



Cabometyx[®] (kabozantynib) w leczeniu raka wątrobowokomórkowego

Analiza efektywności klinicznej

Warszawa, marzec 2019

Autorzy**Dane kontaktowe**

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel/fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Zamawiający

Ipsen Poland
Al. Jana Pawła II 29
00-867 Warszawa, Polska

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	6
1 Cel pracy.....	8
2 Metodyka.....	9
2.1 Strategia poszukiwania badań klinicznych.....	9
2.2 Kryteria włączenia i wykluczenia	9
2.3 Strategia ekstrakcji danych.....	11
2.4 Ocena jakości informacji.....	12
2.5 Metody oceny skuteczności leczenia (badania kliniczne pierwotne).....	12
2.6 Metody oceny bezpieczeństwa leczenia (badania kliniczne pierwotne).....	13
3 Wyniki przeglądu systematycznego.....	14
3.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych, efektywności praktycznej i opracowań wtórnych. 14	
3.1.1 Opracowania pierwotne.....	14
3.1.2 Badania efektywności praktycznej	15
3.1.3 Opracowania wtórne	17
3.2 Opracowania wtórne zidentyfikowane w trakcie przeglądu baz danych	19
3.3 Raporty opublikowane na stronach agencji	20
3.4 Skrótowa charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy.....	20
3.5 Ocena jakości informacji.....	21
3.6 Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	21
4 Analiza wyników badań pierwotnych.....	24
4.1 Skuteczność leczenia	24
4.1.1 Przeżycie całkowite	24
4.1.2 Przeżycie wolne od progresji.....	26
4.1.3 Odsetek obiektywnych odpowiedzi.....	29
4.1.4 Ocena odpowiedzi guza	29
4.2 Profil bezpieczeństwa	30
4.2.1 Zdarzenia niepożądane jakiegokolwiek stopnia	31
4.2.2 Zdarzenia niepożądane 3. stopnia.....	32
4.2.3 Zdarzenia niepożądane 4. stopnia.....	33
4.2.4 Zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia	33
5 Poszerzona analiza bezpieczeństwa.....	35
5.1 VigiAccess	35
5.2 ADRReports.....	36
6 Analiza wyników efektywności praktycznej	38
7 Dyskusja i ograniczenia	39

7.1	Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki.....	39
7.2	Zidentyfikowane ograniczenia.....	41
7.3	Wyniki innych analiz	42
7.4	Siła dowodów	43
8	Wnioski	45
Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych..... 46		
	Identyfikacja opracowań pierwotnych	46
	Identyfikacja badań efektywności praktycznej	48
	Identyfikacja opracowań wtórnych	50
Aneks 2. Prace włączone do opracowania..... 53		
	Badania pierwotne	53
	Badania efektywności praktycznej	53
	Opracowania wtórne.....	53
Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania		
	Badania pierwotne	54
	Opracowania wtórne.....	55
Aneks 4. Wyniki wyszukiwania rejestrów badań klinicznych..... 56		
	clinicaltrials.gov.....	56
	clinicaltrialsregister.eu	56
Aneks 5. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych pierwotnych badaniach klinicznych		
	57
Aneks 6. Wyjściowe dane demograficzne w pierwotnych badaniach klinicznych		
	58
Aneks 7. Przyczyny nieukończenia badania		
	59
Aneks 8. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach włączonych do opracowania		
	60
Aneks 9. Podsumowanie metodyki badań		
	62
Aneks 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego..... 63		
Aneks 11. Formularze ekstrakcji danych..... 65		
Aneks 12. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne..... 66		
Aneks 13. Zestawienie wyników analizy pierwotnych badań klinicznych		
	70
Aneks 14. Kryteria RECIST		
	73
Aneks 15. Skala ECOG..... 74		
Spis rysunków..... 75		
Spis tabel		
	76
Bibliografia		
	78

Wykaz skrótów i akronimów

AFP	Alfa-fetoproteina
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	analiza problemu decyzyjnego
BCLC	Barcelona-Clinic Liver Cancer
BSC	najlepsze leczenie wspomagające (ang. <i>best supportive care</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego (ang. <i>Summary of Products Characteristics</i>)
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
EASL	European Association for the Study of the Liver
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency
ESMO	European Society for Medical Oncology
FACT-Hep	Functional assessment of cancer therapy-hepatobiliary
FDA	Food and Drug Administration
HBV	wirus zapalenia wątroby typu B (ang. <i>hepatitis B virus</i>)
HCC	rak wątrobowokomórkowy (ang. <i>hepatocellular carcinoma</i>)
HCV	wirus zapalenia wątroby typu C (ang. <i>hepatitis C virus</i>)
HIV	ludzki wirus niedoboru odporności (ang. <i>human immunodeficiency virus</i>)
HR	ryzyko względne/współczynnik ryzyka (ang. <i>hazard ratio</i>)
HRQL	jakość życia związana ze zdrowiem (ang. <i>health-related quality of life</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
ICD	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
INAHTA	International Network of Agencies for Health Technology Assessment
ITT	populacja pacjentów leczona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention to treat</i>)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LDT	terapia celowana (ang. <i>liver-directed (locoregional) therapy</i>)
MSKCC	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n.d.	nie dotyczy
n.r.	nie raportowano
NAFLD	niealkoholowa choroba stłuszczeniowa wątroby (ang. <i>non-alcoholic fatty liver disease</i>)
NASH	niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby (ang. <i>non-alcoholic steatohepatitis</i>)
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNTB	liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat for an additional beneficial outcome</i>)
NNTH	liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat for an additional harmful outcome</i>)

OB	odczyn Biernackiego
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
ORR	odpowiedź obiektywna (ang. <i>objective response rate</i>)
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
p	istotność statystyczna
PFS	przeżycie bez progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>)
QoL	jakość życia (ang. <i>quality of life</i>)
RCC	rak nerkowokomórkowy (ang. <i>renal cell carcinoma</i>)
RCT	badanie randomizowane z grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
RECIST	kryteria oceny odpowiedzi w guzach litych (ang. <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumours</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
TNM	klasyfikacja stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu

Streszczenie

Cel pracy

Celem niniejszej pracy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa kabozantynibu (produkt leczniczy Cabometyx®) w leczeniu raka wątrobowokomórkowego uprzednio leczonego przy użyciu sorafenibu.

Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Przeszukano również rejestry badań klinicznych clinicaltrials.gov oraz EU Clinical Trials Register.

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania klinicznych badań pierwotnych oceniono przy użyciu skali opisowej wg Cochrane dla badań randomizowanych. O ile było to możliwe, dane poddano syntezie ilościowej.

Wyniki

W toku przeszukiwania baz danych oraz w oparciu o przegląd materiałów dostarczonych przez Wnioskodawcę odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa 1 badanie RCT dotyczące zastosowania kabozantynibu w raku wątrobowokomórkowym uprzednio leczonym sorafenibem (CELESTIAL). Nie zidentyfikowano badań z zakresu efektywności praktycznej kabozantynibu w tym wskazaniu ani opracowań wtórnych, co jest naturalnym następstwem tego, iż kabozantynib niedawno został zarejestrowany w tym wskazaniu, a badania nad jego efektywnością i bezpieczeństwem wciąż są w toku.

Badanie CELESTIAL to badanie III fazy: randomizowane, międzynarodowe, wielośrodkowe, z podwójnie ślepą próbą, równoległe. Interwencją stanowił kabozantynib w dawce 60 mg/dobę. Komparatorem było placebo (w obu grupach stosowano dodatkowo najlepsze leczenie wspomagające). Czas obserwacji liczony do ostatniego raportowanego w publikacji punktu odcięcia wynosił 38 miesięcy. Hipoteza założona w badaniu to superiority - miało ono na celu wykazanie wyższości kabozantynibu nad placebo pod względem pierwszorzędnego punktu końcowego, tj. przeżycia całkowitego. Do badania włączano pacjentów z diagnozą raka wątrobowokomórkowego, opornego na leczenie, z funkcją wątroby klasy A w skali Childa-Pugha oraz stanem sprawności w skali ECOG wynoszącym 0 lub 1. Pacjenci włączeni do badania otrzymywali wcześniej leczenie sorafenibem i mieli progresję choroby po co najmniej jednokrotnym ogólnoustrojowym leczeniu raka wątrobowokomórkowego. Ogółem, do analizy ITT włączono 707 pacjentów, z czego 470 do grupy kabozantynibu i 237 do grupy placebo. Populacja pacjentów, w której sorafenib był jedynym wcześniejszym leczeniem ogólnoustrojowym (populacja tożsama z wnioskowaną), wynosiła 495 pacjentów (331 w grupie kabozantynibu i 164 w grupie placebo). Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiło przeżycie całkowite. Pozostałe punkty końcowe obejmowały przeżycie wolne od progresji, odsetek obiektywnych odpowiedzi, zdarzenia niepożądane.

Mediana przeżycia całkowitego (OS) w grupie przyjmujących kabozantynib wyniosła 10,2 miesiące w odniesieniu do 8,0 miesiące w grupie placebo (HR=0,76 (95% CI: 0,65; 0,92)). W podgrupie pacjentów, których jedyną wcześniejszą ogólnoustrojową terapią raka wątrobowokomórkowego był sorafenib (populacja zgodna z wnioskowaną), mediana przeżycia całkowitego wyniosła (dane nieopublikowane) 11,3 miesiąca, co stanowiło poprawę o 4,1 miesiąca w porównaniu z leczeniem wspomagającym (HR=0,70 (95% CI: 0,55; 0,88)).

Mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) w grupie kabozantynibu wyniosła 5,2 miesiąca w porównaniu z 1,9 miesiąca w grupie placebo (HR=0,44 (95% CI: 0,36; 0,52)). W podgrupie pacjentów, których jedyną wcześniejszą ogólnoustrojową terapią raka wątrobowokomórkowego był sorafenib, mediana przeżycia bez progresji choroby wyniosła 5,5 miesiąca, w porównaniu z 1,9 miesiąca w grupie placebo (HR=0,40 (95% CI: 0,32; 0,50)).

W zakresie wszystkich analizowanych zmiennych binarnych, tj. punktów końcowych z zakresu oceny odpowiedzi guza zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 uzyskano wyniki istotnie statystycznie na korzyść kabozantynibu:

- obiektywna odpowiedź (ORR): OR=4,68 (95% CI: 1,08; 20,34), RD=2,99 (95% CI: 0,90; 5,08);
- częściowa odpowiedź (PR): OR=9,40 (95% CI: 1,25; 70,84), RD=3,41 (95% CI: 1,49; 5,33);
- stabilizacja choroby (SD): OR=3,06 (95% CI: 2,20; 4,24) oraz RD=27,09 (95% CI: 19,65; 34,53);
- kontrola choroby wyrażona jako osiągnięcie częściowej odpowiedzi (PR) lub stabilizacji choroby (SD): OR=3,53 (95% CI: 2,54; 4,91), RD=30,50 (95% CI: 23,09; 37,91).

Progresja choroby (PD) występowała istotnie rzadziej wśród pacjentów otrzymujących kabozantynib - OR=0,21 (95% CI: 0,15; 0,30) i RD=-34,42 (95% CI: -41,74; -27,10). Nie odnotowano całkowitej odpowiedzi (CR) w żadnej z badanych grup.

Zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia niezależnie od związku przyczynowego z leczeniem zgłoszono w przypadku 99% pacjentów w grupie przyjmującej kabozantynib i w przypadku 92% pacjentów w grupie placebo. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi jakiegokolwiek stopnia prowadzącymi do zmniejszenia dawki w grupie przyjmującej kabozantynib były: erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (22%), biegunka (10%), zmęczenie (7%), nadciśnienie (7%) i zwiększony poziom aminotransferazy asparaginianowej (6%). Poważne zdarzenia niepożądane zgłoszono w przypadku 50% pacjentów, którzy otrzymywali kabozantynib i w przypadku 37% pacjentów otrzymujących placebo. Zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia zgłoszono w przypadku 68% pacjentów w grupie przyjmującej kabozantynib i w przypadku 36% pacjentów w grupie placebo. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi stopnia 3. lub 4. w grupie przyjmującej kabozantynib były: erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (17% w grupie kabozantynibu w porównaniu z 0% w przypadku placebo), nadciśnienie (16% w grupie kabozantynibu w porównaniu z 2% w grupie placebo), zwiększony poziom aminotransferazy asparaginianowej (12% w grupie kabozantynibu w porównaniu z 7% w grupie placebo), zmęczenie (10% w grupie kabozantynibu vs 4% w grupie placebo) i biegunka (10% w grupie kabozantynibu vs 2% w grupie placebo).

Wnioski

W kontekście powyższych wyników zastosowanie kabozantynibu stanowi skuteczną opcję terapeutyczną w leczeniu raka wątrobowokomórkowego wśród pacjentów, którzy wcześniej byli nieskutecznie leczeni sorafenibem. Jest to grupa o bardzo złym rokowaniu, w przypadku której obecnie potrzeby medyczne pozostają niezaspokojone, gdyż jedyną dostępną terapią jest najlepsze leczenie wspomagające. Wyniki z zakresu skuteczności terapii wskazują na istotnie statystycznie większą skuteczność kabozantynibu względem samego leczenia wspomagającego w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych. Korzyści z terapii kabozantynibem są największe w podgrupie pacjentów leczonych uprzednio wyłącznie sorafenibem, a więc populacji docelowej w warunkach polskiej opieki zdrowotnej. Kabozantynib wykazuje akceptowalny profil bezpieczeństwa, porównywalny do innych terapii stosowanych w zaawansowanym raku wątrobowokomórkowym, co dodatkowo potwierdzają dane pozyskane z baz monitorowania bezpieczeństwa terapii. Analiza najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych wskazuje, iż są to zdarzenia, które można opanować przy zastosowaniu standardowej terapii wspomagającej. Wysoka skuteczność kabozantynibu przełożyła się na uwzględnienie tego leku w najnowszych wytycznych z zakresu leczenia raka wątrobowokomórkowego.

1 Cel pracy

Celem niniejszej pracy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania kabozantynibu (Cabometyx®) w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym, leczonych uprzednio sorafenibem.

Zamieszczony w Tab. 1 schemat PICOS ustalono w wyniku przeprowadzonej wcześniej analizy problemu decyzyjnego [APD Cabometyx].

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli pacjenci z rakiem wątrobowokomórkowym, uprzednio leczeni sorafenibem.
Interwencja (I)	Kabozantynib (Cabometyx®) w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego.
Komparator (C)	Najlepsze leczenie wspomagające (ang. <i>best supportive care</i> , BSC).
Efekty zdrowotne (O)	Skuteczność: <ul style="list-style-type: none">• przeżycie całkowite,• przeżycie wolne od progresji,• odpowiedź na leczenie. Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none">• zdarzenia niepożądane.
Typ badań (S)	Badania pierwotne, obejmujące randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną, opracowania wtórne spełniające kryteria przeglądów systematycznych, a także jakiegokolwiek opracowania adresujące temat efektywności praktycznej leku.

2 Metodyka

2.1 Strategia poszukiwania badań klinicznych

Przeszukano następujące bibliograficzne bazy danych w zakresie danych pierwotnych, badań efektywności praktycznej, przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- PubMed (Medline),
- EMBASE,
- The Cochrane Library.

Przeprowadzono również przeszukiwanie pod względem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA).

Dodatkowo przeszukano bibliografię prac przeglądowych i oryginalnych pod względem kontrolowanych badań klinicznych.

Strategię poszukiwania bazy Medline, The Cochrane Library oraz EMBASE przedstawiono w Aneksie 1.

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień pierwotnych,
- wyszukiwarek internetowych,
- rejestrów badań klinicznych w systemach baz danych <http://www.clinicaltrials.gov> oraz <https://www.clinicaltrialsregister.eu>,
- materiałów dostarczonych przez Wnioskodawcę.

W trakcie przeszukiwania nie stosowano filtrów językowych oraz nie ograniczono przedziału czasowego. Ostatnią aktualizację przeprowadzono 11.12.2018.

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (M.D., T.M.). Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

2.2 Kryteria włączenia i wykluczenia

Prace zidentyfikowane w powyższym procesie były wstępnie oceniane pod względem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Ocenie poddano prace opublikowane w języku angielskim. Pełne teksty prac, które przeszły wstępną kwalifikację, były oceniane pod względem zgodności z kryteriami selekcji przedstawionymi w Tab. 2, Tab. 3, Tab. 4, odpowiednio dla badań pierwotnych, opracowań wtórnych i efektywności praktycznej.

Tab. 2. Kryteria selekcji badań pierwotnych w przeglądzie systematycznym.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli pacjenci z rakiem wątrobowokomórkowym, uprzednio leczeni sorafenibem.	Pacjenci z innym wskazaniem niż zawarte we wniosku. Badania na zdrowych ochotnikach. Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni inną substancją niż sorafenib.
Interwencja	Kabozantynib (Cabometyx®) w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego (tj. 60 mg raz na dobę).	Kabozantynib podawany w innych dawkach niż zarejestrowana.
Komparatory	Najlepsze leczenie wspomagające (ang. <i>best supportive care</i> , BSC).	Inne leczenie niż najlepsze leczenie wspomagające.
Punkty końcowe	Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite, • przeżycie wolne od progresji, • odpowiedź na leczenie. Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane. 	Brak danych dotyczących jakiegokolwiek punktu końcowego wymienionego w kryteriach włączenia.
Typ badań	Badania z grupą kontrolną. Badania randomizowane z grupą kontrolną. Badania jednoramienne (tylko w zakresie poszerzenia analizy skuteczności i bezpieczeństwa). Analizy <i>post hoc</i> badań włączonych do przeglądu.	Opisy przypadków. Odpowiedzi/komentarze na badania. Badania pogładowe. Badania retrospektywne. Abstrakty konferencyjne badań, które nie zostały włączone do niniejszego przeglądu. Abstrakty konferencyjne badań włączonych do niniejszego przeglądu, które nie niosą informacji innych niż uwzględnione w publikacjach pełnotekstowych (dane z publikacji pełnotekstowe traktowano jako nadrzędne). Analizy <i>post hoc</i> badań niewłączonych do niniejszego przeglądu/subpopulacji.

Tab. 3. Kryteria selekcji opracowań wtórnych w przeglądzie systematycznym.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych.	
Interwencja		
Komparatory		
Punkty końcowe		
Typ badań	Opracowania, w których przeszukano co najmniej 2 bazy danych spośród następujących: Medline/PubMed, Cochrane, Embase.	Opracowania nie mające cech przeglądu wtórnego (tj. wszelkie badania pierwotne).

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Opracowania, w których przegląd prac przeprowadzony został przez co najmniej 2 badaczy.	Opracowania o niejasnej lub nieopisanej metodyce (brak informacji o przeszukiwanych bazach, metodach badania, strategii). Opracowania, w których wykonano przegląd mniej niż 2 baz danych spośród: Medline/PubMed, Cochrane, Embase. Opracowania, w których przegląd wykonało mniej niż 2 badaczy. Odpowiedzi na badania. Abstrakty konferencyjne, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji.

Tab. 4. Kryteria selekcji badań efektywności praktycznej w przeglądzie systematycznym.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych.	
Interwencja		
Komparatory	Dowolne.	Nie ograniczono przeszukiwania ze względu na komparator.
Punkty końcowe	Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych.	
Typ badań	Badania rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. <i>real world data</i> , <i>real world evidence</i>): <ul style="list-style-type: none"> • prospektywne; • retrospektywne; • obserwacyjne; • bazy danych (w tym rejestry, bazy danych płatnika lub innych podmiotów). 	Badania mające cechy badań klinicznych (np. wyznaczenie wielkości próby, kryteria włączenia i wykluczenia do badania obejmujące cechy inne niż związane bezpośrednio z badaną chorobą, randomizowane badania kontrolowane placebo). Opisy przypadków. Prace pogładowe. Odpowiedzi na badania. Abstrakty konferencyjne, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji.

2.3 Strategia ekstrakcji danych

Dane dotyczące badań były ekstrahowane przez jednego z autorów opracowania (M.D.) do arkusza bazy danych (Microsoft Excel 2016), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego z autorów opracowania (T.M.) pod względem dokładności. Dane ekstrahowano w oparciu o uprzednio przygotowany protokół i formularz (wzór formularza w aneksie 11). Ekstrahowano przede wszystkim informacje z publikacji pełno tekstowych i ich suplementów, traktując je jako dane o wyższej wiarygodności w stosunku do tych pochodzących

z abstraktów lub wyników opublikowanych na stronach rejestrów badań klinicznych*. Informacje z abstraktów lub stron rejestrów badań klinicznych ekstrahowano jedynie w przypadku, gdy metodyka badań wskazywała na ocenę punktów końcowych, których wyników nie opublikowano w publikacji pełno tekstowej lub w przypadku poszukiwania wyników dla subpopulacji z badania (tylko jeśli z wnioskowanego wskazania wynikała potrzeba poszukiwania danych dla subpopulacji). W przypadku danych przedstawionych na wykresach wykorzystywano program WebPlotDigitizer.

W analizie przedstawiono wyłącznie te punkty końcowe, w przypadku których możliwe było przeprowadzenie analizy porównawczej. Nie przedstawiano punktów końcowych w sytuacji, gdy dane dostępne były tylko dla interwencji lub tylko dla komparatora, a także w sytuacji, gdy sposób zdefiniowania punktu końcowego lub przedstawienia wyniku uniemożliwiał przeprowadzenie porównania.

W przypadku zmiennych binarnych liczby pacjentów w poszczególnych grupach przyjmowano zgodnie z analizą *intention-to-treat* (ITT), natomiast w przypadku zmiennych ciągłych, tam, gdzie była podana taka informacja, przyjmowano liczby pacjentów realnie leczonych w danym punkcie czasowym.

W przypadku opracowań wtórnych i badań efektywności praktycznej uwzględniono najważniejsze wnioski i wyniki wskazywane przez autorów opracowań w formie opisowej.

2.4 Ocena jakości informacji

Przeprowadzono ocenę jakości informacji w celu określenia ich wiarygodności wewnętrznej i zewnętrznej. W ramach oceny rozważano kwestie takie jak [AOTMiT 2016]:

- metodyka poszczególnych badań,
- ryzyko błędu systematycznego,[†]
- spójność między wynikami poszczególnych badań włączonych do przeglądu,
- stopnia w jakim wyniki z badań można uogólnić na populację objętą wnioskiem (np. podobieństwo populacji z badań, interwencji, znaczenie punktów końcowych – m.in. problem surogatów).

2.5 Metody oceny skuteczności leczenia (badania kliniczne pierwotne)

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach. W przypadku zmiennych kategoriycznych, wyniki dotyczące leczenia przedstawiono w formie ilorazu szans (ang. *odds ratio*, OR) oraz różnicy ryzyka (ang. *risk difference*, RD) i 95% przedziału ufności (95% CI), wartości p (Chi-Square Mantel-Haenszel)

* <http://www.clinicaltrials.gov> oraz <https://www.clinicaltrialsregister.eu>.

† Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT 2016, w przypadku prospektywnych badań randomizowanych wg skali Cochrane, badania z grupą kontrolną bez randomizacji lub retrospektywne wg skali NOS, badania jednoramienne wg skali NICE. Opracowania wtórne podlegają ocenie wg skali AMSTAR.

oraz wartości NNTB. Liczbę NNTB obliczano jedynie dla różnic istotnych statystycznie. Dane ciągłe, o ile było to możliwe, przedstawiano w formie średniej i odchylenia standardowego, średniej różnicy (ang. *mean difference*, MD i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p. Gdy obliczenie własnych statystyk nie było możliwe (wyniki raportowane w formie mediany i zakresu wartości), przytaczano statystyki w postaci ryzyka względnego (ang. *hazard ratio*, HR) za danymi zawartymi w publikacji źródłowej.

Ze względu na zidentyfikowanie wyłącznie jednego badania, przeprowadzenie metaanaliz nie było możliwe.

Do wykonania analiz użyto oprogramowania Review Manager ver. 5.2.5 oraz arkusza Excel 2016.

2.6 Metody oceny bezpieczeństwa leczenia (badania kliniczne pierwotne)

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach. Nie przedstawiono własnych statystyk porównawczych.

3 Wyniki przeglądu systematycznego

3.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych, efektywności praktycznej i opracowań wtórnych

3.1.1 Opracowania pierwotne

Pierwszym etapem przeszukiwania baz danych była identyfikacja dostępnych badań klinicznych oceniających bezpieczeństwo i skuteczność terapii kabozantynibem z uwzględnieniem kryteriów włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziale 2.2.

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (M.D., T.M.). Między analitykami, dokonującymi selekcji prac na etapie analizy pełnych tekstów publikacji, nie było niezgodności.

W toku przeszukiwań baz danych 395 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 14 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod względem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Do opracowania włączono 3 prace (zarówno pełnotekstowe, jak i abstrakty konferencyjne), które opisywały 1 badanie RCT.

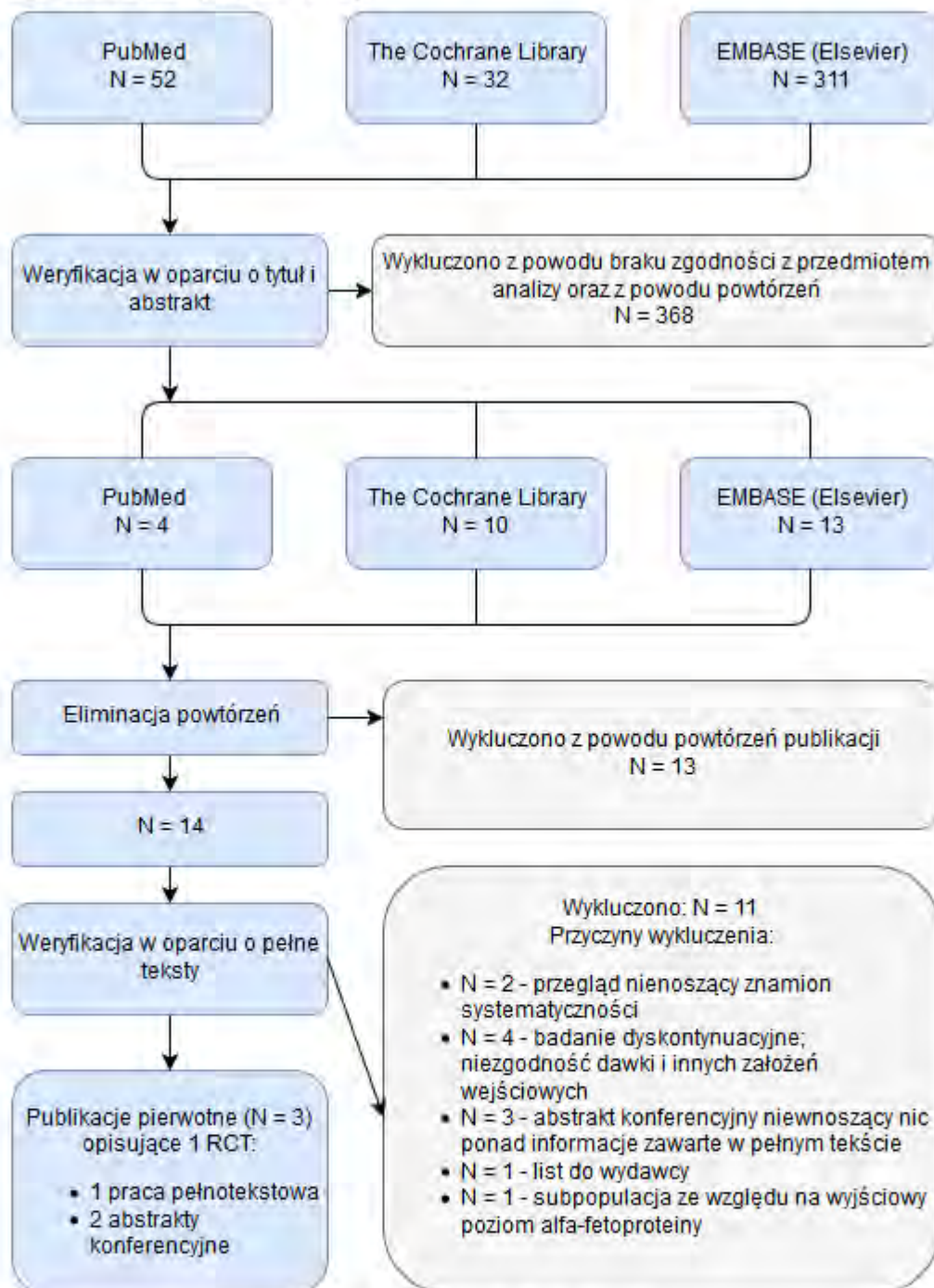
Podsumowując, do analizy skuteczności i bezpieczeństwa kabozantynibu włączono:

- badanie CELESTIAL (pełen tekst: Abou-Alfa 2008; abstrakty konferencyjne: Strasser 2018, Merle 2018).

Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w Aneksie 1. Wykaz prac włączonych do opracowania znajduje się w Aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w Aneksie 3, natomiast wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health, dostępnego na stronie <https://clinicaltrials.gov>, przedstawiono w Aneksie 4.

Diagram przedstawiający proces selekcji badań pierwotnych włączonych do opracowania przedstawiono na Rys. 1.

Rys. 1. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania pierwotne) – diagram PRISMA [Moher 2009].



3.1.2 Badania efektywności praktycznej

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (M.D., T.M.). Między analitykami, dokonującymi selekcji prac na etapie analizy pełnych tekstów publikacji, nie było niezgodności.

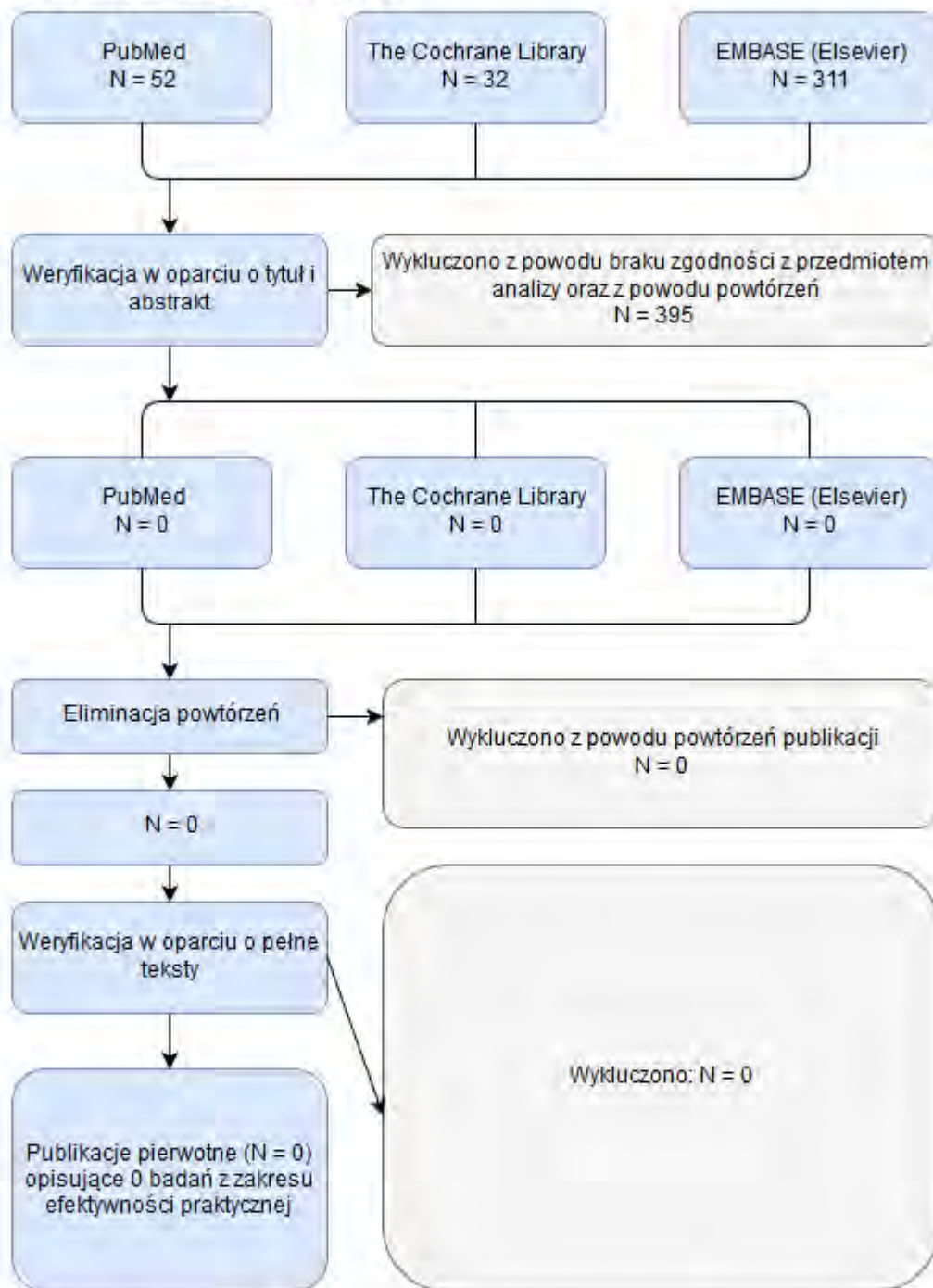
W toku przeszukiwań baz danych 395 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu

i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, nie zidentyfikowano żadnych pełnych tekstów kwalifikujących się do poddania szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Nie zidentyfikowano żadnego opracowania spełniającego założone kryteria włączenia i wykluczenia.

Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w Aneksie 1. Wykaz prac włączonych do opracowania znajduje się w Aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w Aneksie 3, natomiast wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health, dostępnego na stronie <https://clinicaltrials.gov>, przedstawiono w Aneksie 4.

Diagram przedstawiający proces selekcji badań pierwotnych włączonych do opracowania przedstawiono na Rys. 2.

Rys. 2. Selekcja prac włączonych do opracowania (efektywność praktyczna) – diagram PRISMA [Moher 2009].



3.1.3 Opracowania wtórne

W ramach strategii przeszukiwania badań wtórych spełniających predefiniowane kryteria (przedstawione w rozdziale 2.2), w toku przeszukiwań baz danych 395 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania.

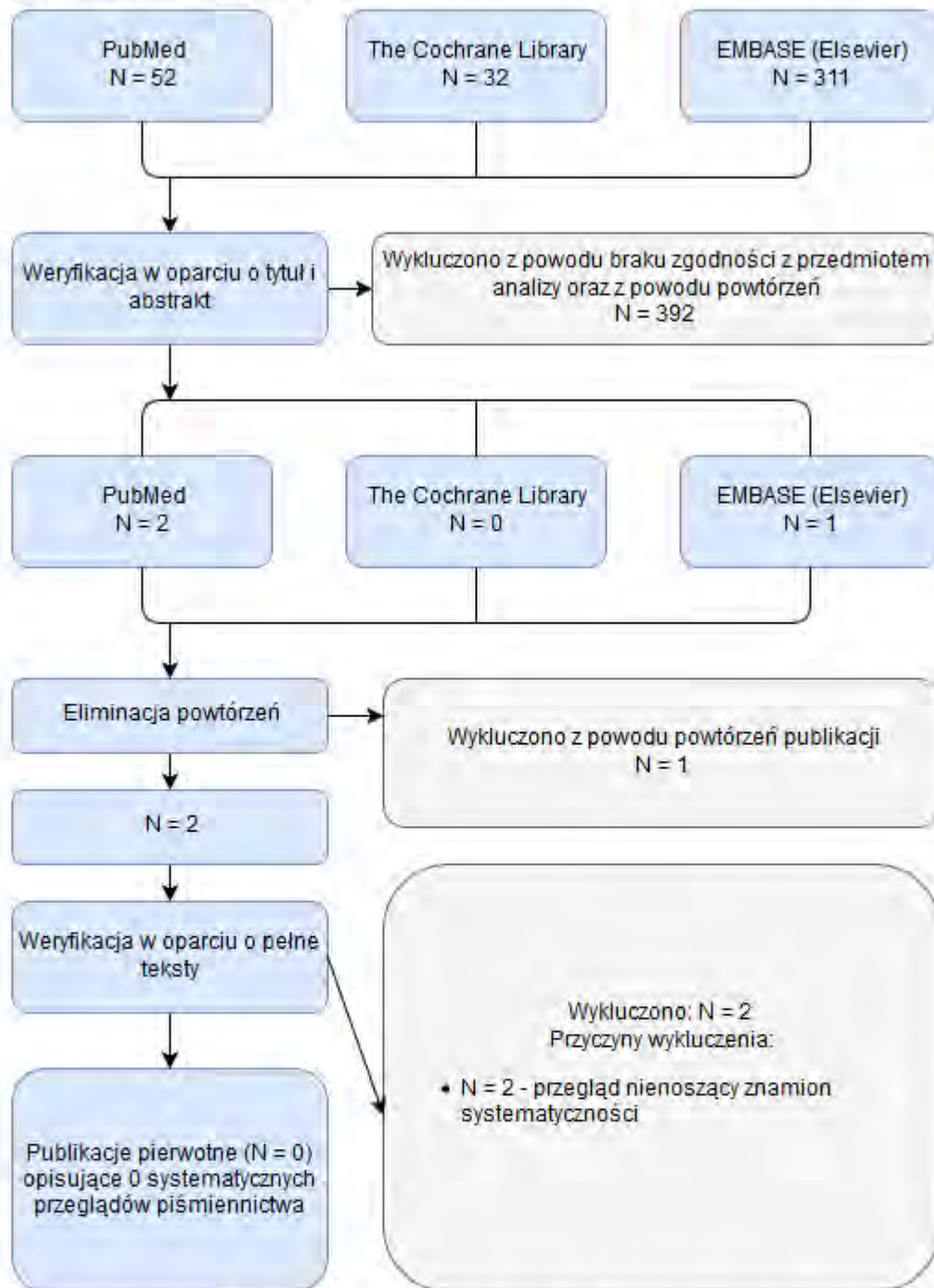
Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 2 pełne teksty zostały poddane szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania.

Po weryfikacji pełnych tekstów odrzucono wszystkie prace ze względu na brak zgodności z kryteriami włączenia do niniejszej analizy. Nie zidentyfikowano żadnego opracowania wtórnego noszącego znamiona systematyczności, w którym analizowano by skuteczność lub bezpieczeństwo kabozantynibu w populacji pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym.

Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w Aneksie 1. Wykaz prac włączonych do opracowania znajduje się w Aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w Aneksie 3.

Diagram przedstawiający proces selekcji opracowań wtórnych włączonych do przeglądu przedstawiono na Rys. 3.

Rys. 3. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania wtórne) – diagram PRISMA [Moher 2009].



3.2 Opracowania wtórne zidentyfikowane w trakcie przeglądu baz danych

Poszukiwano opracowań wtórnych spełniających predefiniowane kryteria, przedstawione w rozdziale 2.2 w Tab. 3. Nie zidentyfikowano żadnego opracowania wtórnego spełniającego te kryteria. Ten stan rzeczy wynika zapewne z faktu, iż kabozantynib od niedawna jest

zarejestrowany w leczeniu raka wątrobowokomórkowego, a badania kliniczne nad jego skutecznością i bezpieczeństwem w tym wskazaniu wciąż trwają.

3.3 Raporty opublikowane na stronach agencji

W niniejszym rozdziale planowano przedstawienie wyników raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA) odnalezionych na stronach internetowych agencji zrzeszonych w INAHTA (The International Network of Agencies for Health Technology Assessment in Health), innych agencji oraz organizacji działających w ochronie zdrowia. Dodatkowo przeszukano również bazę danych Centre for Reviews and Dissemination (posłużono się następującymi słowami kluczowymi: cabozantinib, cabometyx, hepatocellular carcinoma, HCC). Poszukiwano raportów dotyczących zastosowania kabozantynibu w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym. Poszukiwano raportów opublikowanych w języku polskim oraz angielskim. Data ostatniego przeszukiwania: 10.12.2018.

Na żadnej z wymienionych wyżej stron nie zidentyfikowano raportów agencji oceny technologii medycznych dotyczących zastosowania kabozantynibu w analizowanym wskazaniu, tj. w leczeniu raka wątrobowokomórkowego. Wynika to zapewne z faktu, iż jest to nowe wskazanie. Na stronie brytyjskiej agencji NICE pojawia się informacja o pracach nad rekomendacją dla kabozantynibu stosowanego w zaawansowanym raku wątrobowokomórkowym po wcześniejszej terapii [NICE kabozantinib]. Ze względu na aktualizację danych przez Zleceniodawcę, prace nad rekomendacją zostały tymczasowo zawieszono, a czas wydania ostatecznego stanowiska nie jest jeszcze znany.

3.4 Skrócowa charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy

Do analizy włączono jedno kontrolowane badanie kliniczne, które szczegółowo opisano w Aneksach 5-9. W Tab. 5 zestawiono najważniejsze informacje dotyczące badania włączonego do analizy.

Tab. 5. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do analizy.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
CELESTIAL (Abou-Alfa 2018) Źródło finansowania: Exelixis	Badanie III fazy: randomizowane, międzynarodowe, wieloośrodkowe, z podwójnie ślepą próbą, równoległe. Interwencja Kabozantinib 60 mg/dobę. Komparator Placebo. Czas obserwacji 38 miesięcy. Hipoteza Superiority.	Kryteria włączenia • pacjenci byli w wieku 18 lat lub starsi, • patologiczna diagnoza raka wątrobowokomórkowego, który nie był podatny na leczenie, • funkcja wątroby klasy A w skali Childa-Pugha (wynik 5 do 6 punktów na 15 możliwych, przy czym wyższe wyniki wskazują na bardziej zaawansowaną chorobę wątroby, wynik to suma pięciu miar klinicznych czynności wątroby: bilirubiny całkowitej, albuminy w surowicy, czasu protrombinowego, wodobrzusza i encefalopatii wątrobowej), • pacjenci otrzymywali wcześniej leczenie sorafenibem i mieli progresję choroby po co najmniej jednokrotnym ogólnoustrojowym leczeniu raka wątrobowokomórkowego, ale mogli oni otrzymać nawet dwie wcześniejsze terapie ogólnoustrojowe, • wynik w skali ECOG wynoszący 0 lub 1 (w 5-punktowej skali, przy czym wyższe wyniki wskazują na większą niepełnosprawność),	Pierwszorzędowy Przeżycie całkowite. Pozostałe Przeżycie wolne od progresji. Odsetek obiektywnych odpowiedzi. Zdarzenia niepożądane.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> • prawidłowe wyniki parametrów hematologicznych, • prawidłowa czynność nerek. <p>Kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci nie mogli mieć wcześniejszego leczenia kabozantynibem, • pacjenci nie mogli mieć niekontrolowanej klinicznie istotnej choroby. <p>Liczba pacjentów N=707 (ITT) Kabozantynib: n=470 Placebo: n=237</p>	

3.5 Ocena jakości informacji

Oceny jakości danych wg skali opisowej wg Cochrane dla badań randomizowanych dokonano dla jedyne go uwzględnionego w analizie badania prospektywnego: CELESTIAL. Badanie określono jako niosące nieznanne ryzyko błędu systematycznego. Obniżenie punktacji było związane wyłącznie z brakiem informacji na temat tego, czy ocena efektów była przeprowadzona przez zaślepionych badaczy. W zakresie pozostałych domen oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane, ryzyko błędu systematycznego oceniono jako niskie, jako iż badanie było poprawnie randomizowane, podwójnie zaślepienie, utrata pacjentów z obserwacji była zbilansowana pomiędzy grupami, a także przedstawiono wyniki wszystkich miar efektywności klinicznej zaplanowanych do oceny.

3.6 Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Ze względu na fakt, iż zidentyfikowano wyłącznie jedno badanie kliniczne spełniające predefiniowane kryteria włączenia do analizy, ocenę spójności wewnętrznej ograniczono do analizy heterogeniczności populacji pacjentów włączonych do badania CELESTIAL.

Populacja pacjentów włączonych do badania CELESTIAL była dobrze zbilansowana pomiędzy obiema analizowanymi grupami i cechowała się dużą homogenicznością. Zarówno w grupie stosującej kabozantynib, jak i w grupie placebo mediana wieku pacjentów wynosiła 64 lata, przy zakresie 22-86 lat w grupie kabozantynibu i 24-86 lat w grupie placebo. Mężczyźni stanowili 81% populacji w grupie kabozantynibu i 85% w grupie placebo. W obu grupach rasa azjatycka stanowiła 25% populacji. Obie grupy były zbilansowane pod względem wyjściowego stanu sprawności wg ECOG - ocenę sprawności równą 0 otrzymało 52-55% pacjentów, ocenę równą 1 - 45-48% pacjentów, natomiast ocenę równą 2 - 0-1% pacjentów. Podobne odsetki pacjentów miało przerzuty pozawątrobowe (79% i 77% odpowiednio w grupie aktywnej terapii i grupie placebo) oraz naciekanie naczyń krwionośnych (odpowiednio 27% i 34% pacjentów). Homogeniczność grup zaobserwowano także pod względem czynnika etiologicznego leżącego u podłoża raka wątrobowokomórkowego: u większości pacjentów z obu grup było to zakażenie HBV (po 38% pacjentów w każdej z grup), zakażenie HCV (24% i 23% pacjentów odpowiednio w grupie kabozantynibu i placebo), nadużywanie alkoholu (odpowiednio 24% i 16%), niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby (odpowiednio 9% i 10%) oraz jednoczesne zakażenie HBV i HCV (po 2% pacjentów z każdej z grup). Utrata

pacjentów z obserwacji z biegiem badania nie różniła się znacząco pomiędzy grupami - różnica wyniosła ok 8%.

Ogółem, przedstawiony zakres danych, poprzez zgodność populacji biorącej udział we włączonym badaniu z populacją określoną w kryteriach wnioskowanego programu lekowego, jak również we wskazaniu refundacyjnym, pozwala na uogólnienie wniosków płynących z analizy na rzeczywistą praktykę medyczną.

Oceniane w badaniach włączonych do analizy i niniejszej analizie punkty końcowe mają duże znaczenie kliniczne w kontekście leczenia raka wątrobowokomórkowego (zgodnie z wytycznymi ESMO, EASL, AASLD i NCCN z 2018 roku [APD Cabometyx]). Punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej dotyczą ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, a także mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji co do wyboru lub finansowania danej terapii.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu CELESTIAL, na którym oparto analizę, jest przeżycie całkowite - ten punkt pozwala na obiektywne stwierdzenie odpowiedzi, jest to punkt istotny z punktu widzenia pacjenta oraz lekarza, a jego wybór w opinii analityków jest jak najbardziej zasadny i wynika z wytycznych oraz z Analizy Problemu Decyzyjnego. [APD Cabometyx] Ponadto, wybór zarówno pierwszorzędowego, jak i drugorzędowych punktów końcowych jest zgodny z europejskimi i amerykańskimi wytycznymi dotyczącymi oceny efektywności leków stosowanych w chorobach onkologicznych.

Zgodnie z wytycznymi EMA [EMA 2017] dotyczącymi oceny przeciwnowotworowych produktów leczniczych, do akceptowalnych pierwszorzędowych punktów końcowych zaliczane są: odsetek wyleczeń, przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby/przeżycie wolne od choroby (ang. *disease-free survival*, DFS). Zgodnie z załącznikiem do wspomnianych wytycznych EMA, dotyczącym konkretnych nowotworów, w badaniach wstępnych obiektywna odpowiedź na leczenie może być akceptowalnym punktem końcowym we wczesnej ocenie leku, pomimo że mała częstość odpowiedzi na leczenie może powodować niedoszacowanie rzeczywistych korzyści klinicznych wynikających ze stosowania danego leku.

W wytycznych EMA wskazano także, że niezależnie od wyboru pierwszorzędowego punktu końcowego (OS lub PFS), powinny być raportowane: odsetek odpowiedzi obiektywnych (ang. *objective response rate*, ORR; tj. odsetek chorych, u których obserwowano całkowitą lub częściową odpowiedź) i odsetek stabilizacji nowotworu (np. w 3 i 6 m-cu). Jako dodatkowe punkty końcowe w przypadku paliatywnego leczenia, przydatna jest ocena jakości życia zależnej od zdrowia lub samooceny wyników leczenia przez pacjenta. Zgodnie z wytycznymi FDA z 2007 r., dotyczącymi wyników końcowych w badaniach klinicznych dla leków stosowanych w nowotworach i terapiach biologicznych, do ważnych punktów końcowych w przypadku badań z jednym analizowanym ramieniem należą [FDA 2007]: odsetek odpowiedzi obiektywnych; odpowiedź całkowita i przeżycie wolne od progresji. Punkty końcowe oceniane w badaniach uwzględnionych w niniejszej analizie pokrywają się z efektami zdrowotnymi, które zostały uznane przez wyżej wymienione instytucje za istotne w przypadku chorób nowotworowych.

Podsumowując, spójność zarówno wewnętrzną, jak i zewnętrzną badań włączonych do niniejszej analizy można określić jako relatywnie wysoką. Populacja jest zgodna z wnioskowanym wskazaniem. Mimo zidentyfikowania wyłącznie jednego badania, co nie dziwi w obliczu faktu, iż lek od niedawna jest badany w analizowanym wskazaniu, badanie jest randomizowane, dobrej jakości, a jego populacja homogenna i spójna z kryteriami włączenia do analizy. Punkty końcowe są istotne dla danej jednostki chorobowej.

4 Analiza wyników badań pierwotnych

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące porównania skuteczności leczenia kabozantynibu i placebo. Szczegółowe dane na temat uwzględnionych w analizie punktów końcowych przedstawiono w Aneksie 8.

4.1 Skuteczność leczenia

Skuteczność leczenia analizowano pod względem następujących punktów końcowych:

- pierwszorzędowy punkt końcowy:
 - przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS);
- drugorzędowe punkty końcowe:
 - przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*, PFS);
 - odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. *objective response rate*, ORR);
 - ocena odpowiedzi guza wg kryteriów RECIST 1.1.

4.1.1 Przeżycie całkowite

4.1.1.1 Populacja całkowita

Mediana całkowitego przeżycia (ang. *overall survival*, OS) wyniosła 10,2 miesiąca (95% CI: 9,1; 12,0) w grupie pacjentów przyjmujących kabozantynib i 8,0 miesiące (95% CI: 6,8; 9,4) w grupie placebo. Stratyfikowany współczynnik ryzyka dla zgonu wynosił 0,76 (95% CI: 0,63; 0,92), a wartość p wynosiła 0,005, co spełniało kryterium istotności statystycznej. Całkowite przeżycie było istotnie dłuższe w grupie kabozantynibu niż w grupie placebo w drugim planowanym momencie odcięcia danych, który miał miejsce 1 czerwca 2017 r. i obejmowało 484 zgony, co stanowi 78% z 621 zgonów prognozowanych w analizie końcowej. Wartość p dla tego punktu czasowego wyniosła 0,02. Prognozowane szacunki całkowitego przeżycia według metody Kaplana-Meiera po 6, 12, 18 i 24 miesiącach wykazały wyższy odsetek pacjentów żywych w grupie przyjmującej kabozantynib, niż w grupie placebo w każdym punkcie czasowym (Tab. 7). Od czerwca 2017 r. łącznie 123 pacjentów (26%) w grupie kabozantynibu i 78 (33%) w grupie placebo otrzymywało późniejszą systemową lub miejscową, ukierunkowaną na wątrobę terapię przeciwnowotworową, która nie obejmowała radioterapii. Te wyniki dotyczące czasu przeżycia całkowitego są zgodne z wynikami analizy dla pierwszego punktu czasowego odcięcia danych, tj. danych z czerwca 2016 r., kiedy odnotowano 321 zgonów pacjentów, co stanowi 52% z 621 zgonów prognozowanych w analizie końcowej. W tym punkcie czasowym obserwowany współczynnik ryzyka zgonu wynosił 0,71, a wartość p wynosiła 0,0041.

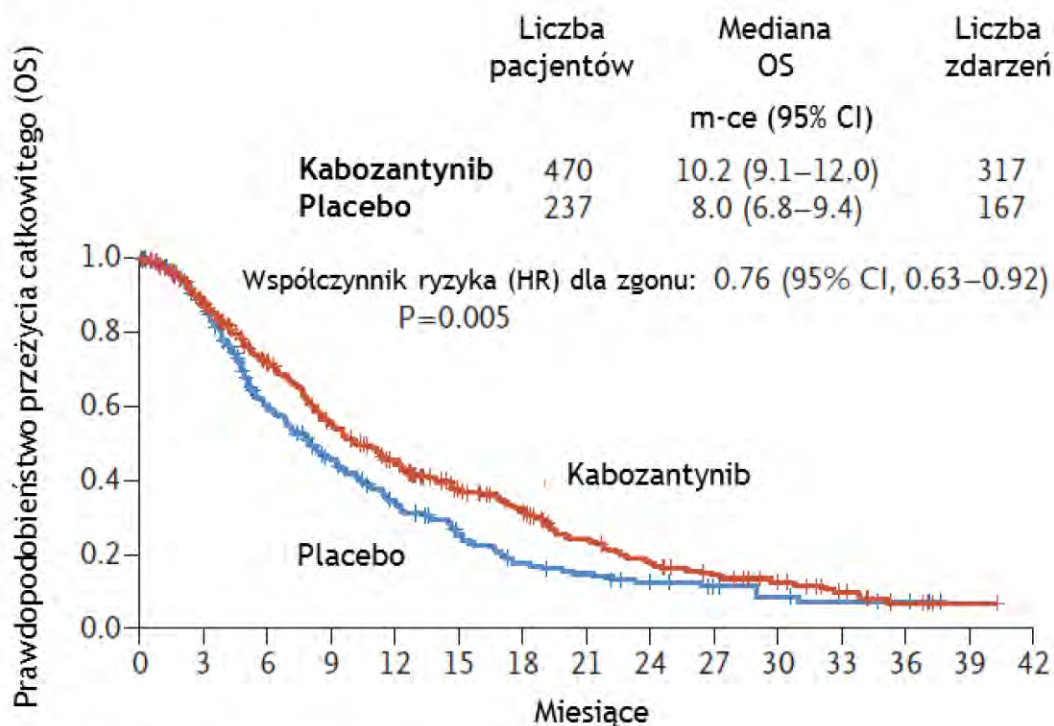
Wyniki przedstawiono w Tab. 6 oraz na Rys. 4.

Tab. 6. Przeżycie całkowite.

Punkt końcowy	Kabozantynib			Placebo			Różnica efektu	
	N	Mediana (m-ce)	95% CI	N	Mediana (m-ce)	95% CI	HR zgonu (95% CI)	Wartość p
Przeżycie całkowite (OS)	470	10,2	9,1; 12,0	237	8,0	6,8; 9,4	0,76 (0,63-0,92)	0,005

OS - przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); N - liczba wszystkich pacjentów w danej grupie; HR - współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*).

Rys. 4. Przeżycie całkowite.



Liczba pacjentów objętych ryzykiem

Kabozantynib	470	328	281	206	159	116	93	63	44	31	22	12	4	1	0
Placebo	237	190	117	82	57	37	25	20	15	10	7	5	3	0	0

Tab. 7. Oszacowania przeżycia całkowitego wg Kaplana-Meiera.

Punkt czasowy	Oszacowanie odsetka pacjentów żyjących (95% CI)	
	Kabozantynib (N = 470)	Placebo (N = 237)
6 miesięcy	72 (67; 76)	61 (54; 67)
12 miesięcy	46 (41; 50)	34 (28; 41)
18 miesięcy	32 (27; 37)	18 (12; 24)
24 miesiące	18 (14; 22)	13 (8; 18)

CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); N - liczba wszystkich pacjentów w danej grupie.

4.1.1.2 Populacja pacjentów stosujących uprzednio wyłącznie sorafenib

--

--

4.1.2 Przeżycie wolne od progresji

4.1.2.1 Populacja całkowita

Mediana czasu przeżycia bez progresji choroby wg RECIST, wersja 1.1, zgodnie z oceną badacza wynosiła 5,2 miesiąca (95% CI: 4,0; 5,5) w grupie pacjentów przyjmujących kabozantynib i 1,9 miesiąca (95% CI: 1,9; 1,9) w grupie placebo. Stratyfikowany współczynnik ryzyka progresji choroby lub zgonu wynosił 0,44 (95% CI: 0,36; 0,52, p<0,001).

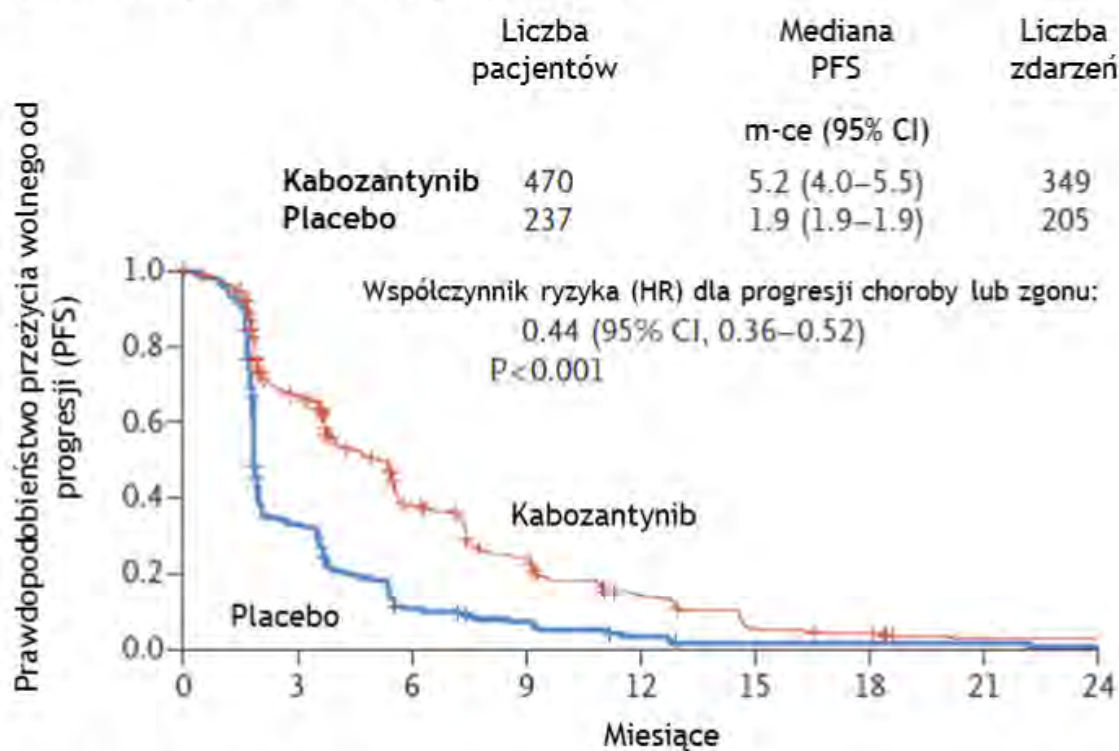
Wyniki przedstawiono w Tab. 9 oraz na Rys. 5.

Tab. 9. Przeżycie wolne od progresji choroby.

Punkt końcowy	Kabozantynib			Placebo			Różnica efektu	
	N	Mediana (m-ce)	95% CI	N	Mediana (m-ce)	95% CI	HR progresji lub zgonu (95% CI)	Wartość p
Przeżycie bez progresji (PFS)	470	5,2	4,0; 5,5	237	1,9	1,9; 1,9	0,44 (0,36; 0,52)	<0,001

PFS - przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); N - liczba wszystkich pacjentów w danej grupie; HR - współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*).

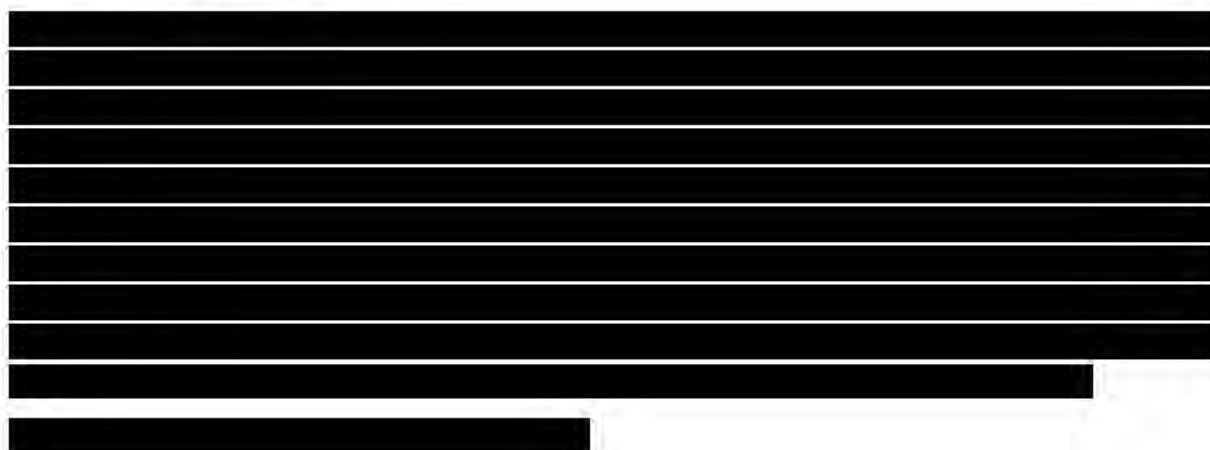
Rys. 5. Przeżycie wolne od progresji choroby.



Liczba pacjentów objętych ryzykiem

Kabozantynib	470	266	131	80	39	15	10	3	3
Placebo	237	70	21	13	5	2	2	2	1

4.1.2.2 Populacja pacjentów stosujących uprzednio wyłącznie sorafenib



[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]

[REDACTED]

4.1.3 Odsetek obiektywnych odpowiedzi

Obiektywny wskaźnik odpowiedzi (ORR, ang. *objective response rate*) w badaniu CELESTIAL został zdefiniowany zgodnie z kryteriami RECIST wersja 1.1 jako liczba pacjentów z najlepszą odpowiedzią całkowitą poprzez uzyskanie potwierdzonej odpowiedzi całkowitej (ang. *complete response*, CR) lub potwierdzonej odpowiedzi częściowej (ang. *partial response*, PR) według RECIST 1.1, w stosunku do całej populacji pacjentów. Potwierdzone odpowiedzi to te, które utrzymywały się na powtarzanym obrazowaniu co najmniej 4 tygodnie po pierwotnej dokumentacji odpowiedzi.

W zakresie odsetka pacjentów osiągających obiektywną odpowiedź w ostatnim punkcie czasowym odcięcia danych, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących kabozantynib w odniesieniu do grupy kontrolnej, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi według RECIST wersja 1.1, wynosił 4% (18 częściowych odpowiedzi wśród 470 pacjentów) w grupie kabozantynibu i mniej niż 1% (1 częściowa odpowiedź wśród 237 pacjentów) w grupie placebo (p=0,009).

Wyniki przedstawiono w Tab. 11.

Tab. 11. Odsetek obiektywnych odpowiedzi.

Punkt końcowy	Kabozantynib n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR)	18/470 (3,8%)	2/237 (0,8%)	4,68 (1,08; 20,34)	0,0396	2,99 (0,90; 5,08)	0,0051	33,49 (19,70; 111,58)

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *number needed to treat for an additional beneficial endpoint*); ORR - odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. *objective response rate*).

4.1.4 Ocena odpowiedzi guza

Oceny odpowiedzi guza dokonywał badacz zgodnie z kryteriami RECIST w wersji 1.1. Oceniano liczbę pacjentów, którzy osiągnęli najlepszą ogólną odpowiedź w rozbiciu na następujące kategorie odpowiedzi: odpowiedź całkowita (CR, ang. *complete response*), odpowiedź częściowa (PR, ang. *partial response*), stabilizacja choroby (SD, ang. *stable disease*) i progresja choroby (PD, ang. *progressive disease*). Oceniano również kontrolę choroby wyrażoną jako osiągnięcie odpowiedzi częściowej (PR) lub stabilizacji choroby (SD).

W ostatnim punkcie czasowym odcięcia danych nie odnotowano odpowiedzi całkowitej u żadnego pacjenta z którejkolwiek grupy, z tego względu nie było możliwe wyliczenie statystyk dla tego punktu końcowego. W zakresie pozostałych miar odpowiedzi guza osiągnięto istotne statystycznie wyniki na korzyść kabozantynibu względem grupy kontrolnej, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). W grupie pacjentów leczonych kabozantynibem istotnie statystycznie częściej odnotowywano odpowiedź częściową, stabilizację choroby lub kontrolę choroby, natomiast istotnie statystycznie rzadziej obserwowano występowanie progresji.

Szczegółowe dane statystyczne przedstawiono w Tab. 12.

Tab. 12. Ocena odpowiedzi guza.

Punkt końcowy	Kabozantynib n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Odpowiedź całkowita (CR)	0/470 (0,0%)	0/237 (0,0%)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Odpowiedź częściowa (PR)	18/470 (3,8%)	1/237 (0,4%)	9,40 (1,25; 70,84)	0,0297	3,41 (1,49; 5,33)	0,0005	29,34 (18,76; 67,27)
Stabilna choroba (SD)	282/470 (60,0%)	78/237 (32,9%)	3,06 (2,20; 4,24)	<0,0001	27,09 (19,65; 34,53)	<0,0001	3,69 (2,90; 5,09)
Progresja choroby (PD)	98/470 (20,9%)	131/237 (55,3%)	0,21 (0,15; 0,30)	<0,0001	-34,42 (-41,74; -27,10)	<0,0001	2,91 (2,40; 3,69)
Kontrola choroby (PR lub SD)	300/470 (63,8%)	79/237 (33,3%)	3,53 (2,54; 4,91)	<0,0001	30,50 (23,09; 37,91)	<0,0001	3,28 (2,64; 4,33)

Odpowiedź guza została oceniona przez badacza zgodnie z kryteriami RECIST w wersji 1.1.

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*); CR - odpowiedź całkowita (ang. *complete response*); PR - odpowiedź częściowa (ang. *partial response*); SD - stabilna choroba (ang. *stable disease*); PD - progresja choroby (ang. *progressive disease*); n.d - nie dotyczy.

4.2 Profil bezpieczeństwa

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące porównania profilu bezpieczeństwa leczenia kabozantynibem i placebo w analizowanym badaniu klinicznym CELESTIAL. Bezpieczeństwo w badaniu analizowano w populacji wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku. Bezpieczeństwo było oceniane w sposób ciągły, a ciężkość zdarzeń niepożądanych była określana przez badacza zgodnie z ogólnymi kryteriami terminologii dla zdarzeń niepożądanych National Cancer Institute, wersja 4.0. Zdarzenia niepożądane przedstawiono z podziałem na 4 kategorie ciężkości:

- jakiegokolwiek stopnia;
- 3. stopnia;
- 4. stopnia;
- 3. lub 4. stopnia.

Raportowano wyłącznie te zdarzenia niepożądane, które wystąpiły z częstością minimum 10% w którejkolwiek z grup. Nie przedstawiano wyników w sytuacji, gdy w żadnej z grup nie odnotowano zdarzenia danego typu.

Mediana czasu przyjmowania aktywnego leczenia lub placebo wynosiła 3,8 miesiąca w grupie otrzymującej kabozantynib i 2,0 miesiące w grupie placebo. Redukcje dawki wystąpiły u 291 pacjentów (62%) w grupie przyjmującej kabozantynib i u 30 pacjentów (13%) w grupie placebo. Mediana średniej dobowej dawki wyniosła 35,8 mg dla kabozantynibu i 58,9 mg dla placebo, przy medianie czasu do pierwszej redukcji dawki wynoszącej 38 dni w grupie otrzymującej kabozantynib. Częstość przerywania stosowania kabozantynibu lub placebo z powodu zdarzeń niepożądanych, które uznano za związane z leczeniem, wyniosła 16% (76 pacjentów) w grupie przyjmującej kabozantynib i 3% (7 pacjentów) w grupie placebo. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, które wystąpiły u ponad 1,0% pacjentów w grupie otrzymującej kabozantynib obejmowały erytrodyzestezję dłoniowo-podeszwową, zmęczenie, zmniejszony apetyt, biegunkę i nudności.

Szczegółowe dane z zakresu bezpieczeństwa terapii zebrane w formie tabelarycznej przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

4.2.1 Zdarzenia niepożądane jakiegokolwiek stopnia

Zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia niezależnie od związku przyczynowego z leczeniem zgłoszono w przypadku 99% pacjentów w grupie przyjmującej kabozantynib i w przypadku 92% pacjentów w grupie placebo.

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi jakiegokolwiek stopnia prowadzącymi do zmniejszenia dawki w grupie przyjmującej kabozantynib były: erytrodysestezja dłoniowo-podeszwowa (22%), biegunka (10%), zmęczenie (7%), nadciśnienie (7%) i zwiększony poziom aminotransferazy asparaginianowej (6%). Poważne zdarzenia niepożądane zgłoszono w przypadku 50% pacjentów, którzy otrzymywali kabozantynib i w przypadku 37% pacjentów otrzymujących placebo. Poważne zdarzenie niepożądane zdefiniowano jako zdarzenia niepożądane jakiegokolwiek stopnia, które spowodowały zgon, zagrażały życiu, spowodowały hospitalizację lub przedłużenie hospitalizacji, zostały uznane za ważne z medycznego punktu widzenia lub spowodowały niepełnosprawność lub wadę wrodzoną.

Zestawienie wyników z zakresu zdarzeń niepożądanych bez względu na stopień ciężkości przedstawiono w Tab. 13.

Tab. 13. Zdarzenia niepożądane jakiegokolwiek stopnia.

Zdarzenie niepożądane	Kabozantynib n/N (%)	Placebo n/N (%)
jakikolwiek zdarzenia niepożądane	460/467 (98,5%)	219/237 (92,4%)
poważne zdarzenia niepożądane*	233**/467 (49,9%)	88**/237 (37,1%)
biegunka	251/467 (53,7%)	44/237 (18,6%)
spadek apetytu	225/467 (48,2%)	43/237 (18,1%)
erytrodysestezja dłoniowo-podeszwowa	217/467 (46,5%)	12/237 (5,1%)
zmęczenie	212/467 (45,4%)	70/237 (29,5%)
nudności	147/467 (31,5%)	42/237 (17,7%)
nadciśnienie	137/467 (29,3%)	14/237 (5,9%)
wymioty	121/467 (25,9%)	28/237 (11,8%)
wzrost AST	105/467 (22,5%)	27/237 (11,4%)
astenia	102/467 (21,8%)	18/237 (7,6%)
dysfonia	90/467 (19,3%)	5/237 (2,1%)
zaparcia	87/467 (18,6%)	45/237 (19,0%)
ból brzucha	83/467 (17,8%)	60/237 (25,3%)
spadek masy ciała	81/467 (17,3%)	14/237 (5,9%)
wzrost ALT	80/467 (17,1%)	13/237 (5,5%)
stan zapalny błony śluzowej	65/467 (13,9%)	5/237 (2,1%)
gorączka	64/467 (13,7%)	24/237 (10,1%)
ból nadbrzusza	63/467 (13,5%)	31/237 (13,1%)
kaszel	63/467 (13,5%)	26/237 (11,0%)
obrzęk obwodowy	63/467 (13,5%)	32/237 (13,5%)
zapalenie żołądka	63/467 (13,5%)	5/237 (2,1%)
duszność	58/467 (12,4%)	24/237 (10,1%)

wysypka	58/467 (12,4%)	14/237 (5,9%)
wodobrzusze	57/467 (12,2%)	30/237 (12,7%)
zaburzenia smaku	56/467 (12,0%)	5/237 (2,1%)
hipoalbuminemia	55/467 (11,8%)	12/237 (5,1%)
ból głowy	52/467 (11,1%)	16/237 (6,8%)
trombocytopenia	52/467 (11,1%)	1/237 (0,4%)
bezsenna	49/467 (10,5%)	17/237 (7,2%)
zawroty głowy	48/467 (10,3%)	15/237 (6,3%)
niestrawność	47/467 (10,1%)	7/237 (3,0%)
niedokrwistość	46/467 (9,9%)	19/237 (8,0%)
ból pleców	46/467 (9,9%)	24/237 (10,1%)
wzrost poziomu bilirubiny w osoczu	45/467 (9,6%)	17/237 (7,2%)
spadek liczby płytek krwi	45/467 (9,6%)	7/237 (3,0%)

4.2.2 Zdarzenia niepożądane 3. stopnia

Najczęściej występujące ($\geq 10\%$) zdarzenia niepożądane 3. stopnia w grupie kabozantynibu obejmowały erytrodysestezję dłoniowo-podeszwową (16,9%), nadciśnienie (15,6%), wzrost poziomu AST (10,9%), zmęczenie (10,5%) oraz biegunkę (9,6%).

Zestawienie wyników z zakresu zdarzeń niepożądanych określonych przez badacza jako zdarzenia niepożądane 3. stopnia przedstawiono w Tab. 14.

Tab. 14. Zdarzenia niepożądane 3. stopnia.

Zdarzenie niepożądane	Kabozantynib n/N (%)	Placebo n/N (%)
jakikolwiek zdarzenia niepożądane	270/467 (57,8%)	80/237 (33,8%)
biegunka	45/467 (9,6%)	4/237 (1,7%)
spadek apetytu	27/467 (5,8%)	1/237 (0,4%)
erytrodysestezja dłoniowo-podeszwowa	79/467 (16,9%)	0/237 (0,0%)
zmęczenie	49/467 (10,5%)	10/237 (4,2%)
nudności	10/467 (2,1%)	4/237 (1,7%)
nadciśnienie	73/467 (15,6%)	4/237 (1,7%)
wymioty	2/467 (0,4%)	6/237 (2,5%)
wzrost AST	51/467 (10,9%)	15/237 (6,3%)
astenia	31/467 (6,6%)	4/237 (1,7%)
dysfonia	3/467 (0,6%)	0/237 (0,0%)
zaparcia	2/467 (0,4%)	0/237 (0,0%)
ból brzucha	7/467 (1,5%)	10/237 (4,2%)
spadek masy ciała	5/467 (1,1%)	0/237 (0,0%)
wzrost ALT	23/467 (4,9%)	5/237 (2,1%)
stan zapalny błony śluzowej	8/467 (1,7%)	1/237 (0,4%)
gorączka	0/467 (0,0%)	1/237 (0,4%)
ból nadbrzusza	3/467 (0,6%)	0/237 (0,0%)
kaszel	1/467 (0,2%)	0/237 (0,0%)
obrzęk obwodowy	4/467 (0,9%)	2/237 (0,8%)
zapalenie żołądka	8/467 (1,7%)	0/237 (0,0%)
duszność	15/467 (3,2%)	1/237 (0,4%)

wysypka	2/467 (0,4%)	1/237 (0,4%)
wodobrzusze	17/467 (3,6%)	11/237 (4,6%)
hipoalbuminemia	2/467 (0,4%)	0/237 (0,0%)
ból głowy	1/467 (0,2%)	1/237 (0,4%)
trombocytopenia	16/467 (3,4%)	0/237 (0,0%)
bezsenna	1/467 (0,2%)	0/237 (0,0%)
zawroty głowy	2/467 (0,4%)	0/237 (0,0%)
niedokrwistość	18/467 (3,9%)	12/237 (5,1%)
ból pleców	5/467 (1,1%)	1/237 (0,4%)
wzrost poziomu bilirubiny w osoczu	10/467 (2,1%)	2/237 (0,8%)
spadek liczby płytek krwi	13/467 (2,8%)	2/237 (0,8%)

4.2.3 Zdarzenia niepożądane 4. stopnia

Zestawienie wyników z zakresu zdarzeń niepożądanych określonych przez badacza jako zdarzenia niepożądane 4. stopnia przedstawiono w Tab. 15. W zakresie przeważającej liczby zdarzeń niepożądanych tego stopnia odnotowano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą kabozantynibu i grupą placebo. Jedyna istotna statystycznie różnica rzędu 7,4% była obserwowana w przypadku wszystkich zdarzeń niepożądanych 4. stopnia analizowanych łącznie. Poszczególne zdarzenia niepożądane o największym stopniu nasilenia występowały rzadko i częstość występowania żadnego z nich nie przekroczyła 1% w żadnej z grup. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych 4. stopnia w grupie kabozantynibu zalicza się spadek liczby płytek krwi, wzrost poziomu bilirubiny w surowicy, a także wzrost poziomu transaminazy asparaginianowej - każde ze zdarzeń odnotowano u 0,9% wszystkich pacjentów otrzymujących kabozantynib. Szczegółowe dane zobrazowano w Tab. 15.

Tab. 15. Zdarzenia niepożądane 4. stopnia.

Zdarzenie niepożądane	Kabozantynib n/N (%)	Placebo n/N (%)
jakikolwiek zdarzenia niepożądane	46/467 (9,9%)	6/237 (2,5%)
biegunka	1/467 (0,2%)	0/237 (0,0%)
nadciśnienie	1/467 (0,2%)	0/237 (0,0%)
wzrost AST	4/467 (0,9%)	1/237 (0,4%)
astenia	1/467 (0,2%)	0/237 (0,0%)
ból brzucha	1/467 (0,2%)	0/237 (0,0%)
wodobrzusze	1/467 (0,2%)	0/237 (0,0%)
niedokrwistość	1/467 (0,2%)	0/237 (0,0%)
wzrost poziomu bilirubiny w osoczu	4/467 (0,9%)	2/237 (0,8%)
spadek liczby płytek krwi	4/467 (0,9%)	0/237 (0,0%)

4.2.4 Zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia

Zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia zgłoszono w przypadku 68% pacjentów w grupie przyjmującej kabozantynib i w przypadku 36% pacjentów w grupie placebo. Najczęstszymi zdarzeniami niepożadanymi stopnia 3. lub 4. w grupie przyjmującej kabozantynib były: erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (17% w grupie kabozantynibu w porównaniu z 0% w przypadku placebo), nadciśnienie (16% w grupie kabozantynibu w porównaniu z 2%

w grupie placebo), zwiększony poziom aminotransferazy asparaginianowej (12% w grupie kabozantynibu w porównaniu z 7% w grupie placebo), zmęczenie (10% w grupie kabozantynibu vs 4% w grupie placebo) i biegunka (10% w grupie kabozantynibu vs 2% w grupie placebo).

Liczby ciężkich zdarzeń niepożądanych, tj. 3-4. stopnia w ocenie badacza wyliczono samodzielnie poprzez zsumowanie liczb zdarzeń 3. i 4. stopnia raportowanych w badaniu. Wyniki przedstawiono w Tab. 16.

Tab. 16. Zdarzenia niepożądane 3-4. stopnia.

Zdarzenie niepożądane	Kabozantynib n/N (%)	Placebo n/N (%)
jakikolwiek zdarzenia niepożądane	316/467 (67,7%)	86/237 (36,3%)
biegunka	46/467 (9,9%)	4/237 (1,7%)
spadek apetytu	27/467 (5,8%)	1/237 (0,4%)
erytrodysestezja dłoniowo-podeszwowa	79/467 (16,9%)	0/237 (0,0%)
zmęczenie	49/467 (10,5%)	10/237 (4,2%)
nudności	10/467 (2,1%)	4/237 (1,7%)
nadciśnienie	74/467 (15,8%)	4/237 (1,7%)
wymioty	2/467 (0,4%)	6/237 (2,5%)
wzrost AST	55/467 (11,8%)	16/237 (6,8%)
astenia	32/467 (6,9%)	4/237 (1,7%)
dysfonia	3/467 (0,6%)	0/237 (0,0%)
zaparcia	2/467 (0,4%)	0/237 (0,0%)
ból brzucha	8/467 (1,7%)	10/237 (4,2%)
spadek masy ciała	5/467 (1,1%)	0/237 (0,0%)
wzrost ALT	23/467 (4,9%)	5/237 (2,1%)
stan zapalny błony śluzowej	8/467 (1,7%)	1/237 (0,4%)
gorączka	0/467 (0,0%)	1/237 (0,4%)
ból nadbrzusza	3/467 (0,6%)	0/237 (0,0%)
kaszel	1/467 (0,2%)	0/237 (0,0%)
obrzęk obwodowy	4/467 (0,9%)	2/237 (0,8%)
zapalenie żołądka	8/467 (1,7%)	0/237 (0,0%)
duszność	15/467 (3,2%)	1/237 (0,4%)
wysypka	2/467 (0,4%)	1/237 (0,4%)
wodobrzusze	18/467 (3,9%)	11/237 (4,6%)
hipoalbuminemia	2/467 (0,4%)	0/237 (0,0%)
ból głowy	1/467 (0,2%)	1/237 (0,4%)
trombocytopenia	16/467 (3,4%)	0/237 (0,0%)
bezsenna	1/467 (0,2%)	0/237 (0,0%)
zawroty głowy	2/467 (0,4%)	0/237 (0,0%)
niedokrwistość	19/467 (4,1%)	12/237 (5,1%)
ból pleców	5/467 (1,1%)	1/237 (0,4%)
wzrost poziomu bilirubiny w osoczu	14/467 (3,0%)	4/237 (1,7%)
spadek liczby płytek krwi	17/467 (3,6%)	2/237 (0,8%)

5 Poszerzona analiza bezpieczeństwa

5.1 VigiAccess

Na stronie internetowej międzynarodowej bazy danych zgłoszeń o działaniach niepożądanych leków (WHO Uppsala Monitoring Centre) zidentyfikowano zestawienie zdarzeń niepożądanych, które odnotowano w trakcie stosowania preparatu Cabometyx®. Działania niepożądane zestawiono z podziałem na kategorie zgodne z klasyfikacją układów narządowych wg MedDRA.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 17.

Tab. 17. Międzynarodowa baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 10.12.2018). [vigiaccess.org]

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie VigiAccess
Choroby krwi i układu limfatycznego	115
Choroby serca	122
Choroby dziedziczne, rodzinne i genetyczne	5
Choroby ucha i błędnika	32
Choroby endokrynologiczne	83
Choroby oka	87
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	2013
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	2306
Choroby wątroby i dróg żółciowych	107
Choroby układu odpornościowego	24
Infekcje i choroby pasożytnicze	602
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	1168
Odchylenia w parametrach badań	759
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	641
Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	637
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	506
Choroby układu nerwowego	910
Kwestie związane z produktem	9
Choroby psychiatryczne	244
Choroby nerek i dróg moczowych	151
Choroby układu rozrodczego i piersi	38
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	728
Choroby skóry i tkanki podskórnej	1218
Zaburzenia społeczne	17
Procedury chirurgiczne i medyczne	142

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie VigiAccess
Choroby naczyniowe	387
ŁĄCZNIE	4660

5.2 ADRReports

Zidentyfikowano zestawienie działań niepożądanych na stronie europejskiej bazy danych, które odnotowano w czasie stosowania produktu Cabometryx®. Zdarzenia niepożądane przedstawiono w podziale na kategorie zgodnie z klasyfikacją układów narządów wg MedDRA.

Zestawienie przedstawiono w Tab. 18.

Tab. 18. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 10.12.2018). [adrreports.eu]

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance
Choroby krwi i układu limfatycznego	23
Choroby serca	17
Choroby dziedziczne, rodzinne i genetyczne	0
Choroby ucha i błędnika	1
Choroby endokrynologiczne	40
Choroby oka	5
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	173
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	151
Choroby wątroby i dróg żółciowych	24
Choroby układu odpornościowego	1
Infekcje i choroby pasożytnicze	41
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	39
Odchylenia w parametrach badań	67
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	57
Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	35
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	50
Choroby układu nerwowego	76
Stany związane z ciążą, porodem i okresem okołoporodowym	0
Kwestie związane z produktem	0
Choroby psychiatryczne	20
Choroby nerek i dróg moczowych	22
Choroby układu rozrodczego i piersi	1

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	71
Choroby skóry i tkanki podskórnej	113
Zaburzenia społeczne	2
Procedury chirurgiczne i medyczne	7
Choroby naczyniowe	56
ŁĄCZNIE	1092

6 Analiza wyników efektywności praktycznej

Nie zidentyfikowano żadnych opracowań z zakresu efektywności praktycznej kabozantynibu stosowanego w populacji pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym po poprzedniej terapii sorafenibem. Brak takich badań wynika najprawdopodobniej z faktu, iż lek dopiero niedawno został zarejestrowany w analizowanym wskazaniu, a główne badanie kliniczne wciąż jest w toku, jest więc naturalne, że brak jest jeszcze analiz dotyczących zastosowania kabozantynibu w tym wskazaniu w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Warto przy tym zauważyć, iż badanie kliniczne CELESTIAL dotyczące zastosowania kabozantynibu w populacji pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym cechują szerokie kryteria włączenia, szersze niż w innych dotychczas przeprowadzonych badaniach w tej grupie pacjentów, co sprawia, że badanie w większym stopniu ma przełożenie na rzeczywistą praktykę kliniczną. W szczególności, badanie uwzględnia pacjentów, którzy nie tolerują sorafenibu, a więc populację docelową dla kabozantynibu w warunkach polskiej opieki zdrowotnej.

7 Dyskusja i ograniczenia

7.1 Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki

Celem niniejszej analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania kabozantynibu (Cabometyx®) w leczeniu raka wątrobowokomórkowego wśród pacjentów uprzednio leczonych sorafenibem w porównaniu do najlepszego leczenia wspomagającego (ang. *best supportive care*, BSC).

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych Medline (przez Pubmed), Embase, The Cochrane Library. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Przeszukano również rejestry badań klinicznych clinicaltrials.gov oraz EU Clinical Trials Register.

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania klinicznych badań pierwotnych oceniono przy użyciu skali opisowej wg Cochrane dla badań randomizowanych. Ze względu na zidentyfikowanie wyłącznie jednego badania pierwotnego, niemożliwe było przeprowadzenie metaanaliz. Nie zidentyfikowano opracowań wtórnych ani doniesień z zakresu efektywności praktycznej, co wynika najprawdopodobniej z niedawnej rejestracji kabozantynibu w analizowanym wskazaniu.

Do dnia 11.12.2018, w toku przeszukiwania baz danych odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa kabozantynibu 1 pracę pełno tekstową (Abou-Alfa 2018) opisującą jedno kontrolowane badanie kliniczne CELESTIAL.

Badanie CELESTIAL to badanie III fazy: randomizowane, międzynarodowe, wieloośrodkowe, z podwójnie ślepą próbą, równoległe. Interwencję stanowił kabozantynib w dawce 60 mg/dobę. Komparatorem było placebo (w obu grupach stosowano dodatkowo najlepsze leczenie wspomagające). Czas obserwacji liczony do ostatniego raportowanego w publikacji punktu odcięcia wynosił 38 miesięcy. Hipoteza założona w badaniu to superiority - miało ono na celu wykazanie wyższości kabozantynibu nad placebo pod względem pierwszorzędnego punktu końcowego, tj. przeżycia całkowitego. Do badania włączano pacjentów z diagnozą raka wątrobowokomórkowego, opornego na leczenie, z funkcją wątroby klasy A w skali Childa-Pugha oraz stanem sprawności w skali ECOG wynoszącym 0 lub 1. Pacjenci włączeni do badania otrzymywali wcześniej leczenie sorafenibem i mieli progresję choroby po co najmniej jednokrotnym ogólnoustrojowym leczeniu raka wątrobowokomórkowego. Ogółem, do analizy ITT włączono 707 pacjentów, z czego 470 do grupy kabozantynibu i 237 do grupy placebo. Populacja pacjentów, w której sorafenib był jedynym wcześniejszym leczeniem ogólnoustrojowym (populacja tożsama z wnioskowaną), wynosiła 495 pacjentów (331 w grupie kabozantynibu i 164 w grupie placebo). Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiło przeżycie całkowite. Pozostałe punkty końcowe obejmowały przeżycie wolne od progresji, odsetek obiektywnych odpowiedzi, zdarzenia niepożądane.

Badanie CELESTIAL zostało ocenione w skali Cochrane jako niosące nieznane ryzyko popełnienia błędu systematycznego. Obniżenie punktacji było związane wyłącznie z brakiem informacji wprost na temat tego, czy ocena efektów była przeprowadzona przez zaślepionych badaczy. W zakresie pozostałych domen oceny ryzyka błędu systematycznego

wg Cochrane, ryzyko błędu systematycznego oceniono jako niskie, jako iż badanie było poprawnie randomizowane, podwójnie zaślepienie, utrata pacjentów z obserwacji była zbilansowana pomiędzy grupami, a także przedstawiono wyniki wszystkich miar efektywności klinicznej zaplanowanych do oceny.

Mediana przeżycia całkowitego (OS) w grupie przyjmujących kabozantynib wyniosła 10,2 miesiący w odniesieniu do 8,0 miesiący w grupie placebo (HR=0,76 (95% CI: 0,65; 0,92)). W podgrupie pacjentów, których jedyną wcześniejszą ogólnoustrojową terapią raka wątrobowokomórkowego był sorafenib (populacja zgodna z wnioskowaną), mediana przeżycia całkowitego wyniosła (dane nieopublikowane) 11,3 miesiąca, co stanowiło poprawę o 4,1 miesiąca w porównaniu z leczeniem wspomagającym (HR=0,70 (95% CI: 0,55; 0,88)).

Mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) w grupie kabozantynibu wyniosła 5,2 miesiąca w porównaniu z 1,9 miesiąca w grupie placebo (HR=0,44 (95% CI: 0,36; 0,52)). W podgrupie pacjentów, których jedyną wcześniejszą ogólnoustrojową terapią raka wątrobowokomórkowego był sorafenib, mediana przeżycia bez progresji choroby wyniosła 5,5 miesiąca, w porównaniu z 1,9 miesiąca w grupie placebo (HR=0,40 (95% CI: 0,32; 0,50)).

W zakresie wszystkich analizowanych zmiennych binarnych, tj. punktów końcowych z zakresu oceny odpowiedzi guza zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 uzyskano wyniki istotnie statystycznie na korzyść kabozantynibu:

- obiektywna odpowiedź (ORR): OR=4,68 (95% CI: 1,08; 20,34), RD=2,99 (95% CI: 0,90; 5,08);
- częściowa odpowiedź (PR): OR=9,40 (95% CI: 1,25; 70,84), RD=3,41 (95% CI: 1,49; 5,33);
- stabilizacja choroby (SD): OR=3,06 (95% CI: 2,20; 4,24) oraz RD=27,09 (95% CI: 19,65; 34,53);
- kontrola choroby wyrażona jako osiągnięcie częściowej odpowiedzi (PR) lub stabilizacji choroby (SD): OR=3,53 (95% CI: 2,54; 4,91), RD=30,50 (95% CI: 23,09; 37,91).

Progresja choroby (PD) występowała istotnie rzadziej wśród pacjentów otrzymujących kabozantynib - OR=0,21 (95% CI: 0,15; 0,30) i RD=-34,42 (95% CI: -41,74; -27,10). Nie odnotowano całkowitej odpowiedzi (CR) w żadnej z badanych grup.

Zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia niezależnie od związku przyczynowego z leczeniem zgłoszono w przypadku 99% pacjentów w grupie przyjmującej kabozantynib i w przypadku 92% pacjentów w grupie placebo. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi jakiegokolwiek stopnia prowadzącymi do zmniejszenia dawki w grupie przyjmującej kabozantynib były: erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (22%), biegunka (10%), zmęczenie (7%), nadciśnienie (7%) i zwiększony poziom aminotransferazy asparaginianowej (6%). Poważne zdarzenia niepożądane zgłoszono w przypadku 50% pacjentów, którzy otrzymywali kabozantynib i w przypadku 37% pacjentów otrzymujących placebo. Zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia zgłoszono w przypadku 68% pacjentów w grupie przyjmującej kabozantynib i w przypadku 36% pacjentów w grupie placebo. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi stopnia 3. lub 4. w grupie przyjmującej kabozantynib były: erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (17% w grupie kabozantynibu w porównaniu z 0% w przypadku

placebo), nadciśnienie (16% w grupie kabozantynibu w porównaniu z 2% w grupie placebo), zwiększony poziom aminotransferazy asparaginianowej (12% w grupie kabozantynibu w porównaniu z 7% w grupie placebo), zmęczenie (10% w grupie kabozantynibu vs 4% w grupie placebo) i biegunka (10% w grupie kabozantynibu vs 2% w grupie placebo).

7.2 Zidentyfikowane ograniczenia

- W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano wyłącznie jedno badanie pierwotne, nie zidentyfikowano natomiast żadnych opracowań wtórnych ani doniesień z zakresu efektywności praktycznej kabozantynibu. Ograniczone dane wynikają z faktu niedawnej rejestracji leku w analizowanym wskazaniu i tego, iż badania kliniczne są wciąż w toku (wyniki z 2. analizy pośredniej). Zaletą analizy, mimo niewielkiej ilości danych jest fakt, iż badanie CELESTIAL jest badaniem wiarygodnym i dobrze zaprojektowanym: jest to badanie fazy III, międzynarodowe, wielośrodkowe, randomizowane, z podwójnie ślepą próbą. W badaniu oceniano istotne punkty końcowe dla wykazania korzyści leczenia HCC: OS wg kryteriów RECIST 1.1 (pierwszorzędowy punkt końcowy), PFS i ORR (drugorzędowe punkty końcowe), a także bezpieczeństwo. Skuteczność oceniano w populacji ITT. Badana populacja reprezentowała pacjentów z największą niezaspokojoną potrzebą w zaawansowanym HCC, tj. pacjentów, którzy mieli progresję w trakcie leczenia sorafenibem lub nietolerancję sorafenibu. Uwzględnienie pacjentów po uprzedniej terapii sorafenibem dobrze odzwierciedla warunki rzeczywistej praktyki lekarskiej, co jest szczególnie istotne w obliczu tego, iż brak jest jeszcze doniesień z zakresu efektywności praktycznej. Badana populacja obejmowała pacjentów z dobrze zachowaną czynnością wątroby (Child-Pugh A) i dobrym stanem sprawności (ECOG PS 0 lub 1), zgodnie z zaleceniami wytycznych dotyczących projektowania badań klinicznych w HCC[Llovet 2008].
- Podobnie jak w przypadku większości badań przeprowadzonych w populacji z HCC, do badania CELESTIAL włączano tylko pacjentów z BCLC 0 lub 1, oraz klasą A w klasyfikacji Childa-Pugha i nie oceniano stosowania kabozantynibu wśród pacjentów z bardziej zaawansowanym zaburzeniem czynności wątroby. Ograniczenie to jest zalecane przez wytyczne w celu uniknięcia niezamierzonego osłabienia działania terapeutycznego z powodu wystąpienia toksyczności i szybkiego postępu niewydolności wątroby. W rzeczywistej praktyce klinicznej pacjenci klasy A w skali Childa-Pugha reprezentują tylko część pacjentów z zaawansowanym HCC, którzy nie kwalifikują się do leczenia miejscowego. Niemniej jednak, w badaniu CELESTIAL uczestniczyli pacjenci z innymi negatywnymi czynnikami rokowniczymi dla HCC, tacy jak pacjenci z poza wątrobową manifestacją choroby lub wysokim poziomem AFP. Tym samym można uznać, iż pacjenci włączeni do badania CELESTIAL odzwierciedlają również populację z zaawansowanym HCC w warunkach rzeczywistej praktyki.
- W badaniu CELESTIAL randomizację przeprowadzono w stosunku 2:1 dla kabozantynibu, co było podyktowane tym, aby jak najwięcej pacjentów miało szansę otrzymać aktywną terapię.
- W badaniu CELESTIAL komparatorem dla kabozantynibu jest placebo z tego względu, iż w momencie rozpoczęcia badania nie było zarejestrowanych żadnych terapii dla

pacjentów z HCC po uprzedniej terapii sorafenibem. Najlepsze leczenie wspomagające otrzymywali pacjenci z obu grup jako dodatkowe do kabozantynibu lub placebo.

- Pod względem oceny wyników, terapie celowane stanowią szczególne wyzwanie. Badania kliniczne oceniające tradycyjne leki cytotoksyczne zostały zaprojektowane w celu wychwycenia efektów cytotoksycznych w postaci zmniejszenia wielkości guza, przy założeniu, że jest to krok w kierunku uzyskania całkowitej remisji. Uważa się, że takie zmniejszenie się guza (odpowiedź obiektywna) przekłada się na zwiększone przeżycie. Odpowiedź guza zmierzona zgodnie z kryteriami RECIST została uznana za główny punkt końcowy w badaniach fazy II, aby przejść do dalszych badań fazy III. Jednak molekularne terapie celowane mogą działać jako środki cytostatyczne lub zwiększać odpowiedź zapalną i prawdopodobnie wpływać na wydłużenie przeżycia bez mierzalnej zmiany wielkości guza. Tak więc niski ORR obserwowany dla kabozantynibu w badaniu CELESTIAL, nie jest niczym niezwykłym w tej klasie leków.
- Należy mieć na uwadze, iż PFS, mimo że stanowi właściwy punkt końcowy w innych guzach litych, jest nie do końca wiarygodnym punktem końcowym w badaniach przeprowadzanych wśród pacjentów z HCC, z uwagi na to, iż zgon spowodowany naturalnym przebiegiem marskości wątroby może utrudnić wykrycie potencjalnych korzyści klinicznych.



7.3 Wyniki innych analiz

Na chwilę obecną nie zidentyfikowano innych analiz, które dotyczyłyby zastosowania kabozantynibu w leczeniu pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym po uprzedniej terapii sorafenibem. Wynika to zapewne z faktu, iż lek od niedawna jest zarejestrowany w analizowanym wskazaniu, a badania nad oceną jego skuteczności i bezpieczeństwa są wciąż w toku. Nie zidentyfikowano także raportów agencji oceny technologii medycznych dotyczących zastosowania kabozantynibu w analizowanym wskazaniu, tj. w leczeniu raka wątrobowokomórkowego. Na stronie brytyjskiej agencji NICE pojawia się informacja o pracach nad rekomendacją dla kabozantynibu stosowanego w zaawansowanym raku wątrobowokomórkowym po wcześniejszej terapii [NICE kabozantynib]. Ze względu na aktualizację danych przez Zleceniodawcę, prace nad rekomendacją zostały tymczasowo zawieszono, a czas wydania ostatecznego stanowiska nie jest jeszcze znany.

7.4 Siła dowodów

Przegląd systematyczny badań dotyczących zastosowania kabozantynibu w leczeniu pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym po uprzedniej nieskutecznej terapii sorafenibem wskazuje na dość wysoką siłę dowodów.

Podczas analizy zidentyfikowano 1 badanie randomizowane. Nie zidentyfikowano badań dotyczących efektywności praktycznej, co jednak nie dziwi w obliczu faktu, iż jest to nowa, dopiero niedawno zarejestrowana terapia, a badania kliniczne wciąż są w toku. Nie odnaleziono żadnych opracowań wtórnych noszących znamiona przeglądu systematycznego, jednak ze względu na fakt, iż przeprowadzono wyłącznie jedno badanie w analizowanej populacji, które zostało opublikowane w ciągu ostatniego roku, jest to zrozumiałe i nie powinno mieć wpływu na siłę dowodów.

Siłę dowodów podwyższa fakt, iż zidentyfikowane badanie CELESTIAL uwzględnione w analizie jest badaniem randomizowanym, podwójnie zaślepionym, przeprowadzonym w dużej grupie pacjentów (707 pacjentów). Badanie miało poprawnie i wyczerpująco opisaną metodykę oraz szczegółowo charakteryzowało włączonych pacjentów.

Dodatkowo, oceniane we włączonym do analizy badaniu i niniejszej analizie punkty końcowe mają duże znaczenie kliniczne w kontekście leczenia raka wątrobowokomórkowego (według zaleceń SHPTG, PTOK, EASL, ESMO, AASLD i NCCN), dotyczą ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Co więcej, wybór punktów końcowych jest zgodny z wytycznymi EMA [EMA 2017] dotyczącymi oceny przeciwnowotworowych produktów leczniczych. Zgodnie ze wspomnianymi wytycznymi, do preferowanych pierwszorzędowych punktów końcowych zaliczane są: OS lub PFS, ponadto powinny być raportowane: odsetek odpowiedzi obiektywnych (ang. *objective response rate*, ORR; tj. odsetek chorych, u których obserwowano całkowitą lub częściową odpowiedź) i odsetek stabilizacji nowotworu. W przypadku badań podtrzymujących w porównaniu do placebo/BSC, rekomendowanym punktem końcowym jest OS.

Sposób raportowania wyników dla poszczególnych punktów końcowych w badaniach jest prawidłowy. Tam, gdzie było to możliwe, przytaczano statystyki porównawcze za danymi z publikacji Abou-Alfa 2018 lub danymi nieopublikowanymi dostarczonymi przez firmę IPSEN.

Badanie CELESTIAL zostało ocenione w skali Cochrane jako niosące nieznanne ryzyko popełnienia błędu systematycznego. Obniżenie punktacji było związane wyłącznie z brakiem informacji wprost na temat tego, czy ocena efektów była przeprowadzona przez zaślepionych badaczy. W zakresie pozostałych domen oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane, ryzyko błędu systematycznego oceniono jako niskie, jako iż badanie było poprawnie randomizowane, podwójnie zaślepione, utrata pacjentów z obserwacji była zbilansowana pomiędzy grupami, a także przedstawiono wyniki wszystkich miar efektywności klinicznej zaplanowanych do oceny.

Choć nie zidentyfikowano danych z zakresu efektywności praktycznej interwencji będącej przedmiotem niniejszej analizy, to zidentyfikowano doniesienia z zakresu bezpieczeństwa terapii z dwóch ośrodków monitorujących bezpieczeństwo leczenia - europejskiej bazy EudraVigilance oraz międzynarodowej bazy podległej WHO - VigAccess. Dane pochodzące z obu baz zdają się potwierdzać wyniki uzyskane w badaniu CELESTIAL i wskazywać na

akceptowalny profil bezpieczeństwa oraz fakt, iż większość zgłaszanych zdarzeń niepożądanych miało charakter łagodny lub umiarkowany. Co więcej, szeroka charakterystyka pacjentów włączanych do badania, w tym szczególnie fakt uwzględnienia pacjentów po uprzednim nieskutecznym leczeniu sorafenibem, dobrze odzwierciedla populację pacjentów potencjalnie leczonych lekiem w warunkach rzeczywistej praktyki.

8 Wnioski

W kontekście powyższych wyników zastosowanie kabozantynibu stanowi skuteczną opcję terapeutyczną w leczeniu raka wątrobowokomórkowego wśród pacjentów, którzy wcześniej byli nieskutecznie leczeni sorafenibem. Jest to grupa o bardzo złym rokowaniu, w przypadku której obecnie potrzeby medyczne pozostają niezaspokojone, gdyż jedyną dostępną terapią jest najlepsze leczenie wspomagające. Wyniki z zakresu skuteczności terapii wskazują na istotnie statystycznie większą skuteczność kabozantynibu względem samego leczenia wspomagającego w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych. Korzyści z terapii kabozantynibem są największe w podgrupie pacjentów leczonych uprzednio wyłącznie sorafenibem, a więc populacji docelowej w warunkach polskiej opieki zdrowotnej. Kabozantynib wykazuje akceptowalny profil bezpieczeństwa, porównywalny do innych terapii stosowanych w zaawansowanym raku wątrobowokomórkowym, co dodatkowo potwierdzają dane pozyskane z baz monitorowania bezpieczeństwa terapii. Analiza najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych wskazuje, iż są to zdarzenia, które można opanować przy zastosowaniu standardowej terapii wspomagającej. Wysoka skuteczność kabozantynibu przełożyła się na uwzględnienie tego leku w najnowszych wytycznych z zakresu leczenia raka wątrobowokomórkowego.

Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych

Identyfikacja opracowań pierwotnych

Tab. 19. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Medline (PubMed), 11.12.2018.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Carcinoma, Hepatocellular [MeSH Terms]	76767
#2	Carcinoma, Hepatocellular [Text Word]	76767
#3	Carcinomas, Hepatocellular [Text Word]	105497
#4	Hepatocellular Carcinomas [Text Word]	6026
#5	Liver Cell Carcinoma, Adult [Text Word]	26331
#6	Liver Cancer, Adult [Text Word]	0
#7	Adult Liver Cancer [Text Word]	5
#8	Adult Liver Cancers [Text Word]	2
#9	Cancer, Adult Liver [Text Word]	0
#10	Cancers, Adult Liver [Text Word]	376
#11	Liver Cancers, Adult [Text Word]	53503
#12	Liver Cell Carcinoma [Text Word]	297
#13	Carcinoma, Liver Cell [Text Word]	1
#14	Carcinomas, Liver Cell [Text Word]	2081
#15	Cell Carcinoma, Liver [Text Word]	4
#16	Cell Carcinomas, Liver [Text Word]	58662
#17	Liver Cell Carcinomas [Text Word]	49
#18	Hepatocellular Carcinoma [Text Word]	102874
#19	Hepatoma [Text Word]	26420
#20	Hepatomas [Text Word]	2377
#21	#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 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20	166814
#22	Cabozantinib [Supplementary Concept]	241
#23	Cabozantinib [Text Word]	593
#24	Cabometyx [Text Word]	4
#25	XL 184 [Text Word]	23
#26	XL-184 [Text Word]	23
#27	BMS 907351 [Text Word]	4
#28	BMS907351 [Text Word]	0
#29	BMS-907351 [Text Word]	4
#30	#22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29	605
#31	#21 AND #30	52

Tab. 20. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Library, 11.12.2018.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Carcinoma, Hepatocellular] explode all trees	1482
#2	Carcinoma, Hepatocellular	3553
#3	Carcinomas, Hepatocellular	199
#4	Hepatocellular Carcinomas	199
#5	Liver Cell Carcinoma, Adult	1483
#6	Liver Cancer, Adult	4130
#7	Adult Liver Cancer	4130
#8	Adult Liver Cancers	340
#9	Cancer, Adult Liver	4130
#10	Cancers, Adult Liver	340
#11	Liver Cancers, Adult	340
#12	Liver Cell Carcinoma	2612
#13	Carcinoma, Liver Cell	2612
#14	Carcinomas, Liver Cell	243
#15	Cell Carcinoma, Liver	2612
#16	Cell Carcinomas, Liver	243
#17	Liver Cell Carcinomas	243
#18	Hepatocellular Carcinoma	3553
#19	Hepatoma	137
#20	Hepatomas	24
#21	#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 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20	7382
#22	Cabozantinib	190
#23	Cabometyx	2
#24	XL 184	52
#25	XL-184	2
#26	BMS 907351	2
#27	BMS907351	1
#28	BMS-907351	2
#29	#22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28	241
#30	#21 AND #29	32

Tab. 21. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Embase, 11.12.2018.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'liver cell carcinoma'/exp OR 'liver cell carcinoma'	143761
#2	'cabozantinib'	2745
#3	1 AND 2	311

Identyfikacja badań efektywności praktycznej

Tab. 22. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Medline (PubMed), 11.12.2018.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Carcinoma, Hepatocellular [MeSH Terms]	76767
#2	Carcinoma, Hepatocellular [Text Word]	76767
#3	Carcinomas, Hepatocellular [Text Word]	105497
#4	Hepatocellular Carcinomas [Text Word]	6026
#5	Liver Cell Carcinoma, Adult [Text Word]	26331
#6	Liver Cancer, Adult [Text Word]	0
#7	Adult Liver Cancer [Text Word]	5
#8	Adult Liver Cancers [Text Word]	2
#9	Cancer, Adult Liver [Text Word]	0
#10	Cancers, Adult Liver [Text Word]	376
#11	Liver Cancers, Adult [Text Word]	53503
#12	Liver Cell Carcinoma [Text Word]	297
#13	Carcinoma, Liver Cell [Text Word]	1
#14	Carcinomas, Liver Cell [Text Word]	2081
#15	Cell Carcinoma, Liver [Text Word]	4
#16	Cell Carcinomas, Liver [Text Word]	58662
#17	Liver Cell Carcinomas [Text Word]	49
#18	Hepatocellular Carcinoma [Text Word]	102874
#19	Hepatoma [Text Word]	26420
#20	Hepatomas [Text Word]	2377
#21	#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 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20	166814
#22	Cabozantinib [Supplementary Concept]	241
#23	Cabozantinib [Text Word]	593
#24	Cabometyx [Text Word]	4
#25	XL 184 [Text Word]	23
#26	XL-184 [Text Word]	23
#27	BMS 907351 [Text Word]	4

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#28	BMS907351 [Text Word]	0
#29	BMS-907351 [Text Word]	4
#30	#22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29	605
#31	#21 AND #30	52

Tab. 23. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Library, 11.12.2018.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Carcinoma, Hepatocellular] explode all trees	1482
#2	Carcinoma, Hepatocellular	3553
#3	Carcinomas, Hepatocellular	199
#4	Hepatocellular Carcinomas	199
#5	Liver Cell Carcinoma, Adult	1483
#6	Liver Cancer, Adult	4130
#7	Adult Liver Cancer	4130
#8	Adult Liver Cancers	340
#9	Cancer, Adult Liver	4130
#10	Cancers, Adult Liver	340
#11	Liver Cancers, Adult	340
#12	Liver Cell Carcinoma	2612
#13	Carcinoma, Liver Cell	2612
#14	Carcinomas, Liver Cell	243
#15	Cell Carcinoma, Liver	2612
#16	Cell Carcinomas, Liver	243
#17	Liver Cell Carcinomas	243
#18	Hepatocellular Carcinoma	3553
#19	Hepatoma	137
#20	Hepatomas	24
#21	#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 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20	7382
#22	Cabozantinib	190
#23	Cabometyx	2
#24	XL 184	52
#25	XL-184	2
#26	BMS 907351	2
#27	BMS907351	1
#28	BMS-907351	2

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#29	#22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28	241
#30	#21 AND #29	32

Tab. 24. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Embase, 11.12.2018.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'liver cell carcinoma'/exp OR 'liver cell carcinoma'	143761
#2	'cabozantinib'	2745
#3	1 AND 2	311

Identyfikacja opracowań wtórnych

Tab. 25. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Medline (PubMed), 11.12.2018.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Carcinoma, Hepatocellular [MeSH Terms]	76767
#2	Carcinoma, Hepatocellular [Text Word]	76767
#3	Carcinomas, Hepatocellular [Text Word]	105497
#4	Hepatocellular Carcinomas [Text Word]	6026
#5	Liver Cell Carcinoma, Adult [Text Word]	26331
#6	Liver Cancer, Adult [Text Word]	0
#7	Adult Liver Cancer [Text Word]	5
#8	Adult Liver Cancers [Text Word]	2
#9	Cancer, Adult Liver [Text Word]	0
#10	Cancers, Adult Liver [Text Word]	376
#11	Liver Cancers, Adult [Text Word]	53503
#12	Liver Cell Carcinoma [Text Word]	297
#13	Carcinoma, Liver Cell [Text Word]	1
#14	Carcinomas, Liver Cell [Text Word]	2081
#15	Cell Carcinoma, Liver [Text Word]	4
#16	Cell Carcinomas, Liver [Text Word]	58662
#17	Liver Cell Carcinomas [Text Word]	49
#18	Hepatocellular Carcinoma [Text Word]	102874
#19	Hepatoma [Text Word]	26420
#20	Hepatomas [Text Word]	2377
#21	#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 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20	166814
#22	Cabozantinib [Supplementary Concept]	241

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#23	Cabozantinib [Text Word]	593
#24	Cabometyx [Text Word]	4
#25	XL 184 [Text Word]	23
#26	XL-184 [Text Word]	23
#27	BMS 907351 [Text Word]	4
#28	BMS907351 [Text Word]	0
#29	BMS-907351 [Text Word]	4
#30	#22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29	605
#31	#21 AND #30	52

Tab. 26. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Library, 11.12.2018.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Carcinoma, Hepatocellular] explode all trees	1482
#2	Carcinoma, Hepatocellular	3553
#3	Carcinomas, Hepatocellular	199
#4	Hepatocellular Carcinomas	199
#5	Liver Cell Carcinoma, Adult	1483
#6	Liver Cancer, Adult	4130
#7	Adult Liver Cancer	4130
#8	Adult Liver Cancers	340
#9	Cancer, Adult Liver	4130
#10	Cancers, Adult Liver	340
#11	Liver Cancers, Adult	340
#12	Liver Cell Carcinoma	2612
#13	Carcinoma, Liver Cell	2612
#14	Carcinomas, Liver Cell	243
#15	Cell Carcinoma, Liver	2612
#16	Cell Carcinomas, Liver	243
#17	Liver Cell Carcinomas	243
#18	Hepatocellular Carcinoma	3553
#19	Hepatoma	137
#20	Hepatomas	24
#21	#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 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20	7382
#22	Cabozantinib	190
#23	Cabometyx	2

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#24	XL 184	52
#25	XL-184	2
#26	BMS 907351	2
#27	BMS907351	1
#28	BMS-907351	2
#29	#22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28	241
#30	#21 AND #29	32

Tab. 27. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Embase, 11.12.2018.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'liver cell carcinoma'/exp OR 'liver cell carcinoma'	143761
#2	'cabozantinib'	2745
#3	1 AND 2	311

Aneks 2. Prace włączone do opracowania

Poniżej przedstawiono referencje prac włączonych do przeglądu systematycznego zidentyfikowanych w wyniku przeszukiwania elektronicznych baz danych i referencji odnalezionych doniesień.

Badania pierwotne

Interwencja vs placebo

CELESTIAL

publikacja

Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, El-Khoueiry AB, Rimassa L, Ryoo BY, Cicin I, Merle P, Chen Y, Park JW, Blanc JF, Bolondi L, Klumpen HJ, Chan SL, Zagonel V, Pressiani T, Ryu MH, Venook AP, Hessel C, Borgman-Hagey AE, Schwab G, Kelley RK. Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med.* 2018 Jul 5; 379(1):54-63.

abstrakty konferencyjne

Strasser SI, Kelley RK, Ryoo B-Y, Merle P, Park J-W, Bolondi L, Chan SL, Lim HY, Baron A, Knox J et al. Outcomes in patients who had received sorafenib as the only prior systemic therapy in the Phase 3 CELESTIAL trial of cabozantinib versus placebo in advanced hepatocellular carcinoma. *Journal of gastroenterology and hepatology.* Conference: gastroenterological society of Australia, GESA and Australian gastroenterology week, AGW "gut matters". Australia 2018;33;Supplement 2:21-22.

Merle P, Rimassa L, Ryoo B, Cicin I, Harris W, Banu E, Sarker D, Tan B, Van Vlierberghe H, Sen S et al. Assessment of tumor response, AFP response, and time to progression in the phase 3 CELESTIAL trial of cabozantinib versus placebo in advanced hepatocellular carcinoma (HCC). *Annals of oncology.* Conference: 20th world congress on gastrointestinal cancer, ESMO 2018. Spain 2018;29;Supplement 5:v104.

Badania efektywności praktycznej

Nie zidentyfikowano.

Opracowania wtórne

Nie zidentyfikowano.

Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania

Badania pierwotne

Tab. 28. Prace wykluczone z przeglądu - badania pierwotne.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Abou-Alfa 2014	Abou-Alfa GK, Cheng AL, Meyer T, El-Khoueiry AB, Ikeda M, Geun Chun H, Faivre SJ, Furuse J, Knox JJ, Okusaka T, Ping J, Borgman-Hagey AE, Kelley RK. Phase 3 randomized, double-blind, controlled study of cabozantinib (XL184) versus placebo in subjects with hepatocellular carcinoma who have received prior sorafenib (CELESTIAL; NCT01908426). <i>Journal of Clinical Oncology</i> ;2014;32;15;SUPPL. 1.	Abstrakt konferencyjny niewnoszący nic ponad informacje zawarte w pełnym tekście.
Abou-Alfa 2015	Abou-Alfa GK, Cheng A-L, Meyer T, El-Khoueiry AB, Ikeda M, Chun HG, Furuse J, Knox JJ, Okusaka T, Ping J, et al. Phase 3 randomized, double-blind, controlled study of cabozantinib (XL184) versus placebo in subjects with hepatocellular carcinoma who have received prior sorafenib (CELESTIAL; NCT01908426). <i>Journal of clinical oncology</i> ;2015;33;3 SUPPL. 1.	Abstrakt konferencyjny niewnoszący nic ponad informacje zawarte w pełnym tekście.
Abou-Alfa 2018	Abou-Alfa GK, El-Khoueiry AB, Meyer T, Rimassa L, Merle P, Chan SL, Tran A, Parnis F, Tam VC, Cattan S, et al. Outcomes by baseline alpha-fetoprotein (AFP) levels in the phase 3 celestial trial of cabozantinib (C) versus placebo (P) in previously treated advanced hepatocellular carcinoma (HCC). <i>Hepatology. Conference: 69th annual meeting of the american association for the study of liver diseases, AASLD 2018. United states</i> ;2018;68;Supplement 1:533A-534A.	Subpopulacja ze względu na wyjściowy poziom alfa-fetoproteiny.
Abou-Alfa 2018	Abou-Alfa. Cabozantinib in Hepatocellular Carcinoma. <i>The New England journal of medicine</i> ;2018;379;14:1384-1385.	List do wydawcy.
Cheng 2018	Cheng A-L, Kelley RK, Meyer T, Rimassa L, Ryoo B-Y, Cicin I, Merle P, Park J-W, Blanc J-F, Klumpen H-J et al. Cabozantinib versus placebo in patients with previously treated advanced hepatocellular carcinoma (HCC): results from the randomized phase 3 celestial trial. <i>Liver cancer. Conference: 9th asia-pacific primary liver cancer expert meeting, APPLE 2018. South korea</i> ;2018;7;Supplement 1:107-108.	Abstrakt konferencyjny niewnoszący nic ponad informacje zawarte w pełnym tekście.

Cohn 2012	Cohn AL, Kelley RK, Yang T-S, Su W-C, Verslype C, Ramies DA, Lee Y, Shen X, Van Cutsem E. Activity of cabozantinib (XL184) in hepatocellular carcinoma patients (pts): results from a phase II randomized discontinuation trial (RDT). Journal of clinical oncology;2012;30;4 SUPPL. 1.	Badanie dyskontynuacyjne; niezgodność dawki i innych założeń wejściowych.
Kelley 2017	Kelley RK, Verslype C, Cohn AL, Yang TS, Su WC, Burris H, Braiteh F, Vogelzang N, Spira A, Foster P, Lee Y, Van Cutsem E. Cabozantinib in hepatocellular carcinoma: results of a phase 2 placebo-controlled randomized discontinuation study. Ann Oncol. 2017 Mar 1;28(3):528-534.	Badanie dyskontynuacyjne; niezgodność dawki i innych założeń wejściowych.
Kudo 2018	Kudo M. Cabozantinib as a Second-Line Agent in Advanced Hepatocellular Carcinoma. Liver Cancer. 2018 May;7(2):123-133.	Przegląd nienoszący znamion systematyczności.
Schoffski 2017	Schöffski P, Gordon M, Smith DC, Kurzrock R, Daud A, Vogelzang NJ, Lee Y, Scheffold C, Shapiro GI. Phase II randomised discontinuation trial of cabozantinib in patients with advanced solid tumours. European journal of cancer (oxford, england : 1990);2017;86:296-304.	Badanie dyskontynuacyjne; niezgodność dawki i innych założeń wejściowych.
Verslype 2012	Verslype C, Lee Cohn A, Katie Kelley R, Yang T-S, Su W-C, Ramies DA, Lee Y, Shen X, Van Cutsem E. Activity of cabozantinib (XL184) in hepatocellular carcinoma: results from a phase II randomized discontinuation trial (RDT). Journal of clinical oncology;2012;30;15 SUPPL. 1.	Badanie dyskontynuacyjne; niezgodność dawki i innych założeń wejściowych.
Zhang 2015	Zhang B, Zhang X, Zhou T, Liu J. Clinical observation of liver cancer patients treated with axitinib and cabozantinib after failed sorafenib treatment: a case report and literature review. Cancer Biol Ther. 2015;16(2):215-8.	Przegląd nienoszący znamion systematyczności.

Opracowania wtórne

Tab. 29. Prace wykluczone z przeglądu - opracowania wtórne.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Kudo 2018	Kudo M. Cabozantinib as a Second-Line Agent in Advanced Hepatocellular Carcinoma. Liver Cancer. 2018 May;7(2):123-133.	Przegląd nienoszący znamion systematyczności.
Zhang 2015	Zhang B, Zhang X, Zhou T, Liu J. Clinical observation of liver cancer patients treated with axitinib and cabozantinib after failed sorafenib treatment: a case report and literature review. Cancer Biol Ther. 2015;16(2):215-8.	Przegląd nienoszący znamion systematyczności.

Aneks 4. Wyniki wyszukiwania rejestrów badań klinicznych

Data ostatniego przeszukiwania: 17.12.2018.

clinicaltrials.gov

Tab. 30. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie ClinicalTrials.gov.

NCT	Nazwa badania	Interwencja	Komparator	Wyniki na stronie rejestru	Zidentyfikowane publikacje	Status badania
NCT01908426	Study of Cabozantinib (XL184) vs Placebo in Subjects With Hepatocellular Carcinoma Who Have Received Prior Sorafenib (CELESTIAL)	Kabozantynib (XL 184) 60 mg w tabletkach 1 raz dziennie	Placebo - tabletki odpowiadające tabletkom kabozantynibu 1 raz dziennie	Nadestane, ale jeszcze nie opublikowane na stronie. Data nadestania: 16.10.2018, data odesłania wyników po kontroli jakości: 13.11.2018.	Abou-Alfa 2018	Aktywne, nie rekrutuje pacjentów

clinicaltrialsregister.eu

Tab. 31. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie clinicaltrialsregister.eu.

Numer kodowy protokołu sponsora	Nazwa badania	Interwencja	Komparator	Wyniki na stronie rejestru	Zidentyfikowane publikacje	Status badania
XL184-309	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study of Cabozantinib (XL184) vs Placebo in Subjects with Hepatocellular Carcinoma Who Have Received Prior Sorafenib	Kabozantynib (XL 184) 60 mg w tabletkach 1 raz dziennie	Placebo - tabletki odpowiadające tabletkom kabozantynibu 1 raz dziennie	Nie	Abou-Alfa 2018	Trwające

Aneks 5. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych pierwotnych badaniach klinicznych

Tab. 32. Kryteria włączenia i wykluczenia.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
CELESTIAL	<ul style="list-style-type: none"> • pacjenci byli w wieku 18 lat lub starsi, • patologiczna diagnoza raka wątrobowokomórkowego, który nie był podatny na leczenie, • funkcja wątroby klasy A w skali Childa-Pugha (wynik 5 do 6 punktów na 15 możliwych, przy czym wyższe wyniki wskazują na bardziej zaawansowaną chorobę wątroby, wynik to suma pięciu miar klinicznych czynności wątroby: bilirubiny całkowitej, albuminy w surowicy, czasu protrombinowego, wodobrzusza i encefalopatii wątrobowej), • pacjenci otrzymywali wcześniej leczenie sorafenibem i mieli progresję choroby po co najmniej jednokrotnym ogólnoustrojowym leczeniu raka wątrobowokomórkowego, ale mogli oni otrzymać nawet dwie wcześniejsze terapie ogólnoustrojowe, • wynik w skali ECOG wynoszący 0 lub 1 (w 5-punktowej skali, przy czym wyższe wyniki wskazują na większą niepełnosprawność), • prawidłowe wyniki parametrów hematologicznych, • prawidłowa czynność nerek. 	<ul style="list-style-type: none"> • pacjenci nie mogli mieć wcześniejszego leczenia kabozantynibem, • pacjenci nie mogli mieć niekontrolowanej klinicznie istotnej choroby.

Aneks 6. Wyjściowe dane demograficzne w pierwotnych badaniach klinicznych

Tab. 33. Wyjściowe dane demograficzne.

Badanie	Grupa badana (n)	Wiek [mediana (zakres)]	Płeć męska [n (%)]	Populacja azjatycka [n (%)]	Stan wg ECOG [n (%)]			Czynnik etiologiczny [n (%)]*							Przerzuty poza wątrobę [n (%)]	Naciekanie naczyń krwionośnych [n (%)]
					0	1	2	HBV	HCV	HBV i HCV	Alkohol	NASH	Inny	Nieznany		
CELESTIAL	Kabozantynib (470)	64 (22-86)	379 (81)	116 (25)	245 (52)	224 (48)	1 (<1)	178 (38)	113 (24)	8 (2)	112 (24)	43 (9)	24 (5)	75 (16)	369 (79)	129 (27)
	Placebo (237)	64 (24-86)	202 (85)	59 (25)	131 (55)	106 (45)	0 (0)	89 (38)	55 (23)	4 (2)	39 (16)	23 (10)	16 (7)	47 (20)	182 (77)	81 (34)

ECOG - Eastern Cooperative Oncology Group - 5-punktowa skala służąca do oceny stanu sprawności, przy czym wyższy wynik oznacza większą niepełnosprawność; HBV - wirus zapalenia wątroby typu B (WZW B, ang. *hepatitis B virus*); HCV - wirus zapalenia wątroby typu C (WZW C, ang. *hepatitis C virus*); NASH - niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby (ang. *nonalcoholic steatohepatitis*); n - liczba pacjentów.

* Czynniki etiologiczne oceniano na podstawie formularzy zgłoszeń przypadku. Niektórzy pacjenci mieli więcej niż jeden czynnik.

Aneks 7. Przyczyny nieukończenia badania

Tab. 34. Przyczyny nieukończenia badania.

Parametr	CELESTIAL	
	Kabozantynib	Placebo
Liczba randomizowanych pacjentów [n]	470	237
Liczba pacjentów, którzy otrzymali lek [n]	467	237
Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie skuteczności [n]	470	237
Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa [n]	467	237
Liczba pacjentów, którzy przegrali badanie	394	211
Liczba pacjentów, którzy kontynuowali leczenie	73	26
Przyczyny przerwania leczenia [n (%)]		
Progresja choroby lub nawrót choroby	206 (43,8%)	152 (64,1%)
Działania niepożądane	98 (20,9%)	11 (4,6%)
Działania niepożądane związane z leczeniem	76 (16,2%)	7 (3,0%)
Pogorszenie stanu klinicznego	72 (15,3%)	38 (16,0%)
Wycofanie zgody	11 (2,3%)	6 (2,5%)
Inne	7 (1,5%)	4 (1,7%)

Aneks 8. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach włączonych do opracowania

Tab. 35. Punkty końcowe uwzględnione i nieuwzględnione w analizie klinicznej.

Punkt końcowy	Komentarz
Skuteczność – pierwszorzędowy punkt końcowy	
Przeżycie całkowite	Przeżycie całkowite (OS, ang. <i>Overall Survival</i>) zostało zdefiniowane jako czas od podania pierwszej dawki badanego leczenia do zgonu z dowolnej przyczyny. Przeżycie całkowite stanowi pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu CELESTIAL.
Skuteczność - drugorzędowe punkty końcowe	
Przeżycie wolne od progresji choroby	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, ang. <i>Progression Free Survival</i>) jest definiowane jako czas od daty podania pierwszej dawki badanego leczenia do pierwszej radiograficznej dokumentacji obiektywnej progresji choroby lub do zgonu w trakcie trwania badania z powodu jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, które zdarzenie nastąpi wcześniej.
Obiektywny wskaźnik odpowiedzi	Obiektywny wskaźnik odpowiedzi (ORR, ang. <i>Objective Response Rate</i>) jest zdefiniowany jako liczba pacjentów z najlepszą odpowiedzią całkowitą poprzez uzyskanie potwierdzonej odpowiedzi całkowitej lub potwierdzonej odpowiedzi częściowej według RECIST v1.1, w stosunku do całej populacji pacjentów. Potwierdzone odpowiedzi to te, które utrzymywały się na powtarzającym obrazowaniu co najmniej 4 tygodnie po pierwotnej dokumentacji odpowiedzi.
Odpowiedź całkowita	Odpowiedź całkowita (CR, ang. <i>Complete Response</i>) została zdefiniowana zgodnie z kryteriami RECIST v1.1. Dla zmian mierzalnych: ustąpienie wszystkich zmian mierzalnych i wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych <10 mm. Dla zmian niemierzalnych: ustąpienie wszystkich zmian niemierzalnych. Wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych <10 mm. Normalizacja markerów nowotworowych, gdy w ocenie odpowiedzi uwzględnia się stężenia markerów nowotworowych.
Częściowa odpowiedź	Odpowiedź częściowa (PR, ang. <i>Partial Response</i>) została zdefiniowana zgodnie z kryteriami RECIST v1.1 jako zmniejszenie sumy najdłuższych wymiarów zmian docelowych o $\geq 30\%$ w stosunku do badania wyjściowego.
Bezpieczeństwo	
Zdarzenia niepożądane	Bezpieczeństwo było oceniane w sposób ciągły, a ciężkość zdarzeń niepożądanych była oceniana przez badacza zgodnie z ogólnymi kryteriami terminologii dla zdarzeń niepożądanych National Cancer Institute, wersja 4.0. Oceniane punkty końcowe (każdy w zróżnicowaniu ze względu na ciężkość: jakiegokolwiek stopnia, 3. stopnia, 4. stopnia): <ul style="list-style-type: none"> • jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane; • biegunka; • spadek apetytu; • erytrodysestezja dłoniowo-podeszwowa; • zmęczenie; • nudności; • nadciśnienie;

Punkt końcowy	Komentarz
	<ul style="list-style-type: none"> • wymioty; • wzrost AST; • astenia; • dysfonia; • zaparcia; • ból brzucha; • spadek masy ciała; • wzrost ALT; • stan zapalny błony śluzowej; • gorączka; • ból nadbrzusza; • kaszel; • obrzęk obwodowy; • zapalenie żołądka; • duszność; • wysypka; • wodobrzusze; • zaburzenia smaku; • hipoalbuminemia; • ból głowy; • trombocytopenia; • bezsenność; • zawroty głowy; • niestrawność; • niedokrwistość; • ból pleców; • wzrost poziomu bilirubiny w osoczu; • spadek liczby płytek krwi.

Aneks 9. Podsumowanie metodyki badań

Tab. 36. Metodyka badań.

Badanie	CELESTIAL
Metoda badania	Badanie III razy, prospektywne, wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaslepione, kontrolowane placebo.
Typ badania	Równoległe.
Lokalizacja ośrodków	95 ośrodków w 19 krajach.
Liczebność populacji (randomizowani/analiza skut./analiza bezp.)	707/707/704*
Czas obserwacji	Od września 2013 r. do września 2017 r.; data ostatniego odcięcia danych: 1 czerwca 2017. 38 miesięcy.
Populacja	Dorośli pacjenci z rakiem wątrobowokomórkowym, niekwalifikujący się do leczenia operacyjnego, z klasą czynności wątroby A wg Childa-Pugha, wcześniej leczeni sorafenibem, nieskutecznie leczeni co najmniej jedną (maksymalnie 2) terapią ogólnoustrojową.
Porównywane interwencje	Kabozantynib 60 mg raz dziennie. Placebo.
Szczegółowy protokół leczenia	Tak.
Metody statystyczne	Tak.
Uzasadnienie liczebności próby	Tak. Oszacowano, że próba o wielkości 760 pacjentów, z łączną liczbą 621 zgonów, dostarczyłaby 90% mocy w celu wykrycia współczynnika ryzyka (HR) wynoszącego 0,76 na korzyść kabozantynibu w porównaniu z placebo.
Udział sponsora	Opisany. Badanie sponsorowane przez firmę Exelixis.
Analiza ITT	Tak. Skuteczność oceniano u wszystkich losowo przydzielonych pacjentów zgodnie z zaplanowanym leczeniem. Bezpieczeństwo oceniano u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku.
Hipoteza	Superiority - badanie zaprojektowano tak, by wykazać wyższość kabozantynibu względem placebo w zakresie przeżycia całkowitego (OS).

* druga pośrednia analiza (interim analysis), data odcięcia 1 czerwca 2017, 773 pacjentów do września 2017.

Aneks 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego

Tab. 37. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zasłepienie badaczy i pacjentów	Zasłepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Ogólna jakość
CELESTIAL	niskie*	niskie*	niskie**	nieznane	niskie [^]	niskie	nieznane

* Randomizacja została przeprowadzona w centralnej lokalizacji poprzez interaktywny system odpowiedzi z użyciem permutowanych bloków, stratyfikowany według czynnika etiologicznego (wirus zapalenia wątroby typu B [HBV]; wirus zapalenia wątroby typu C [HCV]), region geograficzny (Azja lub inne) oraz dowody na pozawątrobowe rozprzestrzenianie się choroby, inwazję makronacyniową lub jedno i drugie.

** Badanie opisane jak podwójnie zasłepione.

[^] Różnica pomiędzy grupami w odsetkach pacjentów utraconych z obserwacji wynosi 8%, a przyczyny nieukończenia badania są zbliżone w obu grupach.

Legenda:

- Randomizacja
 - właściwa - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - niewłaściwa - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Ukrycie kodu randomizacji
 - poprawne - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - niepoprawne - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Zasłepienie badaczy i pacjentów
 - badanie opisane jako zasłepione lub badanie niezasłepione, jednak brak zasłepienia nie ma wpływu na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - badanie opisane jako niezasłepione; brak zasłepienia może mieć wpływ na wyniki - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych na temat zasłepienia - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Zasłepienie oceny efektów
 - opisane i właściwe - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak lub niewłaściwe - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Niekompletne dane zaadresowane
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $> 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami - wysokie ryzyko błędu systematycznego;

- brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Selektywne raportowanie
 - opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - niewystarczające dane dla określenia czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Ogólna jakość
 - niskie ryzyko błędu systematycznego dla wszystkich kluczowych domen - potencjalny błąd z małym prawdopodobieństwem w poważny sposób wpłynie na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - niejasne ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen - potencjalny błąd, który poddaje w wątpliwość wyniki - nieznane ryzyko błędu;
 - wysokie ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen - potencjalny błąd, który w poważny sposób osłabia pewność wyników - wysokie ryzyko błędu.

Aneks 11. Formularze ekstrakcji danych

Tab. 38. Formularz ekstrakcji dla danych binarnych.

Badanie	Populacja	Porównanie	Horyzont	Dane			
				Interwencja		Kontrola	
				n	N	n	N

Tab. 39. Formularz ekstrakcji dla danych ciągłych.

Badanie	Populacja	Porównanie	Horyzont	Rozmiar grupy		Średnia		SD lub SEM lub 95%CI		
				I	K	I	K	I	K	

I – Interwencja, K – Komparator, SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*), SE – błąd standardowy (ang. *standard error*), 95% CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*)

Aneks 12. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Komunikatów dotyczących bezpieczeństwa kabozantynibu (Cabometyx®) poszukiwano na stronach internetowych następujących urzędów i agencji:

- europejskiej Agencji ds. Leków (European Medicines Agency, EMA),
- polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA),
- holenderskiej bazy Lareb,
- brytyjskiej agencji ds. regulacji leków (Medicines & Healthcare products Regulatory Agency, MHRA),
- europejskiej bazy zgłoszeń działań niepożądanych (European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports, ADRReports),
- australijskiej Agencji ds. Bezpieczeństwa Leków (Therapeutic Goods Administration, TGA).

Data ostatniego wyszukiwania: 10.12.2018.

EMA

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem kabozantynibu (Cabometyx®) (obserwowanymi u więcej niż 1 na 4 pacjentów) są biegunka, zmęczenie, nudności (mdłości), erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (zespół ręka-stopą, który objawia się wysypką oraz drętwieniem dłoni i stóp), wysokie ciśnienie krwi, wymioty, utrata masy ciała oraz zaparcia.

Do najpoważniejszych działań niepożądanych zaliczane są: ból zlokalizowany w okolicy jamy brzusznej, wysięk w jamie opłucnej (gromadzenie się płynu między płucami a klatką piersiową), biegunka, nudności [EMA Cabometyx].

FDA

Na stronie amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków FDA/MedWatch odnaleziono jedynie komunikat dotyczący bezpieczeństwa zastosowania produktu leczniczego Cometriq® (kabozantynib w kapsułkach). [FDA Cometriq] Produkty lecznicze Cabometyx® (kabozantynib) w tabletkach i Cometriq® (kabozantynib) w kapsułkach nie są równoważne biologicznie i nie należy ich stosować zamiennie, [ChPL Cabometyx] z tego względu komunikatu odnoszącego się do produktu Cometriq®, nie przytoczono w niniejszym raporcie.

ADRReports

Na stronie Europejskiej bazy danych o podejrzewanych działaniach niepożądanych zidentyfikowano liczby raportowanych poszczególnych zdarzeń niepożądanych z podziałem

na poszczególne układy narządowe wg MedDRA. Zestawienie zgłoszonych działań na dzień 10.12.2018 zobrazowano w poniższej tabeli.

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance
Choroby krwi i układu limfatycznego	23
Choroby serca	17
Choroby dziedziczne, rodzinne i genetyczne	0
Choroby ucha i błędnika	1
Choroby endokrynologiczne	40
Choroby oka	5
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	173
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	151
Choroby wątroby i dróg żółciowych	24
Choroby układu odpornościowego	1
Infekcje i choroby pasożytnicze	41
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	39
Odchylenia w parametrach badań	67
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	57
Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	35
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	50
Choroby układu nerwowego	76
Stany związane z ciążą, porodem i okresem okołoporodowym	0
Kwestie związane z produktem	0
Choroby psychiatryczne	20
Choroby nerek i dróg moczowych	22
Choroby układu rozrodczego i piersi	1
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	71
Choroby skóry i tkanki podskórnej	113
Zaburzenia społeczne	2
Procedury chirurgiczne i medyczne	7
Choroby naczyniowe	56
ŁĄCZNIE	1092

TGA

Na stronie australijskiej Therapeutic Goods Administration zidentyfikowano raport oceny publicznej (Public Assessment Report) dotyczący kabozantynibu, w którym przedstawiono podsumowanie planu zarządzania ryzykiem w zakresie bezpieczeństwa zastosowania preparatu Cabometyx.

Podsumowanie istotnych zagadnień z zakresu bezpieczeństwa		Nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii		Minimalizacja ryzyka	
		Rutynowa	Dodatkowa	Rutynowa	Dodatkowa
Istotne zidentyfikowane ryzyka	Perforacja żołądkowo-jelitowa	+	+++	+	-
	Przetoka	+	+++	+	-
	Zdarzenie zakrzepowo-zatorowe	+	+++	+	-
	Krwawienie (stopnia ≥ 3)	+	+++	+	-
	Powikłania rany	+	+++	+	-
	Nadciśnienie	+	+++	+	-
	Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii	+	+++	+	-
	Biegunka	+	+++	+	-
	Zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej	+	+++	+	-
	Niedoczynność tarczycy	+	+++	+	-
	Martwica kości	+	+++	+	-
	Proteinuria	+	+++	+	-
Istotne potencjalne ryzyka	Wydłużenie odcinka QT	+	-	+	-
	Niewydolność nerek	+	-	+	-
	Hepatotoksyczność	+	-	+	-
	Upośledzenie płodności	+	-	+	-
	Embriotoksyczność	+	-	+	-
	Błąd w leczeniu	+	-	+	-
	Rakotwórczość*	+	-	+	-
Brakujące informacje	Zastosowanie w populacji pediatrycznej	+	-	+	-
	Zastosowanie u kobiet w ciąży i karmiących	+	-	+	-
	Zastosowanie u pacjentów z niewydolnością serca	+	-	+	-

Podsumowanie istotnych zagadnień z zakresu bezpieczeństwa	Nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii		Minimalizacja ryzyka	
	Rutynowa	Dodatkowa	Rutynowa	Dodatkowa
Zastosowanie u pacjentów z ciężkim upośledzeniem pracy wątroby	+	-	+	-
Zastosowanie u pacjentów z ciężkim upośledzeniem pracy nerek	+	-	+	-



















* Rakotwórczość jest obecnie uwzględniona jako istotne potencjalne ryzyko w specyfikacji bezpieczeństwa, a nie brakujące informacje, na podstawie wyników badania XL184-036, które zostało ukończone.

** Dodatkowe planowane prospektywne, nieinterwencyjne badanie Cabometyxu w raku nerkowokomórkowym w celu oceny stosunku ryzyka do korzyści w odniesieniu do wszystkich zidentyfikowanych zagrożeń.

Na pozostałych stronach internetowych nie zidentyfikowano żadnych doniesień z zakresu bezpieczeństwa zastosowania produktu Cabometyx.

Aneks 13. Zestawienie wyników analizy pierwotnych badań klinicznych

Tab. 40. Wyniki z zakresu skuteczności - zmienne ciągłe.

Punkt końcowy	Kabozantynib			Placebo			Różnica efektu	
	N	Mediana (m-ce)	95% CI	N	Mediana (m-ce)	95% CI	HR zgonu (95% CI)	Wartość p
Przeżycie całkowite (OS)	470	10,2	9,1; 12,0	237	8,0	6,8; 9,4	0,76 (0,63; 0,92)	0,005
								
Przeżycie bez progresji (PFS)	470	5,2	4,0; 5,5	237	1,9	1,9; 1,9	0,44 (0,36; 0,52)	<0,001
								

OS - przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PFS - przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); N - liczba wszystkich pacjentów w danej grupie; HR - współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*).

* dane nieopublikowane, dostarczone przez firmę IPSEN.

Tab. 41. Wyniki z zakresu skuteczności - zmienne binarne.

Punkt końcowy	Kabozantynib n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR)	18/470 (3,8%)	2/237 (0,8%)	4,68 (1,08; 20,34)	0,0396	2,99 (0,90; 5,08)	0,0051	33,49 (19,70; 111,58)
Odpowiedź całkowita (CR)	0/470 (0,0%)	0/237 (0,0%)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Odpowiedź częściowa (PR)	18/470 (3,8%)	1/237 (0,4%)	9,40 (1,25; 70,84)	0,0297	3,41 (1,49; 5,33)	0,0005	29,34 (18,76; 67,27)
Stabilna choroba (SD)	282/470 (60,0%)	78/237 (32,9%)	3,06 (2,20; 4,24)	<0,0001	27,09 (19,65; 34,53)	<0,0001	3,69 (2,90; 5,09)
Progresja choroby (PD)	98/470 (20,9%)	131/237 (55,3%)	0,21 (0,15; 0,30)	<0,0001	-34,42 (-41,74; -27,10)	<0,0001	2,91 (2,40; 3,69)
Kontrola choroby (PR lub SD)	300/470 (63,8%)	79/237 (33,3%)	3,53 (2,54; 4,91)	<0,0001	30,50 (23,09; 37,91)	<0,0001	3,28 (2,64; 4,33)

Odpowiedź guza została oceniona przez badacza zgodnie z kryteriami RECIST w wersji 1.1.

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *number needed to treat for an additional beneficial endpoint*); ORR - odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. *objective response rate*); CR - odpowiedź całkowita (ang. *complete response*); PR - odpowiedź częściowa (ang. *partial response*); SD - stabilna choroba (ang. *stable disease*); PD - progresja choroby (ang. *progressive disease*); n.d - nie dotyczy.

Tab. 42. Wyniki z zakresu bezpieczeństwa.

Zdarzenie niepożądane	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)
Zdarzenia niepożądane jakiegokolwiek stopnia		
jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane	460/467 (98,5%)	219/237 (92,4%)

Zdarzenie niepożądane	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)
poważne zdarzenia niepożądane*	233**/467 (49,9%)	88**/237 (37,1%)
biegunka	251/467 (53,7%)	44/237 (18,6%)
spadek apetytu	225/467 (48,2%)	43/237 (18,1%)
erytrodysstezja dłoniowo-podeszwowa	217/467 (46,5%)	12/237 (5,1%)
zmęczenie	212/467 (45,4%)	70/237 (29,5%)
nudności	147/467 (31,5%)	42/237 (17,7%)
nadciśnienie	137/467 (29,3%)	14/237 (5,9%)
wymioty	121/467 (25,9%)	28/237 (11,8%)
wzrost AST	105/467 (22,5%)	27/237 (11,4%)
astenia	102/467 (21,8%)	18/237 (7,6%)
dysfonia	90/467 (19,3%)	5/237 (2,1%)
zaparcia	87/467 (18,6%)	45/237 (19,0%)
ból brzucha	83/467 (17,8%)	60/237 (25,3%)
spadek masy ciała	81/467 (17,3%)	14/237 (5,9%)
wzrost ALT	80/467 (17,1%)	13/237 (5,5%)
stan zapalny błony śluzowej	65/467 (13,9%)	5/237 (2,1%)
gorączka	64/467 (13,7%)	24/237 (10,1%)
ból nadbrzusza	63/467 (13,5%)	31/237 (13,1%)
kaszel	63/467 (13,5%)	26/237 (11,0%)
obrzęk obwodowy	63/467 (13,5%)	32/237 (13,5%)
zapalenie żołądka	63/467 (13,5%)	5/237 (2,1%)
duszność	58/467 (12,4%)	24/237 (10,1%)
wysypka	58/467 (12,4%)	14/237 (5,9%)
wodobrzusze	57/467 (12,2%)	30/237 (12,7%)
zaburzenia smaku	56/467 (12,0%)	5/237 (2,1%)
hipoalbuminemia	55/467 (11,8%)	12/237 (5,1%)
ból głowy	52/467 (11,1%)	16/237 (6,8%)
trombocytopenia	52/467 (11,1%)	1/237 (0,4%)
bezsenna	49/467 (10,5%)	17/237 (7,2%)
zawroty głowy	48/467 (10,3%)	15/237 (6,3%)
niestrawność	47/467 (10,1%)	7/237 (3,0%)
niedokrwistość	46/467 (9,9%)	19/237 (8,0%)
ból pleców	46/467 (9,9%)	24/237 (10,1%)
wzrost poziomu bilirubiny w osoczu	45/467 (9,6%)	17/237 (7,2%)
spadek liczby płytek krwi	45/467 (9,6%)	7/237 (3,0%)
Zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia		
jakikolwiek zdarzenia niepożądane	316/467 (67,7%)	86/237 (36,3%)
biegunka	46/467 (9,9%)	4/237 (1,7%)
spadek apetytu	27/467 (5,8%)	1/237 (0,4%)
erytrodysstezja dłoniowo-podeszwowa	79/467 (16,9%)	0/237 (0,0%)
zmęczenie	49/467 (10,5%)	10/237 (4,2%)
nudności	10/467 (2,1%)	4/237 (1,7%)
nadciśnienie	74/467 (15,8%)	4/237 (1,7%)
wymioty	2/467 (0,4%)	6/237 (2,5%)
wzrost AST	55/467 (11,8%)	16/237 (6,8%)
astenia	32/467 (6,9%)	4/237 (1,7%)

Zdarzenie niepożądane	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)
dysfonia	3/467 (0,6%)	0/237 (0,0%)
zaparcia	2/467 (0,4%)	0/237 (0,0%)
ból brzucha	8/467 (1,7%)	10/237 (4,2%)
spadek masy ciała	5/467 (1,1%)	0/237 (0,0%)
wzrost ALT	23/467 (4,9%)	5/237 (2,1%)
stan zapalny błony śluzowej	8/467 (1,7%)	1/237 (0,4%)
gorączka	0/467 (0,0%)	1/237 (0,4%)
ból nadbrzusza	3/467 (0,6%)	0/237 (0,0%)
kaszel	1/467 (0,2%)	0/237 (0,0%)
obrzęk obwodowy	4/467 (0,9%)	2/237 (0,8%)
zapalenie żołądka	8/467 (1,7%)	0/237 (0,0%)
duszność	15/467 (3,2%)	1/237 (0,4%)
wysypka	2/467 (0,4%)	1/237 (0,4%)
wodobrzusze	18/467 (3,9%)	11/237 (4,6%)
hipoalbuminemia	2/467 (0,4%)	0/237 (0,0%)
ból głowy	1/467 (0,2%)	1/237 (0,4%)
trombocytopenia	16/467 (3,4%)	0/237 (0,0%)
bezsennaść	1/467 (0,2%)	0/237 (0,0%)
zawroty głowy	2/467 (0,4%)	0/237 (0,0%)
niedokrwistość	19/467 (4,1%)	12/237 (5,1%)
ból pleców	5/467 (1,1%)	1/237 (0,4%)
wzrost poziomu bilirubiny w osoczu	14/467 (3,0%)	4/237 (1,7%)
spadek liczby płytek krwi	17/467 (3,6%)	2/237 (0,8%)

* Poważne zdarzenie niepożądane zdefiniowano jako zdarzenia niepożądane jakiegokolwiek stopnia, które spowodowały zgon, zagrażały życiu, spowodowały hospitalizację lub przedłużenie hospitalizacji, zostały uznane za ważne z medycznego punktu widzenia lub spowodowały niepełnosprawność lub wadę wrodzoną.

** Wartości liczbowe wycięzono z wartości procentowych podanych w treści publikacji Abou-Alfa 2018.

Aneks 14. Kryteria RECIST

Od 2000 roku kryteria RECIST stanowią standard oceny odpowiedzi w badaniach klinicznych. Obecnie zaleca się stosowanie uaktualnionej wersji kryteriów RECIST - wersja 1.1. Najistotniejsze zmiany względem wersji 1.0 dotyczą zmniejszenia liczby ocenianych zmian mierzalnych, wykonywania pomiaru węzłów chłonnych w osi krótkiej, definicji progresji choroby oraz wprowadzenia nowych metod obserwacji. W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę kryteriów RECIST 1.1. [Płuzański 2014]

Tab. 43. Kryteria RECIST 1.1.

Charakterystyka	RECIST			
Sposób pomiaru wielkości zmiany na początku	Zmiany mierzalne: aby uznać zmianę za mierzalną, jej najdłuższy wymiar mierzony na podstawie badania TK musi przekraczać 10 mm. W przeciwieństwie do pozostałych zmian mierzalnych węzły chłonne mierzone są w osi krótkiej.			
	Zmiany niemierzalne: wszystkie inne zmiany, ogniska choroby poniżej 10 mm lub niespełniające kryteriów minimalnego wymiaru dla zmian mierzalnych przy innych metodach pomiaru, a także powiększone węzły chłonne, mierzące w osi krótkiej między 10 a 15 mm.			
Odpowiedź	1. Zmiany mierzalne			
	CR: ustąpienie wszystkich zmian mierzalnych i wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych <10 mm			
	PR: zmniejszenie sumy wymiarów o przynajmniej 30% w porównaniu z badaniem wyjściowym			
	PD: zwiększenie sumy wymiarów o przynajmniej 20% i minimum 5 mm w porównaniu z najmniejszą sumą uzyskaną podczas leczenia lub wystąpienie nowej zmiany			
	SD: zmiana sumy wymiarów niespełniająca kryteriów PR lub PD			
	2. Zmiany niemierzalne			
	CR: ustąpienie wszystkich zmian niemierzalnych. Wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych <10 mm. Normalizacja markerów nowotworowych (gdy w ocenie odpowiedzi uwzględnia się stężenia markerów nowotworowych)			
PD: wystąpienie nowej zmiany lub jednoznaczne zwiększenie zmian niemierzalnych				
Nie-CR i Nie-PD		Obecność zmian niemierzalnych i/lub utrzymywanie się podwyższonych stężeń markerów nowotworowych (gdy w ocenie odpowiedzi uwzględnia się stężenia markerów nowotworowych)		
Ogólna odpowiedź	Zmiany mierzalne	Zmiany niemierzalne	Nowa zmiana	Ogólna odpowiedź
	CR	CR	Nie	CR
	CR lub PR	Nie-CR i nie-PD	Nie	PR
	PR	Nie-PD	Nie	PR
	SD	Nie-PD	Nie	SD
	PD	Każda odpowiedź	Tak lub nie	PD
	Każda odpowiedź	PD	Tak lub Nie	PD
	Każda odpowiedź	Każda odpowiedź	Tak	PD

TK - tomografia komputerowa; CR - odpowiedź całkowita; PR - odpowiedź częściowa; PD - progresja choroby; NC - brak zmian; SD - stabilna choroba.

Źródło: Płuzański 2014

Aneks 15. Skala ECOG

Skala ECOG (skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group) pozwalająca określić stan ogólny oraz jakość życia pacjenta z chorobą nowotworową. [skala ECOG]

Tab. 44. Skala ECOG.

Stopień sprawności	Opis
0	Bez obecności objawów choroby, sprawność prawidłowa, pełna aktywność, zdolność do samodzielnego wykonywania wszystkich czynności i pracy.
1	Obecność objawów choroby, zdolność do wykonywania czynności codziennych i lekkiej pracy, nie ma konieczności przebywania w łóżku w ciągu dnia.
2	Obecność objawów choroby, znacznie ograniczona aktywność, zdolność do wykonywania czynności codziennych, brak zdolności do wykonywania pracy, konieczność przebywania w łóżku mniej niż 50% dnia.
3	Ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, konieczność spędzania w łóżku ponad połowy dnia.
4	Konieczność opieki osoby drugiej, stałe przebywanie w łóżku.
5	Zgon.

Spis rysunków

Rys. 1. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania pierwotne) –diagram PRISMA [Moher 2009].	15
Rys. 2. Selekcja prac włączonych do opracowania (efektywność praktyczna) – diagram PRISMA [Moher 2009].	17
Rys. 3. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania wtórne) – diagram PRISMA [Moher 2009].	19
Rys. 4. Przeżycie całkowite.	25
Rys. 5. Przeżycie wolne od progresji choroby.	27

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.	8
Tab. 2. Kryteria selekcji badań pierwotnych w przeglądzie systematycznym.	10
Tab. 3. Kryteria selekcji opracowań wtórnych w przeglądzie systematycznym.	10
Tab. 4. Kryteria selekcji badań efektywności praktycznej w przeglądzie systematycznym.	11
Tab. 5. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do analizy.	20
Tab. 6. Przeżycie całkowite.	25
Tab. 7. Oszacowania przeżycia całkowitego wg Kaplana-Meiera.	25
Tab. 8. Przeżycie całkowite - populacja pacjentów stosujących uprzednio wyłącznie sorafenib.	26
Tab. 9. Przeżycie wolne od progresji choroby.	26
Tab. 10. Przeżycie wolne od progresji choroby - populacja pacjentów stosujących uprzednio wyłącznie sorafenib.	28
Tab. 11. Odsetek obiektywnych odpowiedzi.	29
Tab. 12. Ocena odpowiedzi guza.	30
Tab. 13. Zdarzenia niepożądane jakiegokolwiek stopnia.	31
Tab. 14. Zdarzenia niepożądane 3. stopnia.	32
Tab. 15. Zdarzenia niepożądane 4. stopnia.	33
Tab. 16. Zdarzenia niepożądane 3-4. stopnia.	34
Tab. 17. Międzynarodowa baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 10.12.2018). [vigiaccess.org]	35
Tab. 18. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 10.12.2018). [adrreports.eu]	36
Tab. 19. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Medline (PubMed), 11.12.2018.	46
Tab. 20. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Library, 11.12.2018.	47
Tab. 21. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Embase, 11.12.2018.	48
Tab. 22. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Medline (PubMed), 11.12.2018.	48
Tab. 23. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Library, 11.12.2018.	49
Tab. 24. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Embase, 11.12.2018.	50
Tab. 25. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Medline (PubMed), 11.12.2018.	50
Tab. 26. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Library, 11.12.2018.	51

Tab. 27. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Embase, 11.12.2018.	52
Tab. 28. Prace wykluczone z przeglądu - badania pierwotne.	54
Tab. 29. Prace wykluczone z przeglądu - opracowania wtórne.	55
Tab. 30. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie ClinicalTrials.gov.	56
Tab. 31. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie clinicaltrialsregister.eu.	56
Tab. 32. Kryteria włączenia i wykluczenia.	57
Tab. 33. Wyjściowe dane demograficzne.	58
Tab. 34. Przyczyny nieukończenia badania.	59
Tab. 35. Punkty końcowe uwzględnione i nieuwzględnione w analizie klinicznej.	60
Tab. 36. Metodyka badań.	62
Tab. 37. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.	63
Tab. 38. Formularz ekstrakcji dla danych binarnych.	65
Tab. 39. Formularz ekstrakcji dla danych ciągłych.	65
Tab. 40. Wyniki z zakresu skuteczności - zmienne ciągłe.	70
Tab. 41. Wyniki z zakresu skuteczności - zmienne binarne.	70
Tab. 42. Wyniki z zakresu bezpieczeństwa.	70
Tab. 43. Kryteria RECIST 1.1.	73
Tab. 44. Skala ECOG.	74

Bibliografia

- AASLD 2018** Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, Sirlin CB, Abecassis MM, Roberts LR, Zhu AX, Murad MH, Marrero JA. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2018 Jan;67(1):358-380.
- ADR Reports** <http://www.adrreports.eu/en/search.html>. [Dostęp online: 2018.12.10].
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 2, 2016.
- APD
Cabometyx** Cabometyx® (kabozantynib) w leczeniu raka wątrobowokomórkowego. Analiza Problemu Decyzyjnego. Warszawa 2018.
- ChPL
Cabometyx** Charakterystyka Produktu Leczniczego Cabometyx.
https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/cabometyx-epar-product-information_pl.pdf. [Dostęp online: 2018.12.10].
- Cochrane
Handbook** <http://handbook.cochrane.org/>. [Dostęp online: 2018.12.10].
- EASL 2018** European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology* 69, 182-236 (2018).
- EASL-EASD-
EASO 2016** European Association for the Study of the L., European Association for the Study of, D. & European Association for the Study of, O. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 64, 1388-402 (2016).
- EMA
Cabometyx** European Medicines Agency. Cabometyx.
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cabometyx>. [Dostęp online: 2018.12.10].
- FDA
Cabometyx** <https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm497483.htm>. [Dostęp online: 2018.12.10].
- Llovet 2008** Llovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix J, Kramer BS, Lencioni R, Zhu AX, Sherman M, Schwartz M, Lotze M, Talwalkar J, Gores GJ; Panel of Experts in HCC-Design Clinical Trials. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2008 May 21;100(10):698-711.
- Moher 2009** Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med*. 2009 Aug 18;151(4):264-9.
- NCCN 2018** National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Hepatobiliary Cancer. Version 5.2018 - November 19, 2018.
- NICE
kabozantynib** National Institute for Health and Care Excellence. Cabozantinib for treating advanced hepatocellular carcinoma after prior therapy [ID1243] In development [GID-TA10287]. <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10287/documents/draft-scope-post-referral>. [Dostęp online: 2018.12.10].
- Plużański 2014** Plużański A. Kryteria odpowiedzi na leczenie RECIST 1.1. *Nowotwory Journal of Oncology* 2014, volume 64, number 4, 331-335.
- PTOK 2013** Potemski P, Polkowski W (red.), *Nowotwory pokarmowego [w:] Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013 r. [aktualizacja na dzień 02.12.2015]*
- Rozporządzenie
MZ 2012** Rozporządzenie 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.

SHPTG 2016

Marcin Krawczyk, Michał P. Wasilewicz, Marek Hartleb, Maciej Krzakowski, Piotr Milkiewicz, Andrzej Habiór, Bogna Górnicka, Lech Cierpka, Robert Król, Halina Cichoż-Lach, Joanna Raszeja-Wyszomirska oraz członkowie Sekcji Hepatologicznej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii. Rozpoznawanie i leczenie raka wątrobowokomórkowego – rekomendacje Sekcji Hepatologicznej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii. *Gastroenterologia Kliniczna* 2015, tom 7, nr 3, 65-89.

skala ECOG

<http://ptgo.softwebo.pl/dla-lekarza/materialy-pomocnicze/skale-stosowane-w-onkologii/skala-sprawnosci-whozubrodaecog/>. [Dostęp online: 2018.12.10].

**Ustawa
refundacyjna
2011**

Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696).