET. Przy ustalaniu statusu mutacji RET próbki tkanki powinny być pobrane w miarę możliwości w czasie raczej rozpoczynania leczenia niż diagnozy.</u></b></p> <p><b>Reakcje skórne</b>  U pacjentów stosujących wandetanib obserwowano występowanie wysypki i innych reakcji skórnych w tym reakcje nadwrażliwości na światło i zespół erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej. W przypadku reakcji skórnych łagodnych do umiarkowanych wystarczające może być leczenie objawowe, zmniejszenie dawki lub przerwanie stosowania leku. W przypadku ciężkich reakcji skórnych (takich jak zespół Stevensa-Johnsona) zaleca się pilną konsultację medyczną pacjenta. Należy zachować ostrożność podczas ekspozycji na światło słoneczne poprzez stosowanie ubrań ochronnych i (lub) filtrów przeciwsłonecznych ze względu na ryzyko wystąpienia reakcji fototoksycznych związanych ze stosowaniem wandetanibu.</p> <p><b>Biegunka</b>  Biegunka może być objawem związanym z chorobą podstawową, jak również jest możliwym działaniem niepożądanym wandetanibu. Do leczenia biegunki zalecane jest stosowanie standardowych środków przeciwbiegunkowych. Należy częściej kontrolować odstęp QTc i stężenie elektrolitów w surowicy. W przypadku wystąpienia ciężkiej biegunki (stopień 3.-4. CTCAE), należy przerwać stosowanie wandetanibu dopóki biegunka nie ustąpi. Po ustąpieniu lub zmniejszeniu nasilenia biegunki leczenie należy wznowić stosując zmniejszoną dawkę leku.</p> <p><b>Krwawienie</b>  Należy zachować ostrożność podczas stosowania wandetanibu u pacjentów z przerzutami do mózgu, ponieważ opisywano przypadki krwawienia śródczaszkowego.</p> <p><b>Niewydolność serca</b>  U pacjentów przyjmujących wandetanib obserwowano występowanie niewydolności serca. U pacjentów z niewydolnością serca konieczne może być tymczasowe lub całkowite zaprzestanie stosowania leczenia. Niewydolność serca może mieć charakter nieodwracalny i nie ustępować po zaprzestaniu przyjmowania wandetanibu. W niektórych przypadkach dochodziło do zgonu.</p> <p><b>Nadciśnienie</b>  U pacjentów leczonych wandetanibem obserwowano przypadki nadciśnienia tętniczego, w tym przetomu nadciśnieniowego. Z tego powodu pacjentów należy monitorować i odpowiednio kontrolować. Jeżeli nadciśnienie krwi nie może być właściwie kontrolowane za pomocą leków, nie należy wznowiać leczenia wandetanibem do czasu uzyskania klinicznej kontroli nadciśnienia tętniczego. Może być konieczne zmniejszenie dawki leku.</p> <p><b>Zaburzenia czynności nerek</b>  Wandetanib nie jest zalecany do stosowania u dorosłych, dzieci i młodzieży z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, ponieważ dostępne są tylko ograniczone dane na ten temat, a bezpieczeństwo i skuteczność leczenia nie zostały określone.</p> <p><b>Zaburzenia czynności wątroby</b>  Wandetanib nie jest zalecany do stosowania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny w surowicy przekraczające 1,5-krotnie górną granicę normy), ponieważ dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące stosowania leku u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, a bezpieczeństwo i skuteczność stosowania leku w tej grupie pacjentów nie zostały ustalone. Dane farmakokinetyczne pochodzące z badań przeprowadzonych wśród ochotników wskazują, że nie jest wymagana zmiana dawki początkowej u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.</p> <p><b>Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej</b>  U pacjentów leczonych wandetanibem często występuje zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej. W większości przypadków aktywność wraca do normy podczas kontynuowania terapii,</p>

Cecha	wandetanib (Caprelsa®)
	<p>w innych przypadkach zwykle w ciągu 1-2 tygodni po przerwaniu terapii. Zaleca się okresowe kontrole aktywności aminotransferazy alaninowej.</p> <p><u>Śródmiąższowa choroba płuc</u>  U pacjentów przyjmujących wandetanib obserwowano występowanie śródmiąższowej choroby płuc, w niektórych przypadkach ze skutkiem śmiertelnym. Jeżeli u pacjenta występują objawy ze strony układu oddechowego, takie jak: duszność, kaszel i gorączka, należy przerwać leczenie wandetanibem i natychmiast przeprowadzić odpowiednie badania. W przypadku potwierdzenia śródmiąższowej choroby płuc należy całkowicie przerwać stosowanie wandetanibu i podjąć odpowiednie leczenie.</p> <p><u>Substancje indukujące CYP3A4</u>  Należy unikać jednoczesnego stosowania wandetanibu z substancjami silnie indukującymi CYP3A4 (takimi jak ryfampicyna, dziurawiec, karbamazepina, fenobarbital).</p> <p><u>Stężenie kalcytoniny poniżej 500 pg/ml</u>  Korzyści ze stosowania wandetanibu u pacjentów, u których stężenie kalcytoniny jest mniejsze niż 500 pg/ml nie zostały określone i dlatego stosowanie leku w tej grupie pacjentów należy dokładnie rozważyć ze względu na możliwe zagrożenia związane z leczeniem wandetanibem.</p> <p><b><u>Karta ostrzegawcza dla pacjenta</u></b></p> <p><b>Wszyscy lekarze przepisujący produkt Caprelsa muszą zapoznać się z Informacjami dla lekarza i Wytycznymi dotyczącymi postępowania. Lekarz powinien przedyskutować z pacjentem zagrożenia związane z leczeniem produktem Caprelsa i przekazać pacjentowi Kartę ostrzegawczą dla pacjenta.</b></p> <p><u>Dzieci i młodzież</u>  W klinicznym badaniu pediatrycznym przeprowadzonym podczas stosowania wandetanibu we wszystkich kontrolnych pomiarach wzrostu dzieci i młodzieży wykazano liniowy przyrost wzrostu w badanej populacji. Jednakże długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży nie są dostępne.</p>
<p><b>Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji</b></p>	<p><u>Interakcje farmakokinetyczne</u></p> <p><i>Wpływ wandetanibu na inne produkty lecznicze</i>  U osób zdrowych ekspozycja na midazolam (będący substratem dla CYP3A4) nie ulegała zmianom podczas jego podawania jednocześnie z pojedynczą dawką wandetanibu 800 mg.  Wandetanib jest inhibitorem transportera kationów organicznych 2 (ang. OCT2). U osób zdrowych z genami typu „dzikiego” kodującymi OCT2 - AUC<sub>(0-t)</sub> oraz C<sub>max</sub> metforminy (będącej substratem dla OCT2) były zwiększone odpowiednio o 74% oraz 50%, a CL<sub>R</sub> metforminy był zmniejszony o 52% podczas jej równoczesnego podawania z wandetanibem. U pacjentów przyjmujących jednocześnie metforminę i wandetanib zalecane jest odpowiednie monitorowanie stanu klinicznego i (lub) parametrów laboratoryjnych, a także może być u nich konieczne stosowanie mniejszej dawki metforminy.  U osób zdrowych AUC<sub>(0-t)</sub> oraz C<sub>max</sub> digoksyny (będącej substratem dla P-gp) były zwiększone odpowiednio o 23% oraz 29% podczas jednoczesnego podawania ze względu na hamowanie P-gp przez wandetanib. Ponadto, działanie digoksyny sprzyjające występowaniu bradykardii może nasilać ryzyko powodowanego przez wandetanib wydłużenia odstępu QTc oraz zespołu Torsade de Pointes. Z tego względu u pacjentów przyjmujących jednocześnie digoksynę i wandetanib zalecane jest odpowiednie monitorowanie stanu klinicznego (np. poprzez ocenę EKG) i (lub) parametrów laboratoryjnych, a także może być u nich konieczne stosowanie mniejszej dawki digoksyny.  Jeśli chodzi o inne substraty dla P-gp, takie jak dabigatran, w przypadku ich podawania jednocześnie z wandetanibem zalecane jest monitorowanie stanu klinicznego pacjenta.</p> <p><i>Wpływ innych produktów leczniczych na wandetanib</i>  U osób zdrowych nie wykazano żadnych klinicznie istotnych interakcji między wandetanibem (w dawce pojedynczej 300 mg) a silnym inhibitorem CYP3A4 – itrakonazolem (w dawkach powtarzanych 200 mg raz na dobę). U zdrowych mężczyzn ekspozycja na wandetanib była zmniejszona o 40% podczas jego podawania jednocześnie z silnym induktorem CYP3A4 – ryfampicyną. Należy unikać podawania wandetanibu jednocześnie z silnymi induktorami CYP3A4.  U osób zdrowych C<sub>max</sub> wandetanibu było zmniejszone o 15%, podczas gdy AUC<sub>(0-t)</sub> wandetanibu nie ulegało zmianie podczas jednoczesnego podawania z omeprazolem. Ani C<sub>max</sub>, ani AUC<sub>(0-t)</sub> wandetanibu nie ulegały zmianie podczas podawania z ranitydyną. Z tego względu nie ma konieczności zmiany dawkowania wandetanibu podczas jego jednoczesnego stosowania z omeprazolem lub ranitydyną.</p> <p><u>Interakcje farmakodynamiczne</u></p>

Cecha	wandetanib (Caprelsa®)								
	<p>Jedną z dróg eliminacji wandetanibu jest wydalanie z żółcią w postaci niezmienionej. Wandetanib nie jest substratem dla białka oporności wielolekowej 2 (MRP2), glikoproteiny P (P-gp) lub białka oporności raka piersi (BCRP).</p> <p><i>Produkty lecznicze wydłużające odstęp QTc</i></p> <p>Wykazano, iż wandetanib powoduje wydłużenie odstępu QTc w zapisie EKG; występowanie zespołu Torsade de pointes zgłaszano rzadko. Z tego względu jednoczesne stosowanie wandetanibu i produktów leczniczych znanych z tego, że powodują wydłużenie odstępu QTc i (lub) powodują Torsades de pointes jest albo przeciwwskazane, albo niezalecane, zależnie od istniejących alternatywnych sposobów leczenia.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Produkty lecznicze, których stosowanie jednocześnie z wandetanibem jest przeciwwskazane: cyzapryd, stosowana dożylnie erytromycyna, toremifen, mizolastyna, moksifloksacyna, arsenik, leki przeciwarytmiczne klas IA i III.</li> <li>• Produkty lecznicze, których stosowanie łącznie z wandetanibem nie jest zalecane: metadon, haloperydol, amisulpiryd, chlorpromazyna, sulpiryd, zuklopanyksol, halofantryna, pentamidyna oraz lumefantryna.</li> </ul> <p>Jeśli nie jest dostępna właściwa, alternatywna terapia, można zastosować niezalecane leczenie wandetanibem z tymi produktami leczniczymi, lecz konieczne jest dodatkowe monitorowanie EKG w celu kontroli odstępu QTc, ocena stężeń elektrolitów oraz dalsza kontrola w razie wystąpienia lub nasilenia biegunki.</p> <p>Wyniki badania interakcji farmakodynamicznych i farmakokinetycznych wykazały, że stosowanie wandetanibu jednocześnie z ondansetronem u zdrowych ochotników ma niewielki wpływ na farmakokinetykę wandetanibu, lecz ma niewielki addytywny wpływ na wydłużenie odstępu QTc o około 10 ms. Dlatego jednoczesne stosowanie ondansetronu z wandetanibem nie jest zalecane. Jeżeli ondansetron jest podawany jednocześnie z wandetanibem, wymagane jest bardziej wnikliwe kontrolowanie stężenia elektrolitów w surowicy oraz zapisów EKG i zdecydowane działanie w przypadku jakichkolwiek odstępstw od normy.</p> <p><u>Antagoniści witaminy K</u></p> <p>Ze względu na zwiększone ryzyko występowania zakrzepów u pacjentów z nowotworami często są stosowane leki przeciwzakrzepowe. Uwzględniając wysoką zmienność osobniczą odpowiedzi na leczenie przeciwzakrzepowe, a także możliwość interakcji między antagonistami witaminy K a lekami stosowanymi w chemioterapii, zaleca się częstsze kontrolowanie wskaźnika INR (ang. <i>International Normalised Ratio</i>) jeśli podjęto decyzję o leczeniu pacjenta antagonistami witaminy K.</p>								
Działania niepożądane	<p><u>Ogólne podsumowanie działań niepożądanych</u></p> <p>Najczęściej zgłaszane działania niepożądane leku to: biegunka, wysypka, nudności, nadciśnienie tętnicze oraz ból głowy.</p> <p><u>Działania niepożądane zebrane podczas badań klinicznych</u></p> <p>Poniższe działania niepożądane zostały stwierdzone podczas badań klinicznych przeprowadzonych z udziałem pacjentów stosujących wandetanib w celu leczenia raka rdzeniastego tarczycy. Częstość występowania działań niepożądanych przedstawiono w tabeli poniżej wykorzystując dane z CIOMS III wymienione w oparciu o klasyfikację układów i narządów MedDRA, używając preferowanej terminologii oraz klasyfikacji według częstości występowania. Częstość występowania działań niepożądanych zdefiniowano następująco: bardzo często (<math>\geq 1/10</math>); często (<math>\geq 1/100</math> do <math>&lt; 1/10</math>); niezbyt często (<math>\geq 1/1\ 000</math> do <math>&lt; 1/100</math>); rzadko (<math>\geq 1/10\ 000</math> do <math>&lt; 1/1\ 000</math>); bardzo rzadko (<math>&lt; 1/10\ 000</math>) i częstość nieznaną (nie może być oszacowana na podstawie dostępnych danych). Ta część zawiera jedynie dane otrzymane z zakończonych badań, w których ekspozycja pacjenta na działanie leku jest znana.</p> <p><b>Działania niepożądane i klasyfikacja układów i narządów</b></p> <table border="1" data-bbox="368 1621 1353 2002"> <thead> <tr> <th data-bbox="368 1621 582 1709">Klasyfikacja układów i narządów</th> <th data-bbox="582 1621 820 1709">Bardzo często</th> <th data-bbox="820 1621 1114 1709">Często</th> <th data-bbox="1114 1621 1353 1709">Niezbyt często</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="368 1709 582 2002"><i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i></td> <td data-bbox="582 1709 820 2002">Zapalenie błony śluzowej nosogardła, zapalenie oskrzeli, zakażenia górnych dróg oddechowych, zakażenia układu moczowego</td> <td data-bbox="820 1709 1114 2002">Zapalenie płuc, posocznica, grypa, zapalenie pęcherza moczowego, zapalenie zatok, zapalenie krtani, zapalenie mieszków włosowych, czyrak, zakażenia grzybicze, odmiedniczkowe zapalenie nerek</td> <td data-bbox="1114 1709 1353 2002">Zapalenie wyrostka robaczkowego, zakażenia gronkowcem, zapalenie uchyłka, zapalenie tkanki łącznej, ropień ściany brzucha</td> </tr> </tbody> </table>	Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>	Zapalenie błony śluzowej nosogardła, zapalenie oskrzeli, zakażenia górnych dróg oddechowych, zakażenia układu moczowego	Zapalenie płuc, posocznica, grypa, zapalenie pęcherza moczowego, zapalenie zatok, zapalenie krtani, zapalenie mieszków włosowych, czyrak, zakażenia grzybicze, odmiedniczkowe zapalenie nerek	Zapalenie wyrostka robaczkowego, zakażenia gronkowcem, zapalenie uchyłka, zapalenie tkanki łącznej, ropień ściany brzucha
Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często						
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>	Zapalenie błony śluzowej nosogardła, zapalenie oskrzeli, zakażenia górnych dróg oddechowych, zakażenia układu moczowego	Zapalenie płuc, posocznica, grypa, zapalenie pęcherza moczowego, zapalenie zatok, zapalenie krtani, zapalenie mieszków włosowych, czyrak, zakażenia grzybicze, odmiedniczkowe zapalenie nerek	Zapalenie wyrostka robaczkowego, zakażenia gronkowcem, zapalenie uchyłka, zapalenie tkanki łącznej, ropień ściany brzucha						

Cecha	wandetanib (Caprelsa®)			
<i>Zaburzenia endokrynologiczne</i>			Niedoczynność tarczycy	
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	Zmniejszenie apetytu, hipokalcemia		Hipokaliemia, hiperkalcemia, hiperglikemia, odwodnienie, hiponatremia	Niedożywienie
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	Bezsenna, depresja		Niepokój	
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Ból głowy, parestezje, zaburzenia czucia, uczucie zawrotu głowy		Drżenie, letarg, utrata świadomości, zaburzenia równowagi, zaburzenia smaku	Drgawki, klonus, obrzęk mózgu
<i>Zaburzenia oka</i>	Niewyraźne widzenie, zmiany strukturalne rogówki (w tym złogi rogówki lub zmętnienie rogówki)		Zaburzenia widzenia, widzenie z efektem "halo", błyski, jaskra, zapalenie spojówek, suchość oka, ubytki rogówki	Zaćma, zaburzenia akomodacji oka
<i>Zaburzenia serca</i>	Wydłużenie odstępu QTc w zapisie EKG (*) (**)			Niewydolność serca, ostra niewydolność serca, zaburzenia częstości i rytmu serca, zaburzenia przewodzenia, arytmia komorowa, zatrzymanie akcji serca
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	Nadciśnienie tętnicze		Przełom nadciśnieniowy, niedokrwienne zaburzenia mózgowo-naczyniowe	
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>			Krwawienie z nosa, krwioplucie, zapalenie płuc	Niewydolność oddechowa, zachłystowe zapalenie płuc
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	Ból brzucha, biegunka, nudności, wymioty, niestrawność		Zapalenie jelita grubego, suchość w ustach, zapalenie jamy ustnej, zaburzenia przełykania, zaparcie, zapalenie błony śluzowej żołądka, krwawienie z przewodu pokarmowego	Zapalenie trzustki, zapalenie otrzewnej, niedrożność jelita, perforacja jelit, nietrzymanie stolca
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>			Kamica pęcherzyka żółciowego	
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	Reakcje nadwrażliwości na światło, wysypka i inne reakcje skórne (w tym trądzik, sucha skóra, zapalenie skóry, świąd), zmiany w obrębie paznokci		Zespół erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej, łysienie	Pęcherzowe zapalenie skóry
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>	Białkomocz, kamica nerkowa		Dyzuria, krwimocz, niewydolność nerek, częstomocz, parcie na pęcherz	Chromaturia (zabarwienie moczu), bezmocz
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	Astenia, zmęczenie, ból, obrzęk		Gorączka	Zaburzenia gojenia

Cecha	wandetanib (Caprelsa®)			
	<i>Badania diagnostyczne</i>	Wydłużenie odstępu QTc w zapisie EKG	Zwiększenie aktywności ALAT i AspAT w surowicy, zmniejszenie masy ciała, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	Zwiększone stężenie hemoglobiny, zwiększenie aktywności amylazy w surowicy
	<p>* Odstęp QTc (wg Bazetta) wynosił <math>\geq 500</math> ms u 13,4% pacjentów przyjmujących wandetanib i u 1,0% pacjentów przyjmujących placebo. U ponad 91% pacjentów wydłużenie QTcF wynosiło <math>&gt; 20</math> ms, <math>&gt; 60</math> ms u 35%, <math>&gt; 100</math> ms u 1,7%. U 8% pacjentów zmniejszono dawkę wandetanibu z powodu wydłużenia odstępu QTc.</p> <p>** w tym dwa zgony u pacjentów z wydłużeniem QTc <math>&gt; 550</math> ms (jeden z powodu posocznicy i jeden z powodu niewydolności serca)</p> <p>U pacjentów stosujących wandetanib w monoterapii obserwowano przypadki takie jak Torsades de pointes, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, choroba śródmiąższowa płuc (czasami śmiertelna) i zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (RPLS). Oczekuje się, iż będą to działania niepożądane występujące niezbyt często u pacjentów przyjmujących wandetanib w leczeniu raka rdzeniastego tarczycy.</p> <p>U pacjentów stosujących wandetanib w leczeniu raka rdzeniastego tarczycy często występują zaburzenia narządu wzroku, takie jak niewyraźne widzenie. Badania z użyciem lampy szczelinowej ujawniły u leczonych pacjentów zmętnienie rogówek (ang. vortex keratopathies); jednakże, rutynowe badanie lampą szczelinową nie jest wymagane u pacjentów stosujących wandetanib.</p> <p>W zależności od czasu ekspozycji, mediana stężenia hemoglobiny u pacjentów leczonych wandetanibem wzrosła o 0,5-1,5 g/dl w porównaniu do wartości wyjściowych.</p> <p><u>Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych</u></p> <p>Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181 C, 02-222 Warszawa Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.</p> <p><u>Dzieci i młodzież:</u></p> <p>Dane z pediatrycznego badania klinicznego z użyciem wandetanibu w leczeniu rdzeniastego raka tarczycy, uzyskane podczas badań klinicznych nad lekiem, są ograniczone do 16 pacjentów w wieku od 9 do 17 lat z dziedzicznym rdzeniastym rakiem tarczycy (badanie IRUSZACT0098). Chociaż rozmiar badania jest mały ze względu na rzadkość występowania rdzeniastego raka tarczycy u dzieci, uznaje się je za reprezentatywne dla populacji docelowej. Dane dotyczące bezpieczeństwa w tym badaniu są spójne z profilem bezpieczeństwa wandetanibu u dorosłych pacjentów z rdzeniastym rakiem tarczycy. Długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży nie są dostępne.</p>			
<b>Wpływ na płodność, ciążę i laktację</b>	<p><u>Kobiety w wieku rozrodczym</u></p> <p>Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży przez cały okres leczenia oraz przez co najmniej 4 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki leku.</p> <p><u>Ciąża</u></p> <p>Dostępna jest niewielka liczba danych dotyczących stosowania wandetanibu podczas ciąży. Zgodnie z oczekiwaniami opartymi na działaniach farmakologicznych wandetanibu, lek ten wykazuje istotny wpływ na wszystkie etapy rozrodu u samic szczurów.</p> <p>Jeżeli wandetanib jest stosowany podczas ciąży lub jeżeli pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie leczenia wandetanibem, należy uprzedzić ją o możliwości uszkodzenia płodu lub ryzyku poronienia.</p> <p>Stosowanie leku u kobiet ciężarnych można kontynuować tylko wtedy, jeżeli potencjalne korzyści dla matki przewyższają ryzyko dla dziecka.</p> <p><u>Karmienie piersią</u></p> <p>Brak danych dotyczących stosowania wandetanibu u kobiet karmiących piersią. Wandetanib i (lub) jego metabolity przenikają do mleka samic szczurów i są wykrywane w osoczu potomstwa szczurów po podaniu leku karmiącym samicom szczurów.</p> <p>Podczas terapii wandetanibem karmienie piersią jest przeciwwskazane.</p> <p><u>Płodność</u></p> <p>U szczurów, wandetanib nie wpływał na płodność osobników męskich, ale powodował zaburzenia płodności osobników żeńskich.</p> <p>Wpływ wandetanibu na zdolności rozrodcze u dzieci i młodzieży nie jest znany.</p>			



Cecha	wandetanib (Caprelsa®)
<b>Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn</b>	Nie prowadzono badań dotyczących wpływu wandetanibu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże, podczas stosowania leku zgłaszano przypadki zmęczenia i niewyraźnego widzenia; dlatego pacjenci, którzy doświadczą takich objawów powinni zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.
<b>Przedawkowanie</b>	Brak specyficznej metody leczenia w przypadku przedawkowania wandetanibu, a prawdopodobnych objawów przedawkowania nie określono. W badaniach klinicznych z udziałem zdrowych ochotników i pacjentów, którym podawano wielokrotnie dawki 300 mg i większe, obserwowano zwiększoną częstość występowania i zwiększone nasilenie niektórych działań niepożądanych, takich jak wysypka, biegunka czy nadciśnienie tętnicze. Dodatkowo, należy brać pod uwagę możliwość wydłużenia odstępu QTc oraz wystąpienia Torsades de pointes. Nie stosowano dawek wandetanibu większych niż 150 mg/m <sup>2</sup> pc. w badaniach klinicznych z udziałem dzieci i młodzieży. Działania niepożądane związane z przedawkowaniem wandetanibu należy leczyć objawowo; szczególnie ostra biegunka musi być odpowiednio leczona. W przypadku przedawkowania, należy przerwać stosowanie kolejnych dawek i podjąć odpowiednie procedury medyczne, aby ocenić czy nie wystąpiły działania niepożądane, np. EKG w ciągu 24 godzin, aby określić wydłużenie odcinka QTc. Działania niepożądane związane z przedawkowaniem mogą utrzymywać się przez dłuższy czas ze względu na długi okres półtrwania wandetanibu.
<b>Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie</b>	<p>Wandetanib nie wykazuje właściwości mutagennych ani klastogennych.</p> <p>W badaniach toksyczności dawek powtarzanych, trwającym do 9 miesięcy obserwowano wymioty, utratę masy ciała i biegunkę u psów, dysplazję nasad kostnych u młodych psów i szczurów z otwartymi płytkami wzrostu. U szczurów obserwowano wpływ na zęby, nerki i skórę. Objawy te wystąpiły przy klinicznie istotnym stężeniu w osoczu, były w znacznym stopniu odwracalne w ciągu 4 tygodni po zakończeniu leczenia i były związane z hamowaniem receptora czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGFR) lub EGFR.</p> <p>W innych badaniach obserwowano blokowanie kanałów potasowych przez gen hERG (ang. <i>human Ether-à-go-go Related Gene</i>) i wydłużenie odstępu QTc u psów. U szczurów i psów obserwowano zwiększenie ciśnienia skurczowego i rozkurczowego krwi. U myszy wandetanib opóźniał, ale nie zapobiegał gojeniu się ran. Wandetanib wykazuje również wpływ fototoksyczny w badaniach cytotoksyczności <i>in vitro</i>. W modelu zwierzęcym gojenia się ran, u myszy przyjmujących wandetanib zaobserwowano pęknięcie skóry pod wpływem mniejszej siły nacisku w porównaniu z osobnikami z grupy kontrolnej. Sugeruje to, iż wandetanib spowalnia, ale nie zapobiega gojeniu się ran. Czas między odstawieniem wandetanibu a planowym zabiegiem operacyjnym, jaki jest konieczny dla uniknięcia ryzyka zaburzeń gojenia się ran nie został określony. W badaniach klinicznych, niewielka liczba pacjentów poddana była zabiegom chirurgicznym w okresie przyjmowania wandetanibu i nie obserwowano u tych pacjentów żadnych powikłań związanych z gojeniem ran.</p> <p><u>Toksyczność reprodukcyjna</u></p> <p>Wandetanib nie wpływa na płodność u samców szczurów. W badaniu dotyczącym płodności u osobników żeńskich obserwowano tendencję w kierunku zwiększonej nieregularności cyklu rujowego, niewielkie zmniejszenie liczby ciąży i zwiększenie liczby przypadków utraty zagnieżdżeń. W badaniu dotyczącym toksyczności dawek powtarzanych w jajnikach samic szczurów otrzymujących wandetanib przez 1 miesiąc obserwowano zmniejszenie liczby ciałek żółtych.</p> <p>U szczurów toksyczny wpływ na zarodek i płód przejawiał się poronieniem, opóźnieniem rozwoju płodu, zaburzeniami naczyń sercowych i przedwczesnym kostnieniem niektórych kości czaszki. W badaniu dotyczącym rozwoju pre- i postnatalnego, podczas stosowania dawek mających toksyczny wpływ na matkę podczas ciąży i (lub) karmienia piersią, wandetanib powodował zwiększenie liczby poronień i zmniejszenie wzrostu noworodków szczurów. Wandetanib przenikał do mleka samic szczurów, a jego obecność stwierdzono w osoczu noworodków szczurów po podaniu leku karmiącym samicom.</p> <p><u>Wpływ na powstawanie nowotworów</u></p> <p>Nie prowadzono badań dotyczących rakotwórczego działania wandetanibu.</p>
<b>Informacje dodatkowe</b>	Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane.

## 13. Podsumowanie wyników i wnioski końcowe

### 13.1. Wyniki porównania bezpośredniego wandetanibu z placebo

Odnaleziono jedno randomizowane badanie kliniczne (badanie ZETA), w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo wandetanibu (Caprelsa®) względem placebo u pacjentów z RRT.

Wykazano istotne statystycznie wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie pacjentów leczonych wandetanibem w porównaniu do pacjentów, którzy otrzymywali placebo niezależnie od rodzaju przeprowadzonej analizy (w tym ocena centralna oraz ocena przez badaczy lokalnych, z lub bez uwzględnienia danych z fazy otwartej), a także w subpopulacji pacjentów z agresywną i objawową chorobą. Korzystny wpływ wandetanibu w zakresie PFS stwierdzono także w większości analizowanych podgrup. W podgrupach, dla których nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy wandetanibem a placebo, na ogół daje się zauważyć bardzo niską liczebność próby, co może stanowić przyczynę uzyskania takich wyników. Autorzy badania ZETA wskazują na generalnie stałą korzyść z zastosowania wandetanibu względem placebo w zakresie PFS we wszystkich predefiniowanych podgrupach, na co wskazuje nieistotny statystycznie wynik testu globalnej interakcji ( $p=0,177$ ).

Wandetanib w porównaniu do placebo istotnie statystycznie zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie, kontroli choroby, biochemicznej odpowiedzi na leczenie (normalizacja lub  $\geq 50\%$  redukcja wyjściowego poziomu kalcytoniny oraz normalizacja lub  $\geq 50\%$  redukcja wyjściowego poziomu CEA), a także istotnie statystycznie wydłuża czas do wystąpienia nasilenia bólu.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do przeżycia całkowitego. Należy jednak zauważyć, że przedstawione wyniki dla przeżycia całkowitego uwzględniają również dane uzyskane z fazy otwartej badania, w której pacjenci z grupy placebo mogli przyjmować wandetanib, stąd uzyskane wyniki mogą być zaburzone.

Wandetanib w porównaniu z placebo nie wpływa istotnie statystycznie na zwiększenie ryzyka zgonów z powodu zdarzeń niepożądanych (AE), natomiast zwiększa istotnie statystycznie ryzyko przerwania terapii z powodu AE, konieczności redukcji dawki z powodu AE, utraty z powodu AE, ciężkich AE, AE ogółem, AE co najmniej 3 stopnia, a także działań niepożądanych ogółem (zdarzenia ocenione jako związane z leczeniem VAN w ocenie badacza). Wykazano, że wandetanib w porównaniu z placebo istotnie statystycznie zwiększa ryzyko wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych wysokiego stopnia (co najmniej 3 stopień) takich jak biegunka, nadciśnienie oraz wydłużenie odstępu QT. W grupie placebo względem grupy wandetanibu obserwowano natomiast istotnie statystycznie wyższe ryzyko bólu pleców oraz omdleń co najmniej 3 stopnia.

Tabela 49. Zestawienie najważniejszych wyników dotyczących porównania VAN vs PLC

Punkt końcowy	Analiza / okres follow-up	HR [95% CI]	RR/RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
<b>Skuteczność (mediana follow-up: 24 mies. chyba, że wskazano inaczej)</b>					
PFS (populacja ogólna)	ITT – ocena centralna przez niezależnych badaczy	0,46 [0,31; 0,69]	-	-	-
	ITT - ocena centralna z wyłączeniem fazy otwartej badania	0,27 [0,18; 0,41]	-	-	-
	ITT – ocena badaczy w ośrodku	0,40 [0,27; 0,58]	-	-	-
PFS (pacjenci z agresywną i objawową chorobą)	ITT – ocena centralna przez niezależnych badaczy	0,47 [0,29; 0,77]	-	-	-
	ITT- ocena centralna z wyłączeniem fazy otwartej badania	0,32 [0,19; 0,54]	-	-	-
	ITT – ocena badaczy w ośrodku	0,33 [0,20; 0,53]	-	-	-
OS	Wyniki na dzień 31.07.2009	0,89 [0,48; 1,65]	-	-	-
	Wyniki na dzień 7.09.2015 (follow-up: 105 mies.)	0,99 [0,72; 1,38]	-	-	-
Obiektywna odpowiedź na leczenie	ITT - ocena centralna przez niezależnych badaczy	-	RB=3,46 [2,10; 5,91]	0,32 [0,22; 0,41]	NNT=3,12 [2,46; 4,54]
	RRT agresywny i objawowy bez fazy open-label (analiza ITT)	-	RB=26,19 [4,88; 149,12]	0,42 [0,32; 0,51]	NNT=2,38 [1,96; 3,12]
<b>Profil bezpieczeństwa (mediana długości ekspozycji: VAN 90,1 tygodni vs PLC 39,9 tygodni)</b>					
Zgony z powodu AE		-	RR=1,07 [0,25; 4,75]	0,001 [-0,05; 0,03]	NS
Przerwanie terapii z powodu AE		-	RR=3,11 [1,96; 5,11]	0,32 [0,22; 0,41]	NNH=3,12 [2,44; 4,61]
Redukcja dawki z powodu AE		-	RR=11,71 [4,10; 34,66]	0,32 [0,25; 0,39]	NNH=3,08 [2,54; 4,01]
Zaprzestanie / zakończenie leczenia z powodu AE (utrata z powodu AE)		-	RR=4,00 [1,35; 12,24]	0,09 [0,03; 0,15]	NNH=11,00 [6,88; 36,41]
SAE		-	RR=2,34 [1,39; 4,05]	0,18 [0,08; 0,26]	NNH=5,68 [3,84; 12,64]
AE ogółem		-	RR=1,10 [1,04; 1,19]	0,09 [0,04; 0,16]	NNH=11,55 [6,25; 23,53]
Działania niepożądane ogółem (zdarzenia ocenione jako związane z leczeniem VAN w ocenie badacza)		-	RR=1,61 [1,39; 1,93]	0,37 [0,27; 0,47]	NNH=2,74 [2,14; 3,71]
AE ≥3 stopnia		-	RR=2,29 [1,62; 3,34]	0,31 [0,20; 0,41]	NNH=3,21 [2,43; 5,01]

## 13.2. Wyniki porównania bezpośredniego kabozantynibu z placebo

Odnaleziono jedno randomizowane badanie kliniczne (badanie EXAM), w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo kabozantynibu (Cometriq®) względem placebo u pacjentów z RRT.

Wykazano istotne statystycznie wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie pacjentów leczonych kabozantynibem w porównaniu do pacjentów, którzy otrzymywali placebo niezależnie od rodzaju przeprowadzonej analizy (w tym ocena centralna oraz ocena przez badaczy lokalnych). Korzystny wpływ kabozantynibu w zakresie PFS stwierdzono także w większości analizowanych podgrup. W podgrupach, dla których nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy kabozantynibem a placebo, na ogół daje się zauważyć bardzo niską liczebność próby, co może stanowić przyczynę uzyskania takich wyników.

Kabozantynib w porównaniu do placebo istotnie statystycznie zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie, kontroli choroby oraz biochemicznej odpowiedzi na leczenie (normalizacja lub  $\geq 50\%$  redukcja wyjściowego poziomu kalcytoniny oraz normalizacja lub  $\geq 50\%$  redukcja wyjściowego poziomu CEA). W badaniu EXAM nie oceniano punktu końcowego jakim jest czas do wystąpienia nasilenia bólu.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy kabozantynibem a placebo w odniesieniu do przeżycia całkowitego.

Kabozantynib w porównaniu z placebo nie wpływa istotnie statystycznie na zwiększenie ryzyka zgonów z powodu zdarzeń niepożądanych (AE), natomiast zwiększa istotnie statystycznie ryzyko przerwania terapii z powodu AE, konieczności redukcji dawki z powodu AE, utraty z powodu AE, ciężkich AE, AE ogółem, AE co najmniej 3 stopnia ogółem, a także działań niepożądanych ogółem (zdarzenia ocenione jako związane z leczeniem CAB w ocenie badacza). Wykazano, że kabozantynib w porównaniu z placebo istotnie statystycznie zwiększa ryzyko wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych wysokiego stopnia (co najmniej 3 stopień) takich jak: biegunka, erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, spadek masy ciała, obniżenie apetytu, zmęczenie, nadciśnienie oraz hipokalcemia. W grupie pacjentów otrzymujących placebo w porównaniu z grupą leczonych kabozantynibem istotnie statystycznie częściej występowały natomiast duszności co najmniej 3 stopnia.

Tabela 50. Zestawienie najważniejszych wyników dotyczących porównania CAB vs PLC

Punkt końcowy	Analiza / okres follow-up	HR [95% CI]	RR/RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
Skuteczność (mediana follow-up: 13,9 mies. chyba, że wskazano inaczej)					
PFS	ITT – ocena centralna przez niezależnych badaczy	0,28 [0,19; 0,40]	-	-	-
	ITT – ocena badaczy w ośrodku	0,29 [0,21; 0,42]	-	-	-

Punkt końcowy	Analiza / okres follow-up	HR [95% CI]	RR/RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
OS	Wyniki na dzień 15.06.2011	0,98 [0,63; 1,52]	-	-	-
	Wyniki na dzień 28.08.2014 (follow-up: >42 mies.)	0,85 [0,64; 1,12]	-	-	-
Obiektywna odpowiedź na leczenie	ITT - ocena centralna przez niezależnych badaczy	-	RB=58,64 [6,31; 564,25]	0,28 [0,22; 0,34]	NNT=3,63 [2,91; 4,50]
<b>Profil bezpieczeństwa (mediana okresu obserwacji / ekspozycji: 13,9 mies.; CAB 10,8 mies. vs PLC 3,4 mies.)</b>					
Zgony z powodu AE	-	-	RR=1,08 [0,50; 2,40]	0,01 [-0,07; 0,06]	NS
Przerwanie terapii z powodu AE	-	-	RR=3,75 [2,52; 5,77]	0,48 [0,38; 0,57]	NNH=2,08 [1,76; 2,65]
Redukcja dawki z powodu AE	-	-	RR=8,61 [4,89; 15,67]	0,70 [0,61; 0,77]	NNH=1,43 [1,31; 1,64]
Zaprzestanie / zakończenie leczenia z powodu AE (utrata z powodu AE)	-	-	RR=1,98 [1,01; 3,95]	0,08 [0,002; 0,15]	NNH=12,35 [6,65; 511,51]
SAE	-	-	RR=1,83 [1,28; 2,70]	0,19 [0,08; 0,29]	NNH=5,23 [3,46; 12,00]
AE ogółem	-	-	RR=1,05 [1,02; 1,11]	0,05 [0,02; 0,10]	NNH=21,80 [9,71; 50,69]
Działania niepożądane ogółem (zdarzenia ocenione jako związane z leczeniem CAB w ocenie badacza)	-	-	RR=1,33 [1,21; 1,51]	0,24 [0,17; 0,33]	NNH=4,12 [3,00; 5,97]
AE ≥3 stopnia	-	-	RR=2,09 [1,61; 2,81]	0,36 [0,25; 0,46]	NNH=2,77 [2,16; 4,01]

### 13.3. Wyniki porównania pośredniego wandetanibu z kabozantynibem

W ramach niniejszej analizy nie odnaleziono badań klinicznych (badania typu *head-to-head*), które umożliwiłyby porównanie bezpośrednie wandetanibu względem kabozantynibu. W celu porównania obu leków niezbędne okazało się przeprowadzenie porównania pośredniego. W ramach przeglądu systematycznego baz informacji medycznej odnaleziono jedną pracę dotyczącą wandetanibu (badanie ZETA) oraz jedną pracę dotyczącą kabozantynibu (badanie EXAM), w których leki porównano z placebo, stanowiące wspólną grupę referencyjną, która umożliwiła przeprowadzenie dostosowanego porównania pośredniego metodą Buchera.

Na podstawie przeprowadzonego w ramach niniejszej pracy porównania pośredniego nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy wandetanibem a kabozantynibem w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji choroby. W odniesieniu do wyników PFS na podstawie oceny centralnej przeprowadzonej przez niezależną komisję daje się zauważyć, że efekt terapeutyczny kabozantynibu jest korzystniejszy niż wandetanibu (HR=1,68 [0,91; 3,10]), nie stwierdzono jednak istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami. W przypadku wykluczenia danych uzyskanych w fazie

otwartej badania ZETA wynik porównania pośredniego wskazuje, że wandetanib i kabozantynib cechują się zbliżoną skutecznością w odniesieniu do zmniejszenia ryzyka progresji choroby (HR=1,14 [0,60; 2,17]). Biorąc pod uwagę wyniki uzyskane przez badaczy lokalnych uzyskano także zbliżone wyniki, nie wykazując również w tym przypadku istotnych statystycznie różnic pomiędzy wandetanibem a kabozantynibem (HR=1,14 [0,63; 2,07]).

W ramach przeprowadzanej dla wandetanibu i kabozantynibu oceny NICE również przeprowadziła porównanie pośrednie wandetanibu z kabozantynibem. W analizie NICE wykonano i przedstawiono wyniki porównania pośredniego wandetanibu i kabozantynibu, które przeprowadzono metodą sieciową. W analizie uwzględniono, tak jak w niniejszej pracy, wyniki badania ZETA dla podgrupy pacjentów z progresją i objawami choroby, a także wyniki badania EXAM. Wskazano, że wandetanib oraz kabozantynib charakteryzują się generalnie podobną skutecznością. Wyniki przedstawione w tym raporcie są takie same jak wyniki, jakie uzyskano w ramach niniejszej pracy (HR=1,68 [CrI 0,61; 4,62] dla oceny centralnej uwzględniającej wyniki fazy otwartej badania ZETA oraz HR=1,14 [CrI 0,41; 3,09] dla oceny badaczy lokalnych).

#### **13.4. Wnioski z pozostałych badań klinicznych, w tym badań oceniających efektywność praktyczną wandetanibu**

W ramach niniejszej analizy, obok randomizowanych badań klinicznych porównujących bezpośrednio wandetanib z placebo, analizowano również wyniki innych badań eksperymentalnych, a także wyniki badań obserwacyjnych, w tym serie przypadków, w których uczestniczyło co najmniej 20 pacjentów leczonych wandetanibem.

Odnaleziono 2 badania obserwacyjne oceniające efektywność praktyczną wandetanibu (Chougnat 2015 i Werner 2015) oraz 2 badania eksperymentalne dotyczące profilu bezpieczeństwa (Bastholt 2016) oraz skuteczności i bezpieczeństwa (Wells 2010) wandetanibu. Badanie Wells 2010 to wielośrodkowe eksperymentalne badanie bez grupy kontrolnej (II fazy). Badanie Bastholt 2016 to randomizowane badanie kliniczne oceniające wzmożony monitoring zdarzeń niepożądanych względem standardowego monitorowania bezpieczeństwa terapii wandetanibem. Prace Chougnat 2015 oraz Werner 2015 to natomiast retrospektywne badania obserwacyjne typu serii przypadków.

W analizie uwzględniono także wyniki badania randomizowanego porównującego [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Generalnie autorzy odnalezionych badań podkreślają, że terapia wandetanibem u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy pozwala uzyskać odpowiedź na leczenie i stabilizację choroby, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Zdarzenia niepożądane są dość powszechne, lecz można je opanować m.in. obniżając dawkę leku i/lub przerywając terapię.

Analizę bezpieczeństwa wandetanibu przedstawiono w 3 pracach (Bastholt 2016, Chougnet 2015, Wells 2010). W badaniu Bastholt 2016 działania niepożądane (zdarzenia ocenione jako związane z terapią wandetanibem) wystąpiły u 87,3% pacjentów. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych należy biegunka, nadciśnienie, wysypka, nudności oraz zmiany skórne. Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły natomiast u 27,8% pacjentów, w tym stwierdzono 6 zgonów w grupie 205 pacjentów (2,9%) uczestniczących w badaniu. Utrata z badania z powodu zdarzeń niepożądanych wahała się od 23% w pracy Wells 2010 do 27% w pracy Chougnet 2015.

### **13.5. Wnioski z odnalezionych opracowań wtórnych**

W ramach systematycznego przeszukania baz informacji medycznej odnaleziono 9 przeglądów systematycznych dotyczących oceny efektywności klinicznej (skuteczności i/lub bezpieczeństwa) wandetanibu oraz kabozantynibu stosowanych u pacjentów z rakiem rdzeniastym tarczycy. Pięć spośród 9 odnalezionych przeglądów systematycznych dotyczyło oceny profilu bezpieczeństwa wandetanibu (4 przeglądy, w których oceniano ryzyko wystąpienia konkretnych zdarzeń niepożądanych – odpowiednio wysypki, biegunki, nadciśnienia tętniczego oraz wydłużenia odstępu QT) lub kabozantynibu (jeden przegląd oceniający ryzyko występowania reakcji skórnych ręka-stopa) stosowanych u pacjentów onkologicznych, w tym chorych na RRT. W 2 innych pracach dokonano oceny zarówno skuteczności, jak również profilu bezpieczeństwa wandetanibu u pacjentów z rakiem tarczycy ogółem lub wyłącznie z RRT, natomiast 2 pozostałe przeglądy miały szerszy charakter – w jednym oceniano efektywność różnych terapii, drugi skupiał się natomiast wyłącznie na inhibitorach kinazy tyrozynowej, stosowanych w leczeniu raka tarczycy (obie prace obejmowały ocenę wandetanibu i kabozantynibu w leczeniu RRT). W 6 spośród 9 opracowań wyniki włączonych badań klinicznych poddano kumulacji ilościowej, przeprowadzając metaanalizy.

Na podstawie wyników odnalezionych opracowań wtórnych ocenia się, że u pacjentów z RRT wandetanib w stosunku do grupy kontrolnej (placebo) pozwala uzyskać istotnie statystycznie dłuższe przeżycie wolne od progresji choroby oraz istotnie statystycznie zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie. Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy wandetanibem a placebo w odniesieniu do przeżycia całkowitego.

Zastosowanie wandetanibu i kabozantynibu związane jest z ryzykiem wystąpienia dość znacznej

toksyczności, co może wiązać się z koniecznością zmniejszenia dawki albo przerwania czasowego lub całkowitego terapii. W odnalezionych przeglądach zaleca się prowadzenie ścisłej kontroli przebiegu terapii pod względem jej bezpieczeństwa, co pozwoli na podjęcie odpowiednich działań w razie wystąpienia toksyczności w celu uniknięcia przerwania terapii i w konsekwencji uzyskania jak największych korzyści klinicznych.

Autorzy prac wskazują, że inhibitory kinazy tyrozynowej, w tym wandetanib, stanowią często jedyną opcję terapeutyczną u pacjentów z rakiem tarczycy i progresją choroby.

W odnalezionych przeglądach systematycznych uwzględniono badania kliniczne, które również zostały uwzględnione w ramach niniejszej analizy albo zostały z niej wykluczone ze względu na niespełnianie ustalonych *a priori* kryteriów włączenia (w tym stosowanie innej dawki leku niż ta określona w ChPL).

W najbardziej aktualnej z odnalezionych prac (Huo 2016) przeszukanie baz informacji medycznej przeprowadzono w kwietniu 2015 roku. Tym samym niniejsza analiza kliniczna stanowi najbardziej aktualny przegląd doniesień naukowych oceniających efektywność kliniczną wandetanibu i kabozantynibu stosowanych w terapii RRT.

### **13.6. Poszerzona analiza bezpieczeństwa**

Ocena profilu bezpieczeństwa wandetanibu została oparta na wynikach randomizowanego badania klinicznego ZETA, a także na wynikach innych badań eksperymentalnych i obserwacyjnych, których wyniki przedstawiono powyżej.

Nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Caprelsa® z wyjątkiem informacji na stronach EMA/FDA dotyczących wprowadzania zmian do Charakterystyki Produktu Leczniczego lub ulotki informacyjnej (aktualne zapisy dotyczące bezpieczeństwa leku dostępne w ChPL przedstawiono w rozdziale 12.2). Najczęściej zgłaszane działania niepożądane leku, zgodnie z ChPL, to: biegunka, wysypka, nudności, nadciśnienie tętnicze oraz ból głowy.

### **13.7. Wnioski końcowe**

Rak rdzeniasty tarczycy jest stosunkowo rzadką chorobą onkologiczną. Wandetanib i kabozantynib to obecnie jedyne skuteczne opcje terapeutyczne zarejestrowane do stosowania w ocenianym wskazaniu. Uwzględniając zarejestrowane wskazanie do stosowania produktu Caprelsa®, szacuje się, że przy pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji leku rocznie terapię wandetanibem rozpoczynałoby kilkanaście pacjentów.

Wyniki badania randomizowanego ZETA porównującego wandetanib względem placebo oraz wyniki innych badań eksperymentalnych, a także badań obserwacyjnych przeprowadzonych po wprowadzeniu produktu leczniczego Caprelsa® na rynek wskazują, że wandetanib jest skuteczną



terapią agresywnego i objawowego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy w odniesieniu do wydłużenia czasu przeżycia do wystąpienia progresji choroby oraz zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie, a także kontroli choroby, zarówno w warunkach eksperymentalnych, jak i rzeczywistej praktyki klinicznej. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy wandetanibem a placebo w zakresie przeżycia całkowitego, jednak należy pamiętać, że w badaniu ZETA pacjenci, którzy byli leczeni placebo i u których doszło do progresji choroby, mogli rozpocząć terapię wandetanibem, co zaburzyło wyniki dotyczące przeżycia całkowitego. Profil bezpieczeństwa wandetanibu jest dobrze poznany. Lek charakteryzuje się stosunkowo dużą toksycznością, jednak przy ścisłym monitorowaniu terapii toksyczność ta może być dobrze kontrolowana poprzez zmniejszenie dawki leku oraz leczenie objawowe. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych co najmniej 3 stopnia należą biegunka, nadciśnienie, wydłużenie odstępu QT oraz zmęczenie.

W ramach porównania pośredniego nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy wandetanibem a kabozantynibem w odniesieniu do PFS. Należy uznać, że wandetanib i kabozantynib charakteryzują się zbliżonym poziomem skuteczności w tym zakresie.

Dotychczasowe dowody naukowe wskazują, że status mutacji RET nie powinien stanowić kryterium włączenia do terapii wandetanibem czy kabozantynibem bądź wykluczenia z niej. By to ostatecznie ustalić, konieczne jest przeprowadzenie kolejnych badań.

## 14. Ograniczenia

Przedstawione w niniejszej pracy wyniki oraz wnioski analizy efektywności klinicznej wandetanibu w leczeniu RRT należy interpretować mając na uwadze istnienie poniżej opisanych ograniczeń, które napotkano w czasie opracowywania analizy klinicznej, niemniej jednak uzyskane wyniki stanowią najpełniejsze i najbardziej aktualne (ostatnie przeszukanie baz informacji medycznej przeprowadzono w dniu 12 marca 2018 roku) dane o efektywności klinicznej ocenianej interwencji (Caprelsa®), która została w niniejszej pracy porównana nie tylko z placebo, ale również z inną zarejestrowaną w ocenianym wskazaniu terapią – leczeniem kabozantynibem (Cometriq®).

Ograniczenia analizy, które mogą potencjalnie wpływać na stopień niepewności uzyskanych wyników i wyciągniętych wniosków to:

1. Brak badań klinicznych umożliwiających porównanie bezpośrednio efektywności wandetanibu względem kabozantynibu. Wobec tego koniecznym było przeprowadzenie w ramach niniejszej analizy porównania pośredniego obu leków poprzez wspólną grupę referencyjną (placebo). Porównanie takie samo w sobie obarczone jest dużą niepewnością. Dodatkowo badania wykorzystane do porównania pośredniego różniły się między sobą głównie w zakresie charakterystyki włączonej populacji, jak też w samym protokole badawczym. W pracy ZETA populacja włączona do badania była mniej obciążona niż w badaniu EXAM, w którym włączano wyłącznie pacjentów z potwierdzoną progresją choroby. Dodatkowo w badaniu ZETA, w przeciwieństwie do pracy EXAM, możliwe było przejście z grupy placebo do grupy leczonej aktywnie wandetanibem. Było to podyktowane względami etycznymi oraz dobrem pacjentów, umożliwiając im skorzystanie z aktywnej terapii wandetanibem. W sytuacji braku innych metod terapeutycznych u pacjentów w ocenianym stadium choroby takie postępowanie jest ze wszech miar uzasadnione. Uniemożliwiło to jednak przeprowadzenie porównania pośredniego wandetanibu względem kabozantynibu w odniesieniu do przeżycia całkowitego. Różnice te częściowo udało się wyeliminować dla analizy PFS z uwagi na dostępność wyników dla odpowiednich subpopulacji pacjentów oraz dostępność wyników z wykluczeniem danych uzyskanych w fazie otwartej badania ZETA. Należy zaznaczyć, że otrzymane w ramach porównania pośredniego wyniki są w zasadzie takie same jak wyniki porównania pośredniego obydwu inhibitorów kinazy tyrozynowej zaprezentowane w raporcie NICE z 2017 roku. Co również istotne, porównanie wandetanibu z kabozantynibem zostało przeprowadzone jako dodatkowe, ponieważ podstawowym komparatorem dla wandetanibu jest brak leczenia, stanowiący obecnie, ze względu na brak finansowania ze środków publicznych innych aktywnych terapii w ocenianym wskazaniu, istniejącą praktykę kliniczną w Polsce.

2. Część wyników dotyczących analizy w podgrupach, z uwagi na brak odpowiednich danych liczbowych, została uzyskana z wykresów. Stąd wyniki mogą nieznacznie różnić się od danych oryginalnych. Dane te nie były jednak wykorzystane do kolejnych obliczeń (np. w porównaniu pośrednim), a kierunek wyniku (przewaga na korzyść grupy badanej lub grupy kontrolnej) został zachowany i jest łatwy do interpretacji, zatem ograniczenie to nie jest istotne dla całościowej oceny technologii.
3. W części obliczeń dla parametrów względnych i bezwzględnych korzystano z korekty pól zerowych, polegającej na dodaniu do „pola zerowego” oraz liczebności grupy wartości 0,5, zarówno w grupie interwencji, jak również komparatora. Trzeba mieć to na uwadze przy interpretacji uzyskanych wyników (m.in. duże rozrzuty przedziału ufności dla RR/RB), jednak należy zaznaczyć, że nie wpływa to w żadnym przypadku na kierunek wnioskowania.

Ograniczenia dostępnych danych, które mogą potencjalnie wpływać na stopień niepewności uzyskanych wyników i wyciągniętych wniosków to:

1. Odnaleziono jedno RCT dla wandetanibu oraz jedno RCT dla kabozantynibu, w których leki porównywano z placebo. Wiarygodność odnalezionych badań RCT należy uznać za umiarkowaną. W obu badaniach nie przedstawiono informacji o sposobie randomizacji i zaślepienia próby. W badaniu ZETA ryzyko błędu było umiarkowane lub wysokie dla większości z ocenianych punktów końcowych ze względu na projekt badania, który zakładał fazę otwartą, podczas której pacjenci leczeni wcześniej placebo mogli rozpocząć terapię wandetanibem, co jak wyżej wskazano było podyktowane względami etycznymi.
2. W niniejszej analizie wykorzystano dane nieopublikowane do tej pory (wyniki badania ZETA pochodzące z publikacji przygotowanych do złożenia do czasopism naukowych). Należy jednak wskazać, że są one zgodne z dotychczas opublikowanymi pracami i stanowią ich uzupełnienie.
3. W analizie wykorzystano również wyniki nieopublikowane w postaci pełnotekstowej publikacji naukowej, ale dostępne i niezaciemnione w raporcie NICE, do których autorzy tej pracy uzyskali dostęp od producentów leków w ramach prac nad raportem. Korzystano także z wyników dostępnych w ChPL obu leków oraz danych dostępnych w rejestrach badań klinicznych. Ograniczenie to również nie jest istotne dla całościowej oceny technologii.
4. Analizę skuteczności i bezpieczeństwa obu porównywanych leków oparto w głównej mierze na dwóch randomizowanych badaniach klinicznych (ZETA oraz EXAM), w których komparatorem było placebo. Populacja w obu badaniach była zbliżona i liczyła około 330 pacjentów. Z uwagi na fakt, że RRT jest chorobą rzadko występującą, liczebność populacji we włączonych do analizy badaniach należy uznać za wystarczającą i badania te stały się podstawą dla rejestracji obu leków w ocenianym wskazaniu.

## 15. Dyskusja

W niniejszej pracy skuteczność i bezpieczeństwo wandetanibu zostały określone w głównej mierze na podstawie wyników badania o akronimie ZETA, w którym porównano wandetanib z placebo, czyli z istniejącą praktyką kliniczną w Polsce. Wyniki analizy wskazują, że wandetanib jest skuteczną terapią w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji choroby oraz wskaźnika obiektywnych odpowiedzi na leczenie. Przeprowadzone analizy w podgrupach dla pierwszorzędnego punktu końcowego (przeżycie wolne od progresji choroby) wykazały stałą korzyść z zastosowania wandetanibu względem placebo niezależnie od podgrupy (wartość HR poniżej 1). Większość podgrup, w których nie uzyskano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami charakteryzowała się niską liczebnością próby. W ChPL dla wandetanibu wskazuje się, że u pacjentów, u których nie wykryto mutacji RET lub uzyskano wynik negatywny, możliwe jest uzyskanie mniejszej skuteczności leku, co należy rozważyć przed podjęciem decyzji o leczeniu pacjenta. Jednak w badaniu ZETA tylko u 8 pacjentów spośród 331 pacjentów włączonych do badania stwierdzono negatywny wynik w kierunku mutacji RET (mała liczebnie podgrupa pacjentów), z kolei dla podgrupy o nieznanym statusie mutacji RET wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść wandetanibu względem placebo, co może sugerować, że status mutacji RET nie ma wpływu na skuteczność terapii. Należy jednak uznać, że do momentu opublikowania wyników dla liczniejszej populacji pacjentów RET negatywnych, skuteczność wandetanibu w tej podgrupie nie jest potwierdzona. W raporcie NICE autorzy podkreślają, że w przypadku wandetanibu bardziej istotnym czynnikiem niż mutacja RET, mogącym mieć wpływ na skuteczność terapii, może być tempo progresji choroby mierzone poziomem CTN i CEA. W analizie w podgrupach przeprowadzonej w ramach niniejszej pracy wykazano istotne statystycznie wydłużenie PFS w grupie wandetanibu w porównaniu do grupy placebo w podgrupie pacjentów, u których czas do podwojenia poziomu CEA oraz czas do podwojenia poziomu CTN obejmował okres nie dłuższy niż 24 miesiące. W podgrupach, w których ten czas był dłuższy niż 24 miesiące oraz w podgrupach o nieznanym średnim czasie do podwojenia wartości tych markerów, nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

W wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej nie odnaleziono badań klinicznych bezpośrednio porównujących wandetanib z innym zarejestrowanym w omawianym wskazaniu inhibitorem kinazy tyrozynowej – kabozantynibem, koniecznym zatem było przeprowadzenie porównania pośredniego poprzez wspólną grupę referencyjną - placebo. Analiza została oparta na wynikach badania ZETA dotyczącym porównania wandetanibu z placebo oraz badania EXAM dotyczącym porównania kabozantynibu z placebo. W obydwu pracach interwencje aktywne były stosowane zgodnie ze schematem dawkowania określonym w ChPL produktów leczniczych odpowiednio Caprelsa® oraz Cometriq®. Z uwagi na zaobserwowane różnice pomiędzy badaniami,

które zostały wskazane poniżej, wyniki porównania pośredniego należy traktować z ostrożnością. W pracy EXAM włączano pacjentów z potwierdzoną progresją choroby, natomiast w przypadku badania ZETA uwzględniono również pacjentów mniej obciążonych chorobą niż w badaniu EXAM. Stąd obie populacje wydają się nieporównywalne, o czym mogą świadczyć m.in. uzyskane mediany PFS w grupach placebo (odpowiednio 19,3 miesiąca w badaniu ZETA oraz 4,0 miesiące w badaniu EXAM dla populacji ITT). Stąd też do porównania pośredniego wykorzystano dane dla subpopulacji pacjentów badania ZETA z potwierdzonym agresywnym i objawowym RRT (spośród 331 pacjentów z nieoperacyjnym, zaawansowanym miejscowo lub przerzutowym RRT, u 186 osób stwierdzono chorobę agresywną i objawową). Wyniki te pochodzą z raportu NICE [redacted]

[redacted] Jak zauważono również w raporcie NICE, definicje progresji choroby nieco różniły się pomiędzy badaniami, jednak obie populacje uznano za porównywalne [23]. Z uwagi na brak istotnej heterogeniczności, także w odniesieniu do innych parametrów charakteryzujących populację oraz metodykę w badaniu ZETA i EXAM, możliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego wandetanibu i kabozantynibu poprzez wspólną grupę referencyjną. Za pierwszorzędowy punkt końcowy w obu pracach wybrano przeżycie wolne od progresji choroby, wykazując istotne statystycznie wydłużenie tego parametru w grupie pacjentów leczonych aktywnie (wandetanib / kabozantynib) w porównaniu do grupy leczonych placebo. Zdecydowano, że porównanie pośrednie będzie się opierało o ten punkt końcowy. W badaniach oceniano również inne istotne z punktu widzenia choroby nowotworowej punkty końcowe, takie jak jakość życia oraz przeżycie całkowite. W przypadku jakości życia nie opublikowano do tej pory pełnych wyników dla żadnego z leków, a podsumowanie oceny jakości życia przedstawiono wyłącznie w raporcie NICE. Autorzy tego raportu wskazują na brak istotnego statystycznie wpływu obu ocenianych terapii na jakość życia pacjentów. W przypadku wandetanibu do oceny jakości życia wykorzystano skalę FACT-G, natomiast w badaniu dotyczącym kabozantynibu posłużono się skalą MDASI *Thyroid Module*, oceniającą nasilenie objawów choroby takich jak ból, zmęczenie, nudności, biegunka oraz nastroj. W analizie NICE wskazuje się, że oba te narzędzia niekoniecznie były w stanie wychwycić korzyści wynikające z poprawy w zakresie PFS lub odpowiedzi na leczenie. W badaniach nie wykazano również istotnego statystycznie wpływu obu ocenianych TKI na przeżycie całkowite. W przypadku wandetanibu dane końcowe nie zostały jeszcze opublikowane w formie naukowej publikacji pełnotekstowej, aczkolwiek wyniki te dostępne są w raporcie NICE z 2017 roku. W przypadku kabozantynibu wykazano istotną statystycznie redukcję ryzyka zgonu dla niektórych podgrup pacjentów, w tym: pacjenci z pozytywnym wynikiem badania w kierunku mutacji M918T oraz podgrupa kobiet, podgrupa pacjentów ze statusem sprawności ECOG  $\geq 1$  oraz brakiem terapii kolejnego rzutu. Analiza przeżycia całkowitego w badaniu ZETA jest utrudniona, czy wręcz niemożliwa, ze względu na etyczne uwarunkowania uwzględnione w protokole badawczym. Ustalono bowiem, że pacjenci z grupy placebo po wystąpieniu progresji mogą przechodzić do grupy

leczonej aktywnie, dając im możliwość uzyskania korzyści z zastosowania wandetanibu, przy czym zgodnie z analizą ITT przyporządkowani byli do pierwotnie przypisanej grupy, czyli grupy placebo.

Ze względu na fakt, że wyniki analizy przeżycia całkowitego w populacji ITT były zakłócone z powodu możliwości kontynuowania terapii wandetanibem u pacjentów po wystąpieniu progresji choroby, w ramach analizy ekonomicznej dokonano próby skorygowania wpływu efektu *crossover* na OS z użyciem metody RPSFT (*Rank Preserving Structural Failure Time*). Autorzy modelu ekonomicznego wskazują jednak, że nie udało się w pełni wyeliminować wpływu *cross-over*, wobec czego skuteczność placebo może być nadal przeszacowana, a zatem takie podejście można uznać za konserwatywne. Różnica w istotności klinicznej (widoczna na wykresie poniżej), daje przesłanki, aby zakładać, że różnica w przeżyciu całkowitym pomiędzy analizowanymi grupami występuje. Mediana OS odczytana z krzywych wynosi [redacted] dla wandetanibu oraz [redacted] dla placebo.

**Rysunek 4. Obserwowana i dopasowana krzywa przeżycia całkowitego (OS)**



W pracy Zhu 2015 [18] autorzy podkreślają, że długa mediana PFS w grupie placebo w badaniu ZETA, może świadczyć, że tempo wzrostu guza było stosunkowo wolne we włączonej populacji, co z kolei może być kolejnym powodem braku różnic pomiędzy wandetanibem a placebo w odniesieniu do przeżycia całkowitego. Z uwagi na fakt, że RRT jest chorobą rzadko występującą, możliwość zaprojektowania badania mogącego wykazać różnice w odniesieniu do śmiertelności wobec potencjalnie słabszej siły interwencji w tym zakresie są mocno ograniczone. W pracy Schlumberger 2017 zauważono również pewną dysproporcję w odniesieniu do zastosowania systemowych terapii

przeciwnowotworowych kolejnego rzutu pomiędzy grupą kabozantynibu i placebo, co również mogło mieć wpływ na uzyskane wyniki.

Należy zaznaczyć, że pomimo, że OS jest uznawany powszechnie za główny punkt końcowy, nie należy podważać wartości PFS jak również innych surogatów jako ważnych punktów końcowych w określonych sytuacjach klinicznych. Jest to szczególnie ważne w przypadku nowotworów, w postępującym stadium choroby, które związane są np. z bolesnymi przerzutami, gdzie znaczące wydłużenie PFS może zapewnić znaczące łagodzenie bólu oraz poprawiać jakość życia pacjenta [90].

The Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Scientific Advisory Group for Oncology, uznaje poprawę w zakresie PFS za punkt końcowy o mniejszej wadze niż OS, przy czym ciągle klinicznie istotny punkt końcowy. Zaleca również, aby poprawa w odniesieniu do PFS była uznawana za istotny klinicznie punkt końcowy, nawet gdy nie udokumentowano poprawy w OS (pod warunkiem, że zastosowanie ocenianej technologii medycznej nie wiąże się ze skróceniem OS) [91].

Stosowanie PFS jako pierwszorzędowego punktu końcowego jest standardowym postępowaniem w badaniach z zakresu onkologii i organy rejestracyjne (EMA i FDA) uznają PFS jako wystarczający parametr pozwalający na ocenę skuteczności leków. W przypadku EMA w 37 spośród 45 zarejestrowanych wniosków o rejestrację leku raportowano OS, PFS lub obydwa punkty końcowe. W 23 na 45 zarejestrowanych wniosków (51,1%) jako pierwszorzędowy punkt końcowy stosowano PFS, a OS tylko w przypadku 9 wniosków (20,0%). W przypadku 5 zarejestrowanych leków wykazano istotność statystyczną w odniesieniu do PFS, natomiast brak istotności statystycznej w odniesieniu do OS (wnioski o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w EMA, w latach 2009-2017) [92]. FDA w okresie 1.04.2014-29.02.2016 w 14 z 47 przypadków wniosków o rejestrację leku wydało decyzję na podstawie samego PFS (w sytuacjach, gdy dla OS nie uzyskano różnic istotnych statystycznie), a dodatkowo w przypadku 7 innych, gdy brak było dostępnych danych na temat wyników dotyczących OS [93].

W porównaniu pośrednim nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy wandetanibem i kabozantynibem w odniesieniu do redukcji ryzyka progresji choroby. Wyniki porównania pośredniego wskazują, że skuteczność wandetanibu i kabozantynibu w odniesieniu do PFS jest zbliżona, zarówno w przypadku oceny wykonywanej centralnie nieuwzględniając fazy otwartej (HR=1,14 [0,60; 2,17]), jak również w przypadku oceny wykonywanej lokalnie (HR=1,14 [0,63; 2,07]). Wobec braku badań bezpośrednio porównujących obie interwencje, wyniki porównania pośredniego są użyteczne, ale należy je interpretować ostrożnie, mając na uwadze niedoskonałość tej metody porównania oraz zaobserwowane różnice pomiędzy populacjami.

Wyniki badań ZETA i EXAM stały się podstawą rejestracji obu interwencji w leczeniu agresywnego i objawowego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego RRT. Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej zarówno międzynarodowe, jak również uznanych organizacji krajowych

wskazują na równi obie terapie jako możliwe/rekomendowane do zastosowania u pacjentów z postępującym RRT (m in. wytyczne *British Thyroid Association*, *European Thyroid Association*, *National Comprehensive Cancer Network*, *American Thyroid Association*). W ramach analizy nie odnaleziono nowych badań klinicznych, które mogłyby podważyć stanowiska określone przez wyżej wymienione organizacje.

Wyniki niniejszego przeglądu są zgodne z wynikami innych przeglądów systematycznych i należy uznać je za najbardziej aktualne, gdyż obejmują również wyniki niedawno opublikowanego badania dla kabozantynibu w pracy Schlumberger 2017 (praca opublikowana w październiku 2017 roku). Odnaleziono 3 analizy, w których przeprowadzono porównanie pośrednie leków (NICE 2017 [23], Kawalec 2015 [11], Rinciog [10]). Pomimo różnic w metodyce porównania pośredniego, wyniki raportu NiCE oraz pracy Kawalec 2015, a także niniejszej analizy były zbliżone z wyjątkiem pracy Rinciog 2014, opublikowanej jedynie w formie abstraktu konferencyjnego. Wyniki porównania pośredniego w tej pracy wskazują na istotną statystycznie przewagę kabozantynibu względem wandetanibu w podgrupie pacjentów RET M918T pozytywnych w odniesieniu do PFS (w porównaniu obejmującym całą populację nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami). Z uwagi na formę prezentacji wyników (abstrakt konferencyjny), nie udało się ustalić na podstawie których danych uzyskano takie wyniki, jednak z dużym prawdopodobieństwem należy przyjąć, że posłużono się danymi obejmującymi fazę otwartą badania ZETA, co wpłynęło na kierunek uzyskanych wyników.

Stosowanie obu interwencji (wandetanib / kabozantynib) związane jest z częstymi zdarzeniami niepożądanymi, natomiast rodzaj obserwowanych zdarzeń jest nieco odmienny. Wśród zdarzeń niepożądanych wysokiego stopnia (3-4 stopień), które wystąpiły u co najmniej 2% pacjentów w grupie kabozantynibu, natomiast nie wystąpiły w grupie wandetanibu, obserwowane były erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (u 12,6%), natomiast w grupie wandetanibu obserwowano wydłużenie odstępu QT (7,8%) i wysypkę (3,5%, tu jednak brak istotnych statystycznie różnic w stosunku do grupy placebo). W badaniu dotyczącym kabozantynibu w porównaniu do pracy dotyczącej wandetanibu u większego odsetka pacjentów wymagana była przerwa w terapii (65,4% vs 47,2%), redukcja dawki leku (79% vs 35%), jak również więcej pacjentów utracono z badania z powodu zdarzeń niepożądanych (16,4% vs 12,1%). Należy jednak zauważyć, że wyniki uzyskane w grupach placebo w obu pracach też różniły się znacząco (poza koniecznością przerwy w terapii - 17,4% vs 15%), co może świadczyć o tym, że populacje włączone do obu badań mogły nie być porównywalne. Dodatkowo analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w różnych okresach obserwacji w obu badaniach klinicznych.



## 16. Bibliografia

### Problem zdrowotny, interwencje, metodyka, wnioski i dyskusja

1. AOTMiT. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016; <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/> [dostęp: 15.02.2018]
2. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions - <http://training.cochrane.org/handbook> [dostęp: 16.02.2018]
3. Jadad AR, Moore RA, Carroll D et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17:1-12.
4. Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouter LM, Kristjansson E et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *J Clin Epidemiol.* 2009 Oct;62(10):1013-20.
5. PracowniaHTA. Analiza problemu decyzyjnego. Wandetanib (Caprelsa®) w leczeniu agresywnego i objawowego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy. Kraków, marzec 2018 r.
6. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2012 nr 0 poz. 388); <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20120000388> [dostęp: 15.02.2018]
7. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.)
8. Charakterystyka Produktu Leczniczego Caprelsa® – [http://www.sanofi-aventis.com/pl/produkty/Nasze%20produkty/Caprelsa\\_100mg\\_300mg\\_ChPL\\_12\\_2016.pdf](http://www.sanofi-aventis.com/pl/produkty/Nasze%20produkty/Caprelsa_100mg_300mg_ChPL_12_2016.pdf) oraz dokument przekazany przez Podmiot Odpowiedzialny dla leku Caprelsa® [dostęp: 10.03.2018]
9. Charakterystyka Produktu Leczniczego Cometriq® – [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002640/WC500163703.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002640/WC500163703.pdf) [dostęp: 10.01.2018]
10. Rinciog C, Myrén KJ, Aldén M, Diamantopoulos A, LeReun C. An Indirect Treatment Comparison of Cabozantinib Versus Vandetanib in Progressive Medullary Thyroid Cancer (MTC). *Value Health.* 2014 Nov;17(7):A616-7. doi: 10.1016/j.jval.2014.08.2173.
11. AOTMiT - Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Cometriq (kabozantynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka rdzeniastego tarczycy kabozantynibem (ICD-10 C73). AOTMiT-OT-4351-14/2015. Warszawa, 29 maj 2015 r.

### Przeglądy systematyczne

12. Lerch C, Richter B. Pharmacotherapy options for advanced thyroid cancer: A systematic review. *Drugs.* 2012 Jan 1;72(1):67-85.
13. Rosen AC, Wu S, Damse A, Sherman E, Lacouture ME. Risk of rash in cancer patients treated with vandetanib: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Apr;97(4):1125-33.
14. Zang J, Wu S, Tang L, Xu X, Bai J, Ding C, Chang Y, Yue L, Kang E, He J. Incidence and risk of QTc interval prolongation among cancer patients treated with vandetanib: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2012;7(2):e30353
15. Qi WX, Shen Z, Lin F, Sun YJ, Min DL, et al. Incidence and risk of hypertension with vandetanib in cancer patients: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Br J Clin Pharmacol.* 2013 Apr;75(4):919-30.
16. Cooper MR, Yi SY, Alghamdi W, Shaheen DJ, Steinberg M. Vandetanib for the treatment of medullary thyroid carcinoma. *Ann Pharmacother.* 2014 Mar;48(3):387-94.
17. Klein Hesselink EN, Steenvoorden D, Kapiteijn E, Corssmit EP, van der Horst-Schrivers AN, et al. Therapy of endocrine disease: response and toxicity of small-molecule tyrosine kinase inhibitors in patients with thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* 2015 May;172(5):R215-25.
18. Zhu HG, Zhao JY, Zhang R, Liao L, Dong JJ. New agent to treat advanced or metastasized thyroid cancer, its efficacy, safety, and mechanism. *Thorac Cancer.* 2015 Jul;6(4):539-43.



37. Botwood N. Perspectives of personalised therapeutics: Vandetanib (caprelsa), and the story of the RET oncogene. *Annals of oncology* YR: 2012 VL: 23 suppl 5: v9.
38. Broutin S, Deroussent A, Paci A, et al. Pharmacokinetic investigation of vandetanib in patients with medullary thyroid carcinoma using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Cancer Research* (2011) 71:8 SUPPL. 1.
39. Broutin S, Salles M, Leboulleux S, et al. Pharmacokinetic investigation of unbound vandetanib in patients with medullary thyroid carcinoma using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Cancer Research* (2013) 73:8 SUPPL. 1.
40. 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 Dec;99(12):4390-6.
41. Capdevila J, Martinez-Trufero J, Dalmau E, Alvarez-Escola C, Beltran M, et al. Retrospective analysis of the safety and efficacy of vandetanib as systemic treatment for patients with advanced and progressive medullary thyroid cancer (MTC). *Journal of Clinical Oncology* (2014) 32:15 SUPPL. 1.
42. Chougnet C, Schlumberger, Isabelle B. Efficacy and toxicity of vandetanib for advanced medullary thyroid cancer treatment, the French experience. *European Thyroid Journal* YR: 2014 VL: 3 PG: 77-8.
43. Chougnet C.N, Borget I, Tuthyref N, et al. Efficacy and toxicity of vandetanib for advanced medullary thyroid cancer treatment in real life conditions. *Endocrine Reviews* (2014) 35 SUPPL. 3.
44. Chrisoulidou A, Mandanas S, Margaritidou E, Mathiopolou L, Boudina M, et al. Treatment compliance and severe adverse events limit the use of tyrosine kinase inhibitors in refractory thyroid cancer. *Onco Targets Ther*. 2015 Sep 3;8:2435-42.
45. Deshpande H, Marler V, Sosa JA. Clinical utility of vandetanib in the treatment of patients with advanced medullary thyroid cancer. *Onco Targets Ther*. 2011;4:209-15.
46. Durante C, Paciaroni A, Plasmati K, Trulli F, Filetti S. Vandetanib: Opening a new treatment practice in advanced medullary thyroid carcinoma. *Endocrine* (2013) 44:2 (334-342).
47. Frise S, Bergamasco A, Kozmenko M, et al. Assessment of burden and economic impact of the vandetanib restricted distribution program in Canada. *Value in Health* (2015) 18:7 (A484).
48. Geller G.S, Laskin J.J, Cheung W.Y, et al. A retrospective review of the multidisciplinary management of medullary thyroid cancer. *Journal of Clinical Oncology* (2016) 34 Supplement 15.
49. Gramza A.W, Wells S.A, Balasubramaniam S, et al. Phase I/II trial of vandetanib and bortezomib in adults with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: Phase I results. *Journal of Clinical Oncology* (2011) 29:15 SUPPL. 1.
50. Grande E, Kreissl MC, Filetti S, Newbold K, Reinisch W, et al. Vandetanib in advanced medullary thyroid cancer: review of adverse event management strategies. *Adv Ther*. 2013 Nov;30(11):945-66.
51. Griebeler ML, Gharib H, Thompson GB. Medullary thyroid carcinoma. *Endocr Pract*. 2013;19:703-711
52. Kim BH, Kim IJ. Recent Updates on the Management of Medullary Thyroid Carcinoma. *Endocrinol Metab* (Seoul). 2016 Sep;31(3):392-399.
53. Kreissl M, Hauch O, Webster A, et al. Efficacy and safety of vandetanib in aggressive and symptomatic medullary thyroid cancer (MTC)-post-HOC analysis from the zeta trial (NCT00410761). *European Thyroid Journal* YR: 2014 VL: 3 PG: 80.
54. Lacouture ME, Ciccolini K, Kloos RT, Agulnik M. Overview and management of dermatologic events associated with targeted therapies for medullary thyroid cancer. *Thyroid*. 2014 Sep;24(9):1329-40.
55. Lapa C, Nerlich K, Vogt J, et al. Monitoring response to vandetanib in advanced medullary thyroid cancer using FDG-PET/CT. *Nuklearmedizin [Nuclear medicine]* 2012 VL: 51 NO: 2 PG: A43-A44.
56. Maciel LMZ, Magalhães PKR. Medullary thyroid carcinoma - Adverse events during systemic treatment: risk-benefit ratio. *Arch Endocrinol Metab*. 2017 Jun 26:0.
57. Márquez Fernández E, Marmesat Rodas B, Quesada Sanz M.P, et al. Use of vandetanib in medullary thyroid cancer. *International Journal of Clinical Pharmacy* (2016) 38:6 (587).
58. Massicotte M, Borget I, Baracos V.E, et al. Effects of vandetanib on body composition in patients with advanced medullary thyroid carcinoma (MTC): Results from a placebocontrolled study. *Thyroid* (2012) 22 SUPPL. 1 (A34).
59. Massicotte M, Borget I, Broutin S, et al. Muscular mass as an independent factor of vandetanib plasma concentration and dose-limiting toxicity in patients treated with vandetanib for advanced medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* (2012) 22 SUPPL. 1 (A33-A34).
60. Massicotte MH, Borget I, Leboulleux S, et al. Effects of vandetanib on body composition in patients with advanced medullary thyroid carcinomas: Results from a placebo-controlled study. *Supportive care in cancer* 2012 VL: 20 PG: S267-S268.

61. Massicotte MH, Brassard M, Claude-Desroches M, Borget I, Bonichon F, et al. Tyrosine kinase inhibitor treatments in patients with metastatic thyroid carcinomas: a retrospective study of the TUTHYREF network. *Eur J Endocrinol.* 2014 Mar 8;170(4):575-82.
62. Massicotte MH, Borget I, Leboulleux S, et al. Effects of vandetanib on body composition in patients with advanced medullary thyroid carcinomas: Results from a placebo-controlled study. *Journal of Clinical Oncology* (2012) 30:15 SUPPL. 1.
63. Matos I, Grau J.J, Grande E, et al. Efficacy of multikinase inhibitors (MKIs) in successive treatment lines of refractory advanced thyroid cancer patients (pts). *Journal of Clinical Oncology* (2016) 34 Supplement 15.
64. Moride Y, Kozmenko M, Salvo F, et al. Effectiveness of risk minimisation measures for vandetanib in Canada: A process and outcome evaluation. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* (2014) 23 SUPPL. 1 (239-240).
65. Moride Y, Salvo F, Kozmenko M, et al. Evaluation of effectiveness of risk minimisation activities for vandetanib in Canada. *Drug Safety* (2013) 36:9 (834).
66. Owonikoko TK, Chowdry RP, Chen Z, et al. Clinical efficacy of targeted biologic agents as second-line therapy of advanced thyroid cancer. *Oncologist.* 2013;18(12):1262-9.
67. Pappa T, Alevizaki M. Management of hereditary medullary thyroid carcinoma. *Endocrine.* 2016 Jul;53(1):7-17.
68. Paz-Ares L, Haddad R, Krebs A.D, et al. A phase II study of vandetanib in metastatic hereditary medullary thyroid cancer. *Annals of Oncology* (2008) 19:S8 (viii247).
69. Resteghini C, Cavalieri S, Galbiati D, Granata R, Alfieri S et al. Management of tyrosine kinase inhibitors (TKI) side effects in differentiated and medullary thyroid cancer patients. *Best practice and research: clinical endocrinology and metabolism* 2017 (no pagination)
70. Robinson BG, Paz-Ares L, Krebs A, et al. Vandetanib (100 mg) in patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Jun;95(6):2664-71.
71. Sherman SI. Lessons learned and questions unanswered from use of multitargeted kinase inhibitors in medullary thyroid cancer. *Oral Oncol.* 2013 Jul;49(7):707-10.
72. Takahashi S, Tomomatsu J, Okamoto T, et al. Safety and tolerability of vandetanib in Japanese patients (PTS) with medullary thyroid cancer (MTC): A phase I/II open-label study. *Thyroid* 2015 VL: 25 PG: A273.
73. Takahashi S. Vandetanib for thyroid cancer. *Annals of oncology* 2016 VL: 27 Suppl 7: vii9.
74. Thornton K, Kim G, Maher VE, Chattopadhyay S, Tang S, et al. 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 Jul 15;18(14):3722-30.
75. Tiedje V, Ting S, Walter RF, Herold T, Worm K, et al. Prognostic markers and response to vandetanib therapy in sporadic medullary thyroid cancer patients. *Eur J Endocrinol.* 2016 Sep;175(3):173-80.
76. Tiedje V, Ting S, Herold T, et al. Molecular profiling of sporadic medullary thyroid carcinoma patients by next generation sequencing. *European Thyroid Journal* (2014) 3 SUPPL. 1 (81).
77. Tiedje V, Ting S, Walter R, et al. Prognostic markers and response to vandetanib therapy in sporadic medullary thyroid cancer patients. *Thyroid* (2015) 25 SUPPL. 1 (A196).
78. Ting S, Tiedje V, Herold T, et al. Mutations in the ret proto-oncogene in a cohort of 36 patients with sporadic medullary thyroid carcinoma. *European Thyroid Journal* (2014) 3 SUPPL. 1 (134).
79. Ton GN, Banaszynski ME, Kolesar JM. Vandetanib: a novel targeted therapy for the treatment of metastatic or locally advanced medullary thyroid cancer. *Am J Health Syst Pharm.* 2013 May 15;70(10):849-55.
80. Uchino K, Komoda M, Tomomatsu J, Okamoto T, Horiuchi K, et al. Safety and tolerability of vandetanib in Japanese patients with medullary thyroid cancer: a phase I/II open-label study. *Endocr Pract.* 2017 Feb;23(2):149-156.
81. Valerio L, Pieruzzi L, Giani C, Agate L, Bottici V, et al. Targeted Therapy in Thyroid Cancer: State of the Art. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2017 May;29(5):316-324.
82. Valerio L, Bottici V, Matrone A, Tacito A, Casella F, et al. Predictors of vandetanib response in the locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: A single center experience. *European Thyroid Journal* (2016) 5 Supplement 1 (77).
83. Viola D, Valerio L, Molinaro E, Agate L, Bottici V, et al. Treatment of advanced thyroid cancer with targeted therapies: ten years of experience. *Endocr Relat Cancer.* 2016 Apr;23(4):R185-205.
84. Weitzman S.P, Peicher K.T, Dadu R, et al. Salvage therapy: When a tyrosine kinase inhibitor (TKI) fails in advanced medullary thyroid cancer (MTC). *Endocrine Reviews* (2015) 36 Supplement 2.
85. Wells S.A, Robinson B.G, Gagel R.F, et al. Vandetanib in locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer (MTC): A randomized, double-blind phase III trial (zeta). *Annals of Oncology* (2010) 21 SUPPL. 8 (viii315).
86. Wells S.A, Robinson B.G, Gagel R.F, et al. Vandetanib (VAN) in locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer (MTC): A randomized, double-blind phase III trial (ZETA). *Journal of Clinical Oncology* (2010) 28:15 SUPPL. 1.

87. Werner R, Higuchi T, Muegge D, Javadi M, Fassnacht M, et al. Predictive value of FDG-PET in patients with advanced medullary thyroid cancer undergoing vandetanib treatment. *Journal of Nuclear Medicine* (2017) 58 Supplement 1.
88. Werner R.A, Bluemel C, Muegge D, et al. Prognostic value of CEA and Calcitonin compared to image-based monitoring of MTC patients undergoing TKI treatment. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* (2015) 42:1 SUPPL. 1 (S592).
89. Zhang L, Li S, Zhang Y, et al. Pharmacokinetics and tolerability of vandetanib in Chinese patients with solid, malignant tumors: an open-label, phase I, rising multiple-dose study. *Clin Ther.* 2011 Mar;33(3):315-27.
90. Ellis LM, Bernstein DS, Voest EE, et al. American Society of Clinical Oncology perspective: Raising the bar for clinical trials by defining clinically meaningful outcomes. *J Clin Oncol.* 2014 Apr 20;32(12):1277-80
91. Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline. EMA/768937/2012.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2013/01/WC500137129.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/01/WC500137129.pdf)
92. Kordecka A, Walkiewicz-Żarek E, Łazowska M, et al. Znaczenie doboru punktów końcowych w badaniach klinicznych. Kraków 2017
93. Kumar H, Fojo T, Mailankody S. An Appraisal of Clinically Meaningful Outcomes Guidelines for Oncology Clinical Trials. *JAMA Oncol.* 2016 September 01; 2(9): 1238–1240

## 17. Spis tabel

Tabela 1.	Słowa kluczowe zastosowane w strategii wyszukiwania .....	23
Tabela 2.	Przeglądy systematyczne oceniające efektywność kliniczną wandetanibu i/lub kabozantynibu w leczeniu RRT.....	32
Tabela 3.	Ocena przeglądów systematycznych uwzględnionych w analizie z zastosowaniem skali AMSTAR [1, 4] # .....	36
Tabela 4.	Charakterystyka badania ZETA.....	39
Tabela 5.	Ocena badania ZETA za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration .....	42
Tabela 6.	Charakterystyka badania EXAM .....	46
Tabela 7.	Ocena badania EXAM za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration .....	49
Tabela 8.	Przeżycie wolne od progresji choroby dla porównania VAN vs PLC .....	51
Tabela 9.	Przeżycie wolne od progresji choroby dla porównania VAN vs PLC – analiza w podgrupach .....	52
Tabela 10.	Wyniki dotyczące skuteczności VAN w zakresie PFS u pacjentów z mutacją RET i u pacjentów bez mutacji M918T i innych mutacji niebadanych lub z wynikiem negatywnym .....	54
Tabela 11.	Przeżycie wolne od progresji choroby dla porównania VAN vs PLC u pacjentów z agresywną i objawową chorobą .....	55
Tabela 12.	.....	56
Tabela 13.	Przeżycie całkowite dla porównania VAN vs PLC .....	57
Tabela 14.	.....	58
Tabela 15.	Odpowiedź obiektywna na leczenie dla porównania VAN vs PLC .....	59
Tabela 16.	Odpowiedź obiektywna na leczenie dla porównania VAN vs PLC – analiza w podgrupach.....	59
Tabela 17.	Odpowiedź obiektywna na leczenie dla porównania VAN vs PLC - analiza w podgrupie pacjentów z agresywną i objawową chorobą .....	60
Tabela 18.	.....	60
Tabela 19.	Kontrola choroby dla porównania VAN vs PLC .....	61
Tabela 20.	Biochemiczna odpowiedź na leczenie dla porównania VAN vs PLC.....	62
Tabela 21.	Czas do nasilenia bólu dla porównania VAN vs PLC.....	62
Tabela 22.	Czas do nasilenia bólu dla porównania VAN vs PLC - analiza w podgrupie pacjentów z agresywną i objawową chorobą .....	62
Tabela 23.	.....	63
Tabela 24.	Zgony z powodu AE dla porównania VAN vs PLC.....	64
Tabela 25.	Zaprzestanie lub przerwanie leczenia albo konieczność redukcji dawki z powodu AE dla porównania VAN vs PLC.....	65
Tabela 26.	SAE dla porównania VAN vs PLC .....	65
Tabela 27.	AE ogółem oraz poszczególne AE dla porównania VAN vs PLC.....	66
Tabela 28.	Działania niepożądane dla porównania VAN vs PLC .....	67
Tabela 29.	AE $\geq 3$ stopnia dla porównania VAN vs PLC .....	67
Tabela 30.	Przeżycie wolne od progresji choroby dla porównania CAB vs PLC.....	69
Tabela 31.	Przeżycie wolne od progresji choroby dla porównania CAB vs PLC – analiza w podgrupach .....	70
Tabela 32.	Przeżycie całkowite dla porównania CAB vs PLC .....	72
Tabela 33.	Przeżycie całkowite dla porównania CAB vs PLC – analiza w podgrupach.....	72
Tabela 34.	Odpowiedź obiektywna na leczenie dla porównania CAB vs PLC.....	74
Tabela 35.	Kontrola choroby dla porównania CAB vs PLC.....	75
Tabela 36.	Biochemiczna odpowiedź na leczenie dla porównania CAB vs PLC .....	76

Tabela 37. Zgony z powodu AE dla porównania CAB vs PLC .....	77
Tabela 38. Zgony z powodu działań niepożądanych (związane z leczeniem) dla porównania CAB vs PLC .....	77
Tabela 39. Zaprzestanie lub przerwanie leczenia albo konieczność redukcji dawki z powodu AE dla porównania CAB vs PLC .....	78
Tabela 40. SAE dla porównania CAB vs PLC .....	79
Tabela 41. AE ogółem oraz poszczególne AE dla porównania CAB vs PLC .....	80
Tabela 42. Działania niepożądane dla porównania CAB vs PLC .....	82
Tabela 43. AE $\geq 3$ stopnia dla porównania CAB vs PLC.....	82
Tabela 44. Charakterystyka badań klinicznych uwzględnionych w porównaniu pośrednim .....	86
Tabela 45. Wyniki porównania pośredniego VAN vs CAB w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji choroby.....	89
Tabela 46. Pozostałe pierwotne badania kliniczne oceniające wandetanib w leczeniu pacjentów z RRT .....	92
Tabela 47. Ocena pierwotnych badań klinicznych z zastosowaniem skali NICE .....	96
Tabela 48. Poszerzona analiza bezpieczeństwa - dane dotyczące bezpieczeństwa zawarte w ChPL Caprelsa® [8].....	99
Tabela 49. Zestawienie najważniejszych wyników dotyczących porównania VAN vs PLC.....	107
Tabela 50. Zestawienie najważniejszych wyników dotyczących porównania CAB vs PLC .....	108
Tabela 51. Wyszukiwanie w bazie Medline (przez Pubmed).....	129
Tabela 52. Wyszukiwanie w bazie Embase (Elsevier).....	130
Tabela 53. Wyszukiwanie w bazie The Cochrane Library .....	131
Tabela 54. Wyszukiwanie w pozostałych źródłach informacji medycznej .....	132
Tabela 55. Zestawienie doniesień naukowych wykluczonych z analizy wraz z przyczyną ich wykluczenia .....	132
Tabela 56. Wynik wyszukiwania rekordów w rejestrach badań klinicznych .....	138
Tabela 57. Klasyfikacja doniesień naukowych [1] .....	141
Tabela 58. Formularz oceny badań randomizowanych z zastosowaniem narzędzia Cochrane Collaboration .....	142
Tabela 59. Formularz oceny badań randomizowanych z zastosowaniem skali Jadad .....	142
Tabela 60. Formularz ekstrakcji charakterystyki badań randomizowanych.....	142
Tabela 61. Formularz ekstrakcji i prezentacji wyników w badaniach randomizowanych VAN vs PLC oraz CAB vs PLC.....	143
Tabela 62. Formularz ekstrakcji i prezentacji wyników dla pozostałych badań .....	143
Tabela 63. Formularz oceny badań nierandomizowanych z zastosowaniem skali NICE .....	143
Tabela 64. Formularz ekstrakcji i prezentacji wyników dla przeglądów systematycznych .....	144
Tabela 65. Formularz oceny przeglądów systematycznych z zastosowaniem skali AMSTAR .....	144

## 18. Spis rysunków

Rysunek 1. Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień naukowych (diagram PRISMA - <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> ) .....	29
Rysunek 2. Badanie ZETA – pacjenci biorący udział w poszczególnych fazach badania (na dzień 31.07.2009 r.) [21] .....	41
Rysunek 3. Badanie EXAM – pacjenci biorący udział w poszczególnych fazach badania (na dzień 15.06.2011 r.) [26] .....	48
Rysunek 4. Obserwowana i dopasowana krzywa przeżycia całkowitego (OS).....	118



## 19. Aneks

### 19.1. Strategie i wyniki wyszukiwania publikacji

Wyszukiwanie publikacji w trzech najważniejszych bazach informacji medycznej przeprowadzono 5 stycznia 2018 roku, uzyskując 258 doniesień naukowych w bazie Medline (Tabela 51), 457 prac w bazie Embase (Tabela 52) oraz 52 pozycji bibliograficznych w The Cochrane Library (w tym: 1 przegląd systematyczny opracowany przez The Cochrane Collaboration, 1 inny przegląd, 47 badań klinicznych oraz 3 oceny technologii) (Tabela 53). Ostatnią aktualizację przeszukania przeprowadzono w dniu 12 marca 2018 roku, nie odnajdując żadnych dodatkowych doniesień naukowych spełniających kryteria włączenia do analizy.

Pozostałe źródła informacji medycznej (w tym rejestry badań klinicznych oraz strony instytucji zajmujących się oceną bezpieczeństwa produktów leczniczych) również przeszukano w dniu 5 stycznia 2018 roku, odnajdując łącznie 21 doniesień naukowych (Tabela 54). W wyniku aktualizacji wykonanej w dniu 12 marca 2018 roku nie odnaleziono nowych doniesień.

Tabela 51. Wyszukiwanie w bazie Medline (przez Pubmed)

Lp.	Zapytanie	Wynik wyszukiwania (05.01.2018)
<b>#27</b>	<b>#20 OR #26</b>	<b>258</b>
<b>#26</b>	<b>#25 AND #19</b>	<b>133</b>
<b>#25</b>	<b>#21 OR #22 OR #23 OR #24</b>	<b>490</b>
#24	"BMS 907351" OR BMS907351 OR "BMS-907351"	470
#23	XL184 OR "XL 184" OR "XL-184"	74
#22	Cometriq	469
#21	cabozantinib	469
<b>#20</b>	<b>#15 AND #19</b>	<b>207</b>
<b>#19</b>	<b>#16 OR #17 OR #18</b>	<b>10485</b>
#18	(medullary OR medulla) AND thyroid AND (cancer OR cancers OR carcinoma OR carcinomas OR neoplasm OR neoplasms OR tumor OR tumors OR tumour OR tumours OR neoplasia OR neoplasias OR malignancy OR malignancies)	7969
#17	MTC	4803
#16	"Thyroid cancer, medullary" [Supplementary Concept]	705
<b>#15</b>	<b>#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14</b>	<b>834</b>
#14	AZD-6474	0
#13	"AZD 6474"	0
#12	AZD6474	0
#11	ZD-6474	457
#10	"ZD 6474"	10

Lp.	Zapytanie	Wynik wyszukiwania (05.01.2018)
#9	ZD6474	509
#8	Zactim	0
#7	Zactima	459
#6	Caprella	31
#5	vandetinib	8
#4	Caprelsa	452
#3	"N-(4-bromo-2-fluorophenyl)-6-methoxy-7-((1-methylpiperidin-4-yl)methoxy)quinazolin-4-amine"	450
#2	"N-(4-bromo-2-fluorophenyl)-6-methoxy-7-((1-methylpiperidin-4-yl)methoxy)quinazolin-4-amine" [Supplementary Concept]	450
#1	vandetanib	747

Tabela 52. Wyszukiwanie w bazie Embase (Elsevier)

Lp.	Zapytanie	Wynik wyszukiwania (05.01.2018)
<b>#24</b>	<b>#17 OR #23</b>	<b>457</b>
<b>#23</b>	<b>#22 AND #16</b>	<b>248</b>
<b>#22</b>	<b>#18 OR #19 OR #20 OR #21</b>	<b>2272</b>
#21	"BMS 907351" OR BMS907351 OR "BMS-907351"	41
#20	XL184 OR "XL 184" OR "XL-184"	674
#19	'cometriq'/exp OR cometriq	2185
#18	'cabozantinib'/exp OR cabozantinib	2259
<b>#17</b>	<b>#12 AND #16</b>	<b>381</b>
<b>#16</b>	<b>#13 OR #14 OR #15</b>	<b>11193</b>
#15	(medullary OR 'medulla'/exp) AND 'thyroid'/exp AND ('cancer'/exp OR 'cancers'/exp OR 'carcinoma'/exp OR carcinomas OR 'neoplasm'/exp OR 'neoplasms'/exp OR 'tumor'/exp OR 'tumors'/exp OR 'tumour'/exp OR tumours OR 'neoplasia'/exp OR neoplasias OR 'malignancy'/exp OR 'malignancies'/exp)	1594
#14	mtc	9249
#13	'medullary thyroid cancer'/exp OR 'medullary thyroid cancer'	1932
<b>#12</b>	<b>#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11</b>	<b>4156</b>
#11	'azd 6474'/exp OR 'azd 6474'	3976
#10	'azd6474'/exp OR azd6474	3976
#9	'zd 6474'/exp OR 'zd 6474'	3981
#8	'zd6474'/exp OR zd6474	3996
#7	zactim	0
#6	'zactima'/exp OR zactima	3981
#5	caprella	33
#4	'vandetinib'/exp OR vandetinib	3977
#3	'caprelsa'/exp OR caprelsa	3980
#2	'n-(4-bromo-2-fluorophenyl)-6-methoxy-7-((1-methylpiperidin-4-yl)methoxy)quinazolin-4-amine'	47

Lp.	Zapytanie	Wynik wyszukiwania (05.01.2018)
#1	'vandetanib'/exp OR vandetanib	4083

Tabela 53. Wyszukiwanie w bazie The Cochrane Library

Lp.	Zapytanie	Wynik wyszukiwania (05.01.2018)
#26	<b>#19 OR #25</b> w tym: Cochrane Reviews Other reviews Trials Technology Assessment Economic Evaluation Methods Studies	<b>52</b> 1 1 47 3 0 0
<b>#25</b>	<b>#24 AND #18</b>	<b>33</b>
<b>#24</b>	<b>#20 OR #21 OR #22 OR #23</b>	<b>151</b>
#23	"BMS 907351" OR BMS907351 OR "BMS-907351"	3
#22	XL184 OR "XL 184" OR "XL-184"	31
#21	Cometriq	4
#20	cabozantinib	149
<b>#19</b>	<b>#14 AND #18</b>	<b>27</b>
<b>#18</b>	<b>#15 OR #16 OR #17</b>	<b>445</b>
#17	(medullary OR medulla) AND thyroid AND (cancer OR cancers OR carcinoma OR carcinomas OR neoplasm OR neoplasms OR tumor OR tumors OR tumour OR tumours OR neoplasia OR neoplasias OR malignancy OR malignancies)	155
#16	MTC	356
#15	Thyroid cancer, medullary	113
<b>#14</b>	<b>#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13</b>	<b>158</b>
#13	AZD-6474	2
#12	"AZD 6474"	2
#11	AZD6474	0
#10	ZD-6474	1
#9	"ZD 6474"	1
#8	ZD6474	19
#7	Zactim	0
#6	Zactima	9
#5	Caprella	0
#4	vandetanib	0
#3	Caprelsa	4
#2	"N-(4-bromo-2-fluorophenyl)-6-methoxy-7-((1-methylpiperidin-4-yl)methoxy)quinazolin-4-amine"	0
#1	vandetanib	151

Tabela 54. Wyszukiwanie w pozostałych źródłach informacji medycznej

Źródło informacji medycznej	Zapytanie/sposób przeszukania	Wynik	Data wyszukania
<b>Strony rejestrów badań klinicznych</b>			
<i>ClinicalTrials.gov</i> ( <a href="https://www.clinicaltrials.gov/">https://www.clinicaltrials.gov/</a> )	(caprelsa OR vandetanib OR zactima OR caprella OR ZD6474 OR ZD-6474) AND ((medullary AND thyroid) OR MTC)	14	05.01.2018 (aktualizacja 12.03.2018)
<i>EU Clinical Trials Register</i> ( <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/">https://www.clinicaltrialsregister.eu/</a> )	(caprelsa OR vandetanib OR zactima OR caprella OR ZD6474 OR ZD-6474) AND ((medullary AND thyroid) OR MTC)	7	05.01.2018 (aktualizacja 12.03.2018)
<i>ISRCTN registry</i> ( <a href="http://www.isrctn.com/">http://www.isrctn.com/</a> )	(caprelsa OR vandetanib OR zactima OR caprella OR ZD6474 OR ZD-6474) AND ((medullary AND thyroid) OR MTC)	0	05.01.2018 (aktualizacja 12.03.2018)
<i>ClinicalTrials.com</i> ( <a href="http://www.clinicaltrials.com/">http://www.clinicaltrials.com/</a> )	(caprelsa OR vandetanib OR zactima OR caprella OR ZD6474 OR ZD-6474) AND ((medullary AND thyroid) OR MTC)	0	05.01.2018 (aktualizacja 12.03.2018)
<b>Strony zawierające informacje dotyczące bezpieczeństwa produktów leczniczych</b>			
URPL (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych)	Wyszukiwanie dla produktu leczniczego Caprelsa w zakładce "Komunikaty bezpieczeństwa"	0	05.01.2018 (aktualizacja 12.03.2018)
EMA ( <i>European Medicines Agency</i> )	Wyszukiwanie dla produktu leczniczego Caprelsa ( <a href="http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002315/human_med_001529.jsp&amp;mid=WC0b01ac058001d124">http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002315/human_med_001529.jsp&amp;mid=WC0b01ac058001d124</a> )	0	05.01.2018 (aktualizacja 12.03.2018)
FDA ( <i>Food and Drug Administration</i> )	Caprelsa (wyszukiwanie na stronie FDA w zakładce <i>Recalls, Market Withdrawals, &amp; Safety Alerts</i> - <a href="http://www.fda.gov/Safety/Recalls/default.htm">http://www.fda.gov/Safety/Recalls/default.htm</a> )	0	05.01.2018 (aktualizacja 12.03.2018)
	Caprelsa (wyszukiwanie na stronie FDA w zakładce <i>MedWatch Safety Alerts for Human Medical Products</i> - <a href="https://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/default.htm">https://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/default.htm</a> )	0	05.01.2018 (aktualizacja 12.03.2018)
WHO Uppsala Monitoring Centre	Wyszukiwanie dla produktu leczniczego Caprelsa przeprowadzone na stronie internetowej instytucji - <a href="https://www.who-umc.org/">https://www.who-umc.org/</a>	0	05.01.2018 (aktualizacja 12.03.2018)

## 19.2. Doniesienia naukowe wykluczone z analizy wraz z przyczyną ich wykluczenia

Tabela 55. Zestawienie doniesień naukowych wykluczonych z analizy wraz z przyczyną ich wykluczenia

Lp.	Autor	Tytuł	Źródło	Przyczyna wykluczenia
1.	Anagnostou E. Saltiki K. Vasiliou V. Tsigkos C. Papanastasiou L. et al.	Experience from the administration of tyrosine kinase inhibitors (TKI) in patients with metastatic progressive medullary thyroid carcinoma (MTC) in a referral centre in Greece.	European Thyroid Journal (2016) 5 Supplement 1 (75).	Abstrakt konferencyjny / zbyt mała liczebnie próba (16 pacjentów leczonych VAN)

Lp.	Autor	Tytuł	Źródło	Przyczyna wykluczenia
2.	Botwood N.	Perspectives of personalised therapeutics: Vandetanib (caprelsa), and the story of the RET oncogene.	Annals of oncology YR: 2012 VL: 23 suppl 5: v9.	Abstrakt konferencyjny do badania ZETA (brak dodatkowych wyników)
3.	Broutin S. Deroussent A. Paci A. et al.	Pharmacokinetic investigation of vandetanib in patients with medullary thyroid carcinoma using liquid chromatography-tandem mass spectrometry.	Cancer Research (2011) 71:8 SUPPL. 1.	Abstrakt konferencyjny (badanie farmakokinetyczne; podgrupa pacjentów z badania ZETA)
4.	Broutin S. Salles M. Leboulleux S. et al.	Pharmacokinetic investigation of unbound vandetanib in patients with medullary thyroid carcinoma using liquid chromatography-tandem mass spectrometry.	Cancer Research (2013) 73:8 SUPPL. 1.	Abstrakt konferencyjny (badanie farmakokinetyczne; podgrupa pacjentów z badania ZETA)
5.	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 Dec;99(12):4390-6.	Przegląd niesystematyczny / praca poglądowa
6.	Capdevila J. Martinez-Trufero J. Dalmau E. Alvarez-Escola C. Beltran M. et al.	Retrospective analysis of the safety and efficacy of vandetanib as systemic treatment for patients with advanced and progressive medullary thyroid cancer (MTC).	Journal of Clinical Oncology (2014) 32:15 SUPPL. 1.	Abstrakt konferencyjny (zbyt mała liczebnie próba - 18 pacjentów leczonych VAN)
7.	Chougnat C, Schlumberger, Isabelle B.	Efficacy and toxicity of vandetanib for advanced medullary thyroid cancer treatment, the French experience.	European Thyroid Journal YR: 2014 VL: 3 PG: 77-8.	Abstrakt konferencyjny dotyczący badania Chougnat 2015 (brak dodatkowych wyników)
8.	Chougnat C.N. Borget I. Tuthyref N. et al.	Efficacy and toxicity of vandetanib for advanced medullary thyroid cancer treatment in real life conditions.	Endocrine Reviews (2014) 35 SUPPL. 3.	Abstrakt konferencyjny dotyczący badania Chougnat 2015 (brak dodatkowych wyników)
9.	Chrisoulidou A, Mandanas S, Margaritidou E, Mathiopoulou L, Boudina M, et al.	Treatment compliance and severe adverse events limit the use of tyrosine kinase inhibitors in refractory thyroid cancer.	Onco Targets Ther. 2015 Sep 3;8:2435-42.	Zbyt mała liczebność próby (4 pacjentów leczonych VAN)
10.	Deshpande H, Marler V, Sosa JA.	Clinical utility of vandetanib in the treatment of patients with advanced medullary thyroid cancer.	Onco Targets Ther. 2011;4:209-15.	Przegląd niesystematyczny / praca poglądowa
11.	Durante C. Paciaroni A. Plasmati K. Trulli F. Filetti S.	Vandetanib: Opening a new treatment practice in advanced medullary thyroid carcinoma.	Endocrine (2013) 44:2 (334-342).	Przegląd niesystematyczny / praca poglądowa
12.	Frise S. Bergamasco A. Kozmenko M. et al.	Assessment of burden and economic impact of the van detanib restricted distribution program in Canada.	Value in Health (2015) 18:7 (A484).	Abstrakt konferencyjny Ocena wpływu programu dystrybucji VAN w Kanadzie (mającego na celu zmniejszenia ryzyka AE) na pacjentów i system opieki zdrowotnej
13.	Geller G.S. Laskin J.J. Cheung W.Y. et al.	A retrospective review of the multidisciplinary management of medullary thyroid cancer.	Journal of Clinical Oncology (2016) 34 Supplement 15.	Abstrakt konferencyjny (badanie obserwacyjne retrospektywne; tylko 1 pacjent leczony VAN)
14.	Gramza A.W. Wells S.A. Balasubramania m S. et al.	Phase I/II trial of vandetanib and bortezomib in adults with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: Phase I results.	Journal of Clinical Oncology (2011) 29:15 SUPPL. 1.	Abstrakt konferencyjny (badanie I fazy; ocena terapii skojarzonej bortezomib + VAN)

Lp.	Autor	Tytuł	Źródło	Przyczyna wykluczenia
15.	Grande E, Kreissl MC, Filetti S, Newbold K, Reinisch W, et al.	Vandetanib in advanced medullary thyroid cancer: review of adverse event management strategies.	Adv Ther. 2013 Nov;30(11):945-66.	Przegląd niesystematyczny / praca pogładowa
16.	Griebeler ML, Gharib H, Thompson GB.	Medullary thyroid carcinoma.	Endocr Pract. 2013;19:703-711	Przegląd niesystematyczny / praca pogładowa
17.	Kim BH, Kim JJ.	Recent Updates on the Management of Medullary Thyroid Carcinoma.	Endocrinol Metab (Seoul). 2016 Sep;31(3):392-399.	Przegląd niesystematyczny / praca pogładowa
18.	Kreissl M, Hauch O, Webster A, et al.	Efficacy and safety of vandetanib in aggressive and symptomatic medullary thyroid cancer (MTC)-post-HOC analysis from the zeta trial (NCT00410761).	European Thyroid Journal YR: 2014 VL: 3 PG: 80.	Abstrakt konferencyjny do badania ZETA (analiza post-hoc; brak dodatkowych wyników)
19.	Lacouture ME, Cicolini K, Kloos RT, Agulnik M.	Overview and management of dermatologic events associated with targeted therapies for medullary thyroid cancer.	Thyroid. 2014 Sep;24(9):1329-40.	Przegląd niesystematyczny / praca pogładowa
20.	Lapa C, Nerlich K, Vogt J, et al.	Monitoring response to vandetanib in advanced medullary thyroid cancer using FDG-PET/CT.	Nuklearmedizin [Nuclear medicine] 2012 VL: 51 NO: 2 PG: A43-A44.	Abstrakt konferencyjny (6 pacjentów leczonych VAN; brak ocenianych p. końcowych)
21.	Maciel LMZ, Magalhães PKR.	Medullary thyroid carcinoma - Adverse events during systemic treatment: risk-benefit ratio.	Arch Endocrinol Metab. 2017 Jun 26:0.	Przegląd niesystematyczny / praca pogładowa
22.	Márquez Fernández E. Marmesat Rodas B. Quesada Sanz M.P. et al.	Use of vandetanib in medullary thyroid cancer.	International Journal of Clinical Pharmacy (2016) 38:6 (587).	Abstrakt konferencyjny (tylko 3 osoby leczone VAN)
23.	Massicotte M. Borget I. Baracos V.E. et al.	Effects of vandetanib on body composition in patients with advanced medullary thyroid carcinoma (MTC): Results from a placebocontrolled study.	Thyroid (2012) 22 SUPPL. 1 (A34).	Abstrakt konferencyjny do badania ZETA (brak dodatkowych wyników)
24.	Massicotte M. Borget I. Broutin S. et al.	Muscular mass as an independent factor of vandetanib plasma concentration and dose-limiting toxicity in patients treated with vandetanib for advanced medullary thyroid carcinoma.	Thyroid (2012) 22 SUPPL. 1 (A33-A34).	Abstrakt konferencyjny do badania ZETA (brak dodatkowych wyników)
25.	Massicotte MH, Borget I, Leboulleux S, et al.	Effects of vandetanib on body composition in patients with advanced medullary thyroid carcinomas: Results from a placebo-controlled study.	Supportive care in cancer 2012 VL: 20 PG: S267-S268.	Abstrakt konferencyjny do badania ZETA (brak dodatkowych wyników)
26.	Massicotte MH, Brassard M, Claude-Desroches M, Borget I, Bonichon F, et al.	Tyrosine kinase inhibitor treatments in patients with metastatic thyroid carcinomas: a retrospective study of the TUTHYREF network.	Eur J Endocrinol. 2014 Mar 8;170(4):575-82.	Zbyt mała liczebność próby (11 pacjentów leczonych VAN)
27.	Massicotte MH. Borget I. Leboulleux S. et al.	Effects of vandetanib on body composition in patients with advanced medullary thyroid carcinomas: Results from a placebo-controlled study.	Journal of Clinical Oncology (2012) 30:15 SUPPL. 1.	Abstrakt konferencyjny do badania ZETA (brak dodatkowych wyników)
28.	Matos I. Grau J.J. Grande E. et al.	Efficacy of multikinase inhibitors (MKIs) in successive treatment lines of refractory advanced thyroid cancer patients (pts).	Journal of Clinical Oncology (2016) 34 Supplement 15.	Abstrakt konferencyjny (pacjenci z TC, w tym RRT, leczeni TKI; brak wyników dla pacjentów leczonych VAN)

Lp.	Autor	Tytuł	Źródło	Przyczyna wykluczenia
29.	Moride Y. Kozmenko M. Salvo F. et al.	Effectiveness of risk minimisation measures for vandetanib in Canada: A process and outcome evaluation.	Pharmacoepidemiology and Drug Safety (2014) 23 SUPPL. 1 (239-240).	Abstrakt konferencyjny Ocena wpływu programu dystrybucji VAN w Kanadzie (mającego na celu zmniejszenia ryzyka AE) na pacjentów i system opieki zdrowotnej
30.	Moride Y. Salvo F. Kozmenko M. et al.	Evaluation of effectiveness of risk minimisation activities for vandetanib in Canada.	Drug Safety (2013) 36:9 (834).	Abstrakt konferencyjny Ocena wpływu programu dystrybucji VAN w Kanadzie (mającego na celu zmniejszenia ryzyka AE) na pacjentów i system opieki zdrowotnej
31.	Owonikoko TK, Chowdry RP, Chen Z, et al.	Clinical efficacy of targeted biologic agents as second-line therapy of advanced thyroid cancer.	Oncologist. 2013;18(12):1262-9.	Tylko 2 z 9 pacjentów z RRT leczonych VAN, jednak brak wyników dla tej podgrupy
32.	Pappa T, Alevizaki M.	Management of hereditary medullary thyroid carcinoma.	Endocrine. 2016 Jul;53(1):7-17.	Przegląd niesystematyczny / praca poglądowa
33.	Paz-Ares L. Haddad R. Krebs A.D. et al.	A phase II study of vandetanib in metastatic hereditary medullary thyroid cancer.	Annals of Oncology (2008) 19:S8 (viii247).	Abstrakt konferencyjny (badanie kliniczne II fazy; niezgodna z kryteriami włączenia interwencja – VAN 100 mg/dzień)
34.	Resteghini C, Cavalieri S, Galbiati D, Granata R, Alfieri S et al.	Management of tyrosine kinase inhibitors (TKI) side effects in differentiated and medullary thyroid cancer patients.	Best practice and research: clinical endocrinology and metabolism 2017 (no pagination)	Przegląd niesystematyczny / praca poglądowa
35.	Robinson BG, Paz-Ares L, Krebs A, et al.	Vandetanib (100 mg) in patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer.	J Clin Endocrinol Metab. 2010 Jun;95(6):2664-71.	Niezgodna z kryteriami włączenia interwencja – dawka początkowa VAN 100 mg/dzień
36.	Sherman SI.	Lessons learned and questions unanswered from use of multitargeted kinase inhibitors in medullary thyroid cancer.	Oral Oncol. 2013 Jul;49(7):707-10.	Przegląd niesystematyczny / praca poglądowa
37.	Takahashi S, Tomomatsu J, Okamoto T, et al.	Safety and tolerability of vandetanib in Japanese patients (PTS) with medullary thyroid cancer (MTC): A phase I/II open-label study.	Thyroid 2015 VL: 25 PG: A273.	Abstrakt konferencyjny dotyczący badania Uchino 2017 (brak dodatkowych wyników)
38.	Takahashi S.	Vandetanib for thyroid cancer.	Annals of oncology 2016 VL: 27 Suppl 7: vii9.	Abstrakt konferencyjny dotyczący badania Uchino 2017 (brak dodatkowych wyników)
39.	Thornton K, Kim G, Maher VE, Chattopadhyay S, Tang S, et al.	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 Jul 15;18(14):3722-30.	Przegląd niesystematyczny / praca poglądowa
40.	Tiedje V, Ting S, Walter RF, Herold T, Worm K, et al.	Prognostic markers and response to vandetanib therapy in sporadic medullary thyroid cancer patients.	Eur J Endocrinol. 2016 Sep;175(3):173-80.	Zbyt mała liczebność próby (10 pacjentów leczonych VAN)

Lp.	Autor	Tytuł	Źródło	Przyczyna wykluczenia
41.	Tiedje V. Ting S. Herold T. et al.	Molecular profiling of sporadic medullary thyroid carcinoma patients by next generation sequencing.	European Thyroid Journal (2014) 3 SUPPL. 1 (81).	Abstrakt konferencyjny dotyczący badania Tjedje 2016 (brak dodatkowych wyników)
42.	Tiedje V. Ting S. Walter R. et al.	Prognostic markers and response to vandetanib therapy in sporadic medullary thyroid cancer patients.	Thyroid (2015) 25 SUPPL. 1 (A196).	Abstrakt konferencyjny dotyczący badania Tjedje 2016 (brak dodatkowych wyników)
43.	Ting S. Tiedje V. Herold T. et al.	Mutations in the ret proto-oncogene in a cohort of 36 patients with sporadic medullary thyroid carcinoma.	European Thyroid Journal (2014) 3 SUPPL. 1 (134).	Abstrakt konferencyjny dotyczący badania Tjedje 2016 (brak dodatkowych wyników)
44.	Ton GN, Banaszynski ME, Kolesar JM.	Vandetanib: a novel targeted therapy for the treatment of metastatic or locally advanced medullary thyroid cancer.	Am J Health Syst Pharm. 2013 May 15;70(10):849-55.	Przegląd niesystematyczny / praca poglądowa
45.	Uchino K, Komoda M, Tomomatsu J, Okamoto T, Horiuchi K, et al.	Safety and tolerability of vandetanib in japanese patients with medullary thyroid cancer: a phase i/ii open-label study.	Endocr Pract. 2017 Feb;23(2):149-156.	Zbyt mała liczebność próby (14 pacjentów leczonych VAN)
46.	Valerio L, Pieruzzi L, Giani C, Agate L, Bottici V, et al.	Targeted Therapy in Thyroid Cancer: State of the Art.	Clin Oncol (R Coll Radiol). 2017 May;29(5):316-324.	Przegląd niesystematyczny / praca poglądowa
47.	Valerio L. Bottici V. Matrone A. Tacito A. Casella F. et al.	Predictors of vandetanib response in the locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: A single center experience.	European Thyroid Journal (2016) 5 Supplement 1 (77).	Abstrakt konferencyjny
48.	Viola D, Valerio L, Molinaro E, Agate L, Bottici V, et al.	Treatment of advanced thyroid cancer with targeted therapies: ten years of experience.	Endocr Relat Cancer. 2016 Apr;23(4):R185-205.	Przegląd niesystematyczny / praca poglądowa
49.	Weitzman S.P. Peicher K.T. Dadu R. et al.	Salvage therapy: When a tyrosine kinase inhibitor (TKI) fails in advanced medullary thyroid cancer (MTC).	Endocrine Reviews (2015) 36 Supplement 2.	Abstrakt konferencyjny (pacjenci z RRT leczenia TKI; brak wyników dla pacjentów leczonych VAN)
50.	Wells S.A. Robinson B.G. Gagel R.F. et al.	Vandetanib in locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer (MTC): A randomized, double-blind phase III trial (zeta).	Annals of Oncology (2010) 21 SUPPL. 8 (viii315).	Abstrakt konferencyjny do badania ZETA (brak dodatkowych wyników)
51.	Wells S.A. Robinson B.G. Gagel R.F. et al.	Vandetanib (VAN) in locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer (MTC): A randomized, double-blind phase III trial (ZETA).	Journal of Clinical Oncology (2010) 28:15 SUPPL. 1.	Abstrakt konferencyjny do badania ZETA (brak dodatkowych wyników)
52.	Werner R. Higuchi T. Muegge D. Javadi M. Fassnacht M. et al.	Predictive value of FDG-PET in patients with advanced medullary thyroid cancer undergoing vandetanib treatment.	Journal of Nuclear Medicine (2017) 58 Supplement 1.	Abstrakt konferencyjny
53.	Werner R.A. Bluemel C. Muegge D. et al.	Prognostic value of CEA and Calcitonin compared to image-based monitoring of MTC patients undergoing TKI treatment.	European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (2015) 42:1 SUPPL. 1 (S592).	Abstrakt konferencyjny dotyczący badania Werner 2015 (brak dodatkowych wyników)



Lp.	Autor	Tytuł	Źródło	Przyczyna wykluczenia
54.	Zhang L, Li S, Zhang Y, et al.	Pharmacokinetics and tolerability of vandetanib in Chinese patients with solid, malignant tumors: an open-label, phase I, rising multiple-dose study.	Clin Ther. 2011 Mar;33(3):315-27.	Badanie farmakokinetyczne I fazy; 2 pacjentów z RRT leczonych VAN (300 mg/dzień); wyniki dla grupy 12 pacjentów leczonych tą dawką VAN bez podziału na rozpoznanie

### 19.3. Badania kliniczne odnalezione w rejestrach badań klinicznych

W ramach analizy klinicznej przeszukano 4 rejestry badań klinicznych (*ClinicalTrials.gov*; *EU Clinical Trials Register*; *ISRCTN registry*; *ClinicalTrials.com*) w celu odnalezienia odpowiednich rekordów dotyczących badań klinicznych oceniających vandetanib w dawce 300 mg/dzień w leczeniu osób dorosłych z RRT. Pozwoliło to na ocenę i zmniejszenie ryzyka błędu publikacji, a co za tym idzie ryzyka nieprawidłowego odczytania wyników przeglądu wynikającego z uwzględnienia jedynie badań, których wyniki zostały opublikowane w postaci pełnego tekstu.

W wyniku przeszukania rejestrów badań klinicznych zgodnie ze strategią wyszukania przedstawioną w rozdziale 19.1, uzyskano 14 trafień w rejestrze *ClinicalTrials.gov* oraz 7 trafień w rejestrze *EU Clinical Trials Register* (w pozostałych dwóch rejestrach nie odnaleziono żadnych rekordów badań klinicznych dla vandetanibu w leczeniu RRT) (19 spośród 21 rekordów dotyczyło vandetanibu).

Nie odnaleziono innych zakończonych badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy niż te uwzględnione w pracy. Wśród badań trwających zidentyfikowano jedną pracę potencjalnie spełniającą kryteria włączenia do analizy. Jest to badanie prospektywne obserwacyjne o numerze identyfikacyjnym NCT01945762, którego celem jest ocena korzyści i ryzyka związanego ze stosowaniem vandetanibu w dawce 300 mg/dzień u pacjentów z agresywnym, objawowym, sporadycznym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym RRT w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Zakończenie tego badania planowane jest na wrzesień 2019 roku.

W tabeli poniżej zestawiono najważniejsze informacje dotyczące odnalezionych badań klinicznych (Tabela 56). Przeprowadzone przeszukanie potwierdza poprawność wyszukiwania pełnotekstowych doniesień naukowych w ramach niniejszej analizy, a także wskazuje, że wyniki wszystkich przeprowadzonych do tej pory badań klinicznych dla porównania vandetanibu z placebo w leczeniu pacjentów z RRT zostały uwzględnione w niniejszej analizie.

Tabela 56. Wynik wyszukiwania rekordów w rejestrach badań klinicznych

Identyfikator NCT / nr EudraCT	Rodzaj badania / status	Tytuł / sponsor	N / populacja (kraj)	Interwencja	Data rozpoczęcia / planowana data zakończenia badania	Omówienie
NCT01661179	Eksperymentalne bez grupy kontrolnej / zakończone	<i>A Phase I/II, Open-label Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Vandetanib 300 mg/Day in Japanese Patients With Unresectable Locally Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Carcinoma / Genzyme, Sanofi Company</i>	14 pacjentów / RRT (Japonia)	VAN 300 mg /dzień	XI.2012 / VII.2014	Badanie wykluczone z analizy (Uchino 2017) [80]
NCT00358956 / 2006-001354-28	Eksperymentalne bez grupy kontrolnej / zakończone	<i>A Phase II, Open-Label Study To Assess The Efficacy and Tolerability of ZD6474 (ZACTIMA™) 100 mg Monotherapy In Subjects With Locally Advanced or Metastatic Hereditary Medullary Thyroid Cancer / Genzyme, Sanofi Company</i>	19 pacjentów / RRT (Am. Pn., Australia, Europa)	VAN 100 mg / dzień	VIII.2006 / V.2014	Badanie wykluczone z analizy (Robinson 2010) [70]
NCT00410761 / 2005-005077-29	RCT / trwające (rekrutacja pacjentów zakończona)	<i>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 / Genzyme, Sanofi Company</i>	437 pacjentów / RRT (Am. Pn., Am. Pd., Australia, Europa, Azja)	VAN 300 mg / dzień vs PLC	XI.2006 / XII.2017	Badanie włączone do analizy (ZETA, Wells 2012) [21]
NCT00098345	Eksperymentalne bez grupy kontrolnej / zakończone	<i>An Open Label, Two Stage, Phase II Study to Evaluate the Efficacy and Tolerability of ZD6474 in Patients With Locally Advanced or Metastatic Hereditary Medullary Thyroid Carcinoma / Genzyme, Sanofi Company</i>	40 pacjentów / RRT (USA, Francja)	VAN 300 mg / dzień	XI.2004 / 19.IV.2017	Badanie włączone do analizy (Wells 2010) [31]

Identyfikator NCT / nr EudraCT	Rodzaj badania / status	Tytuł / sponsor	N / populacja (kraj)	Interwencja	Data rozpoczęcia / planowana data zakończenia badania	Omówienie
NCT01496313 / 2011-004701-24	RCT / trwające (rekrutacja pacjentów zakończona)	<i>An International, Randomised, Double-Blind, Two-Arm Study To Evaluate The Safety And Efficacy Of Vandetanib 150 And 300mg/Day In Patients With Unresectable Locally Advanced Or Metastatic Medullary Thyroid Carcinoma With Progressive Or Symptomatic Disease / Genzyme, Sanofi Company</i>	81 pacjentów / RRT (USA, Europa, Indie)	VAN 150 mg / dzień vs VAN 300 mg / dzień	VI.2012 / XII.2019	Badanie włączone do analizy (w toku; wyniki nieopublikowane) [35]
NCT01298323 / 2010-023428-26	RCT / trwające (rekrutacja pacjentów zakończona)	<i>A Randomized, Int., Open-Label Phase III Study to Assess the Effect of a Patient Outreach Program on the Percentage of Time Patients With Locally Advanced or Metastatic MTC Experience Grade 2 or Higher AEs in the First 12 Months of Treatment With Vandetanib / Genzyme, Sanofi Company</i>	205 pacjentów / RRT (Azja, (Europa, Australia, Am. Pd., Am Pn.,))	VAN 300 mg / dzień	II.2011 / 14.III.2018	Badanie włączone do analizy (Bastholt 2016) [34]
NCT01945762	Obserwacyjne prospektywne / badanie trwające (w trakcie rekrutacji pacjentów)	<i>European, Observational, Prospective Study to Evaluate the Benefit/Risk of Vandetanib in RET Mutation Negative and Positive Patients With Symptomatic, Aggressive, Sporadic, Unresectable, Locally Advanced/Metastatic Medullary Thyroid Cancer / Genzyme, Sanofi Company</i>	40 pacjentów RET+ oraz 40 pacjentów RET- / RRT (Europa)	VAN 300 mg / dzień	II.2014 / IX.2019	Badanie nRCT; badanie w toku
NCT00937417	Eksperymentalne bez grupy kontrolnej / zamknięte przed rozpoczęciem rekrutacji pacjentów	<i>Phase I Study of the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of ZD6474 in Combination With Docetaxel in Advanced Solid Tumors / Southwest Oncology Group</i>	0 / guzy lite (brak danych)	VAN + docetaxel	IX.2008 / IX.2009	Badanie nie spełnia kryteriów włączenia (populacja oraz interwencja); badanie zamknięte przed ukończeniem

Identyfikator NCT / nr EudraCT	Rodzaj badania / status	Tytuł / sponsor	N / populacja (kraj)	Interwencja	Data rozpoczęcia / planowana data zakończenia badania	Omówienie
NCT00514046 / 2011-004934-32	Eksperymentalne bez grupy kontrolnej / trwające (rekrutacja pacjentów zakończona)	<i>Phase I/II Trial of Vandetanib (ZD6474, ZACTIMA) in Children and Adolescents With Hereditary Medullary Thyroid Carcinoma / National Cancer Institute (NCI)</i>	17 pacjentów (dzieci) / RRT (USA)	VAN	10.VII.2007 / 27.VII.2020	Badanie nie spełnia kryteriów włączenia (populacja dzieci)
NCT01757470	Obserwacyjne prospektywne / zakończone	<i>Effectiveness of Risk Minimisation Interventions for Vandetanib in Canada / Genzyme, Sanofi Company</i>	12 pacjentów / RRT (Kanada)	VAN	VI.2012 / II.2014	Badanie nie spełnia kryteriów włączenia (populacja <20 osób); nie odnaleziono publikacji, brak wyników
NCT01539655	RCT / zakończone	<i>A Phase I, Randomized, Open-label, Single-center Study to Assess the Pharmacokinetics of Vandetanib (CAPRELSA) in Healthy Subjects When a Single Oral Dose of Vandetanib 300 mg is Administered Alone and in Combination With Omeprazole or Ranitidine / Sanofi</i>	34 osoby / zdrowi ochotnicy (USA)	VAN 300 mg / dzień w różnych kombinacjach z omeprazolem lub ranitidyną	II.2012 / IX.2012	Badanie nie spełnia kryteriów włączenia (pojedyncza dawka VAN, populacja zdrowych osób); brak wyników
NCT02268734	Obserwacyjne retrospektywne / nieznanym	<i>Molecular Profile of Metastatic Sporadic Medullary Thyroid Cancer (sMTC) Patients and Possible Correlation With Vandetanib Therapy / Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano</i>	25 pacjentów / RRT (Włochy)	Ocena czynników w prognostycznych	IV.2014 / XII.2014	Badanie nie spełnia kryteriów włączenia (ocena czynników prognostycznych terapii); brak publikacji wyników tego badania
NCT00923247	RCT / zakończone	<i>A Targeted Phase I/II Trial of ZD6474 (Vandetanib; CAPRELSA) Plus the Proteasome Inhibitor, Bortezomib (Velcade), in Adults With Solid Tumors With a Focus on Hereditary or Sporadic, Locally Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Ca (MTC) / National Cancer Institute (NCI)</i>	22 pacjentów / RRT (USA)	VAN + bortezomib vs VAN	19.II.2009 / 19.I.2017	Badanie nie spełnia kryteriów włączenia (interwencja/komparator); brak publikacji wyników tego badania

Identyfikator NCT / nr EudraCT	Rodzaj badania / status	Tytuł / sponsor	N / populacja (kraj)	Interwencja	Data rozpoczęcia / planowana data zakończenia badania	Omówienie
NCT02109250	Obserwacyjne / zakończone	<i>CAPRELSA® REGISTRY: a Belgian Registry to Evaluate the Use of Vandetanib (Caprelsa®) in Current Clinical Practice / Genzyme, Sanofi Company</i>	10 pacjentów / RRT (Belgia)	VAN 100 lub 300 mg / dzień	IV.2014 / VI.2015	Badanie nie spełnia kryteriów włączenia (dawka leku; populacja <20 osób); nie odnaleziono publikacji, brak wyników

## 19.4. Klasyfikacja doniesień naukowych

Tabela 57. Klasyfikacja doniesień naukowych [1]

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
<b>Przegląd systematyczny RCT</b>	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
<b>Badanie eksperymentalne</b>	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomised controlled trial</i> , RCT), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>pragmatic randomized controlled trial</i> , pRCT)
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT)
	IID	Badanie jednoramienne
<b>Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną</b>	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
<b>Badanie opisowe</b>	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
<b>Opinia ekspertów</b>	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne oraz raporty paneli ekspertów

## 19.5. Formularze do oceny jakości doniesień naukowych oraz ekstrakcji danych

Tabela 58. Formularz oceny badań randomizowanych z zastosowaniem narzędzia Cochrane Collaboration

Rodzaj błędu	Ryzyko (niskie/wysokie/niejasne)
błąd selekcji wynikający z nieprawidłowo przeprowadzonego procesu randomizacji lub z zastosowania niewystarczających metod chroniących przed wpływem badaczy na proces alokacji uczestników do poszczególnych grup	
błąd wykonania związany z wiedzą osób związanych z badaniem na temat interwencji, jakie otrzymali poszczególni uczestnicy badania	
błąd detekcji związany z wiedzą osób oceniających punkty końcowe na temat przydziału pacjentów do poszczególnych interwencji	
błąd utraty wynikający z liczby niekompletnych wyników końcowych, natury (rodzaju) lub przedstawiania niekompletnych wyników końcowych	
błąd raportowania związany z wybiórczym przedstawianiem wyników końcowych	
inne błędy systematyczne, wcześniej nieuwzględnione (np. stosowanie leczenia wspomagającego w jednej z grup)	

Tabela 59. Formularz oceny badań randomizowanych z zastosowaniem skali Jadad

Pytanie	Badanie
Czy badanie zostało opisane jako randomizowane?	
Czy badanie zostało opisane jako podwójnie zaślepienie?	
Czy podano informację o utracie i przyczynach utraty osób z okresu obserwacji?	
Czy dodać 1 punkt, ponieważ opisano metodę randomizacji i jest ona prawidłowa?	
Czy dodać 1 punkt, ponieważ opisano metodę podwójnego zaślepienia i jest ona prawidłowa?	
Czy odjąć 1 punkt, ponieważ opisano metodę randomizacji i jest ona nieprawidłowa?	
Czy odjąć 1 punkt, ponieważ opisano metodę podwójnego zaślepienia i jest ona nieprawidłowa?	
<b>SUMA punktów (max. 5 pkt) (TAK=1 pkt; NIE=0 pkt)</b>	<b>/5</b>

Tabela 60. Formularz ekstrakcji charakterystyki badań randomizowanych

Nazwa badania (autor i rok publikacji) [referencje]	
Rodzaj badania:	
Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	
<u>Kryteria włączenia:</u>	<u>Kryteria wykluczenia:</u>
•	•
Metodyka badania	
Cel badania / hipoteza badawcza	
Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja	
Zaślepienie próby	
Ukrycie kodu alokacji	
Podtyp badania	
Ocena w skali Jadad	
Analiza wyników	
% osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem	
Miejsce badania	

Nazwa badania (autor i rok publikacji) [referencje]			
Źródła finansowania badania / konflikt interesów			
Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniwane punkty końcowe)			
Charakterystyka populacji			
	Grupa badana	Grupa kontrolna	p
Liczba osób			
Wiek – średnia (zakres)			
Liczba (%) mężczyzn			
Typ nowotworu – liczba (%) pacjentów:			
Mutacja – liczba (%) pacjentów:			
Skala sprawności według WHO / ECOG – liczba (%) pacjentów:			
Liczba zajętych organów - liczba (%) pacjentów:			
Wcześniejsze terapie - liczba (%) pacjentów:			
Charakterystyka procedur/schemat leczenia			
Interwencja			
Komparator			
Okres obserwacji			
Dodatkowe informacje/uwagi			
Inne: Nr badania w rejestrze badań klinicznych ClinicalTrials.gov:			

Tabela 61. Formularz ekstrakcji i prezentacji wyników w badaniach randomizowanych VAN vs PLC oraz CAB vs PLC

Badanie	Populacja / analiza	Okres obserwacji	Interwencja		Komparator		HR [95% CI]	RB/RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
			n/N	%	n/N	%				

Tabela 62. Formularz ekstrakcji i prezentacji wyników dla pozostałych badań

Badanie	Metodyka/Cel badania	Populacja (miejsce badania)	Interwencja (schemat)	Wyniki/wnioski

Tabela 63. Formularz oceny badań nierandomizowanych z zastosowaniem skali NICE

Pytanie	Badanie
1. Czy badanie opisano jako wieloośrodkowe?	
2. Czy jasno określono hipotezę / cel badania?	
3. Czy jasno określono kryteria włączenia / wykluczenia z badania?	
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	
5. Czy dane były zbierane prospektywnie?	
6. Czy wskazano, że pacjenci byli włączani do badania w sposób konsekwentny?	
7. Czy dokładnie opisano najważniejsze wyniki badania?	
8. Czy przeprowadzono stratyfikację wyników / analizę w warstwach?	

Pytanie	Badanie
SUMA punktów (max. 8 pkt) (TAK=1 pkt; NIE=0 pkt)	/8

Tabela 64. Formularz ekstrakcji i prezentacji wyników dla przeglądów systematycznych

Przeгляд (typ; AMSTAR)	Cel pracy	Metodyka	Wyniki / Wnioski

Tabela 65. Formularz oceny przeglądów systematycznych z zastosowaniem skali AMSTAR

Pytanie	Przeгляд
1. Czy przegląd (pytanie badawcze, kryteria włączenia) zaprojektowano <i>a priori</i> ?	
2. Czy selekcja badań oraz ekstrakcja danych zostały powielone (przeprowadzone przez co najmniej dwóch analityków pracujących niezależnie; konsensus przy rozbieżnościach)?	
3. Czy wykonano kompleksowy przegląd dostępnej literatury (przeszukanie co najmniej dwóch baz elektronicznych; podanie źródeł i daty przeszukania oraz słów kluczowych / strategii wyszukiwania)?	
4. Czy status publikacji (tj. szara literatura) był stosowany jako kryterium włączenia (przeszukanie niezależnie od typu publikacji; wskazanie czy wykluczone zostały publikacje z powodu np. typu/języka publikacji lub statusu publikacji)?	
5. Czy przedstawiono wykaz (listę) badań włączonych oraz badań wykluczonych?	
6. Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	
7. Czy dokonano i przedstawiono ocenę jakości badań włączonych do przeglądu?	
8. Czy jakość badań włączonych do przeglądu została odpowiednio wykorzystana przy formułowaniu wniosków z przeglądu?	
9. Czy użyto właściwych metod w celu wykonania syntezy / metaanalizy wyników?	
10. Czy oceniono prawdopodobieństwo tendencyjności publikacji ( <i>publication bias</i> )?	
11. Czy uwzględniono / opisano konflikt interesów oraz źródła finansowania?	
<b>SUMA punktów (max. 11 pkt) (TAK=1 pkt; NIE=0 pkt)</b>	<b>/11</b>